

Implicaciones del sistema renina-angiotensina en la nefropatía diabética

Luz Elena
Ortega-Pierres,¹
Ana Edith
Higareda-Mendoza,¹
Marco Aurelio
Pardo-Galván,²
Elda Beltrán-Peña,²
Anel Gómez-García,³
Victor Manuel
Fariás-Rodríguez,¹
Cleto Álvarez-Aguilar³

RESUMEN

En las últimas décadas, la diabetes mellitus tipo 2 ha tenido un alarmante incremento en su incidencia en el mundo y México, especialmente en la población mexicanoamericana. La etiología de la diabetes mellitus tipo 2 es múltiple, con una interacción compleja entre factores de riesgo ambientales y genéticos. El riñón es un órgano blanco que se daña en la diabetes mellitus tipo 2. La predisposición genética para la enfermedad renal en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 parece ser el resultado del efecto final acumulativo de múltiples factores. Los componentes del sistema renina-angiotensina y los polimorfismos en sus genes son un área de intensa investigación de asociación para la enfermedad renal. La identificación temprana de factores genéticos de riesgo para el desarrollo de la enfermedad renal podría favorecer el tratamiento oportuno y tener influencia en la respuesta al tratamiento con medicamentos y dieta.

SUMMARY

In the last decades, the incidence of type 2 diabetes has increased alarmingly worldwide including Mexico, and particularly among Mexican-Americans. The etiology of type 2 diabetes is multiple, in which there is a complex interaction between environmental and genetic risk factors. The kidney is a target organ that is damaged when type 2 diabetes occurs. The genetic predisposition for kidney disease in type 2 diabetes patients is the end result of the cumulative effects of multiple genetic and environmental factors. The components of the renin-angiotensin system and its genetic polymorphisms represent an area of intense research due to its association with kidney disease. Early identification of genetic risk factors for developing kidney disease could lead to timely treatment and may influence the response of the patients to drug therapy and diet recommendations.

¹División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas

²Laboratorio de Biología Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas

³Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General Regional 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelia, Michoacán

Autores 1 y 2, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán

Comunicación con:
Luz Elena
Ortega-Pierres.

Tels: (443) 312 0014, extensión 113.

Fax: (443) 313 3359.

Correo electrónico:
jzbgmd@prodigy.net.mx

Introducción

La insuficiencia renal crónica es un problema creciente y de gran influencia en los sistemas de salud de todo el mundo. A diferencia de otros problemas de salud pública que se catalogan por su alta frecuencia, en la insuficiencia renal crónica la frecuencia es relativamente baja y no es transmisible; sin embargo, por varias razones se considera un problema de salud pública. Una de éstas es el aumento progresivo en su incidencia y prevalencia en todo el mundo durante los últimos años. Otra es el costo del tratamiento sustitutivo y su frecuencia mucho más alta en los grupos mayores de 65 años, lo que vuelve el problema más grave ya que la edad de la población y la esperanza de vida en

muchos países del mundo, entre ellos México, van en aumento.¹ La incidencia de insuficiencia renal crónica se incrementa paulatinamente por diversas razones, entre las que sobresalen los factores ambientales, laborales, estilos de vida, el empleo de medicamentos potencialmente nefrotóxicos y los factores genéticos.²

No todos los países cuentan con registros confiables sobre la epidemiología de la insuficiencia renal crónica; por lo mismo, la incidencia y prevalencia detectadas tienen amplias variaciones. Entre los registros más completos están el de Estados Unidos, donde la incidencia es de 150 a 200 pacientes por millón de habitantes (ppmh) y la prevalencia está entre 1100 y 1300 ppmh.³ Por el contrario, en países de Latinoamérica las tasas de prevalencia osci-

Palabras clave

- ✓ nefropatía diabética
- ✓ sistema renina-angiotensina
- ✓ enzima convertidora de angiotensina

Key words

- ✓ diabetic nephropathy
- ✓ renin-angiotensin system
- ✓ angiotensin I-converting enzyme

lan entre 200 y 600 ppmh.^{3,4} En México, en 1996 se detectó, en población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social, una tasa de insuficiencia renal crónica de 200 ppmh.⁵ Las tasas menores se deben indudablemente a un porcentaje importante de subregistro. México no se escapa de esta situación y se demostró, en una encuesta realizada en el Instituto Mexicano del Seguro Social en población abierta, una prevalencia superior a 1000 ppmh⁶, que se acerca a la detectada en población mexicana residente en Estados Unidos.⁷ Además, la Secretaría de Salud, en su Guía Diagnóstico-Terapéutico de la Insuficiencia Renal Crónica, refiere tener detectados 55 mil casos de insuficiencia renal crónica terminal y cada año se descubren 10 mil casos nuevos.⁸ Sin embargo, sólo 20 % se encuentra en los diferentes programas de diálisis. Por otro lado, la ENSA 2000, cuyo objetivo principal fue identificar la prevalencia de hipertensión arterial en población adulta mexicana, reporta una prevalencia de proteinuria de 9.1 % en la población estudiada, 9.3 % en la población diabética sin hipertensión y un incremento a 19.6 % en la población con diabetes más hipertensión.⁹ Éstos son datos interesantes por aceptarse la proteinuria como un marcador de desarrollo y progresión de daño renal.

Nefropatía diabética

El riñón es un órgano blanco que cuando se afecta inexorablemente por la hiperglucemia propia de la diabetes mellitus tipo 2 existe pérdida de la función renal que lleva al sujeto a la muerte prematura si no se diagnostica y se trata oportunamente.¹⁰ Aproximadamente, una tercera parte de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 desarrolla insuficiencia renal crónica,¹¹ y 80 % de ellos son hipertensos, lo que acelera la tasa de progresión de la enfermedad renal;¹² sin embargo, los mecanismos involucrados no están completamente esclarecidos. La patogénesis de la nefropatía diabética implica la acción directa de la hiperglucemia extracelular en las células glomerular, tubular, vascular e intersticial. La hiperglucemia estimula la producción de citoquinas y factores de crecimiento, incluyendo el factor

transformante del crecimiento β (TGF- β), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1).¹³⁻¹⁶ La hiperglucemia también es responsable del daño en la célula endotelial, al producir un aumento en la secreción de endotelina-1 y una disminución en la síntesis de óxido nítrico.¹⁷ Las altas concentraciones de glucosa favorecen el incremento en la permeabilidad glomerular y la presión intraglomerular. Esto facilita la eliminación de proteínas a través de la orina y la infiltración de macrófagos que promueven la expresión del TGF- β y producen un acúmulo de matriz extracelular, glomerulosclerosis y fibrosis tubulointersticial, que finalmente provocan la insuficiencia renal.¹⁸ Además, el sistema renina-angiotensina (SRA) juega un papel importante en la hipertensión sistémica e intraglomerular, proteinuria e infiltración de macrófagos que perpetúan la destrucción del tejido renal, el cual se intenta reparar con fibrosis.¹⁹ Estos efectos se regulan con el aumento en la actividad de la enzima proteína cinasa-C, por la estimulación de la vía de los polioles, la acumulación de sorbitol y la formación y depósito de productos de glucosilación no enzimática de las proteínas. Además de estas vías dependientes de glucosa, otros mecanismos independientes contribuyen en la patogénesis del daño orgánico en la diabetes mellitus tipo 2, en particular el SRA.²⁰

Sistema renina-angiotensina

El SRA es esencial para mantener la hemodinámica cardiovascular y juega un papel importante en la patología cardiovascular. Los componentes clásicos que integran el SRA son la renina, el angiotensinógeno (ANG), la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y los receptores AT₁ y AT₂ de la angiotensina-II (Ang II). Sin embargo, información reciente ha modificado la composición de este sistema, aumentando y haciendo más complejas sus acciones biológicas (figura 1). El SRA tiene componentes circulantes y tisulares.

Componentes circulantes del SRA

El SRA circulante funciona como un sistema endocrino. La vía clásica del SRA es una cascada que inicia con la síntesis y secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular, en respuesta a una variedad de estímulos como disminución del volumen sanguíneo, disminución del Na^+ plasmático, aumento de catecolaminas para actuar sobre el ANG que sintetiza el hígado y generar el decapeptido angiotensina I (Ang I). La Ang I se degrada por la ECA en el octapéptido biológicamente activo Ang II por remoción del dipéptido His-Leu en el extremo carboxilo terminal.²¹ La ECA también inactiva al péptido vasodilatador bradicinina (BK) removiendo el dipéptido Phe-Arg en el extremo carboxilo-terminal. Debido a este doble papel de la ECA, su inhibición previene la formación de Ang II y potencia las propiedades hipotensoras de la BK, lo cual conduce a una disminución de la presión arterial.

La Ang II también se forma por vías alternas por acción de las enzimas quimasa, carboxipeptidasa, catepsina G y tonina. Aunque el papel de estas vías alternas no está del todo entendido ni en los estados fisiológicos ni patológicos, se ha descrito la activación de estas vías alternas de formación de Ang II, que pueden tener importancia en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas.²²

La Ang II es el principal efector biológico del SRA. Además de producir vasoconstricción sistémica y estimular la secreción de aldosterona, efectos mediados vía receptor AT_1 de Ang II, acoplados a la familia de proteínas G, tiene múltiples acciones intrarrenales. Produce vasoconstricción de arteria renal, reabsorción de Na^+ del túbulo epitelial e inhibición de la presión de natriuresis; también vasoconstricción de arteriolas aferente y eferente y estimula la contracción de células mesangiales, causando una reducción del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular. La Ang II también reduce el flujo sanguíneo medular y, así, provoca una disminución de la reabsorción pasiva de Na^+ en el asa de Henle.²³ Recientemente, a la Ang II se le atribuyen otras funciones como la de promover el crecimiento del músculo liso vascular, del mesangio glomerular (célula tubulointersti-

cial), aumentar la síntesis de colágena e inhibir su degradación, efecto mediado por factores de crecimiento como el $\text{TGF-}\beta$.^{11,24} La Ang II también interfiere en el proceso fibrinolítico estimulando el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y activando a los macrófagos.²⁵

La Ang II, vía estimulación de los receptores AT_2 , acoplados a la familia de las proteínas G, media efectos contrarios; esto es, produce vasodilatación, disminución de la presión arterial sistémica, inhibición de la proliferación celular, apoptosis, efecto antitrombótico por inhibición del PAI-1, aumento en la síntesis de óxido nítrico y prostaglandinas vasodilatadoras.^{26,27} Por lo anterior, el SRA es esencial en la regulación del flujo sanguíneo, regulación del transporte epitelial de Na^+ , bicarbonato y agua, así como en el crecimiento y diferenciación celular.

Componentes tisulares del SRA

El SRA también funciona como un sistema paracrino. Ang II se produce en múltiples órganos por vías locales del SRA. Todos los componentes del SRA se encuentran presentes en el tejido cardíaco, tanto en aurícula, como ventrículo,²⁸ en tejido adiposo²⁹ y renal.³⁰ En condiciones normales la renina, encargada de generar Ang I, tiene como fuente principal la circulación. Sin embargo, bajo condiciones patológicas, la renina se produce localmente en el corazón³¹ y en el riñón,³² como sucede en la nefropatía diabética donde se demuestra una reducción en la actividad del SRA circulante y activación del SRA intrarrenal.³³

Componentes recientes del SRA

Receptor a renina

La renina es una proteasa sintetizada como prorenina que tiene un fragmento de 43 aminoácidos en el segmento N-terminal que convierte ANG a Ang I. Recientemente, se ha demostrado *in vitro* que la unión de renina a las células mesangiales renales de humanos in-

duce hipertrofia celular y un aumento en el inhibidor del activador del plasminógeno-1.³⁴ Además, en el humano se aisló el ADNc de un receptor funcional a renina que codifica una proteína de 350 aminoácidos,³⁵ el cual, al unirse la renina, favorece un incremento hasta de cuatro veces la conversión de AGT a Ang I. Su significado clínico se desconoce; sin embargo, su localización en tejido cardíaco, cerebral y renal abre nuevas perspectivas de estudio sugiriendo que, además de generar angiotensina, la renina tiene otras funciones biológicas diferentes.

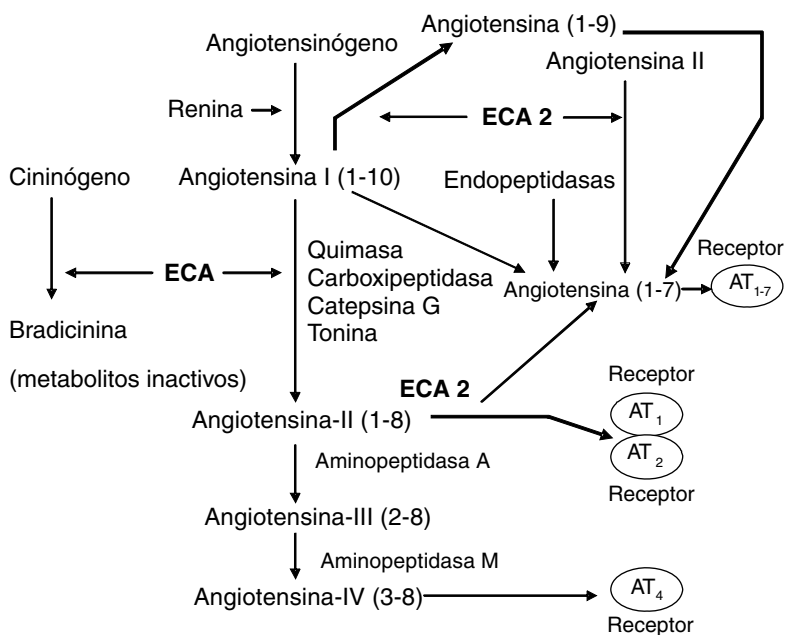
Receptores AT₁₋₇ y AT₄ de Ang II

Existen otros dos receptores de la Ang II, el receptor AT₁₋₇ sobre el que actúa la Ang 1-7, y cuyos principales efectos son vasodilatación, antiproliferación y apoptosis,³⁶ y el receptor AT₄ estimulado por la Ang IV, implicado en el aprendizaje, memoria, flujo sanguíneo y natriuresis.³⁷ El SRA, por la inducción de PAI-1, in-

hibidores de proteasas e inhibidores tisulares de metaloproteinasas, inactiva las proteasas renales que regulan la liberación de matriz y previene su acumulación posiblemente vía receptores AT₄, lo que facilita la trombosis y fibrosis³⁸ y contribuye a la progresión del daño renal en la diabetes.

Enzima convertora de angiotensina 2 (ECA 2)

Recientemente se identificó un homólogo de la ECA llamado ECA 2, una carboxipeptidasa que remueve aminoácidos hidrofóbicos o básicos en el extremo carboxilo-terminal y tiene importancia en la función cardíaca.³⁹ Se produce principalmente en el endotelio de los vasos coronarios e intrarrenales, así como en el epitelio tubular renal y del testículo. La ECA 2 está constituida por 805 aminoácidos que incluyen la secuencia de señal N-terminal y una región hidrofóbica cerca del C-terminal y sirven como anclaje a la membrana celular. Contiene un solo motivo de unión al zinc, el cual es el sitio activo de la enzima y comparte 40 % de identidad con la ECA somática. El gen que codifica la ECA 2 se localiza en el brazo corto del cromosoma X, contiene 18 exones y 17 intrones y se extiende aproximadamente 40 kb.⁴⁰ Las similitudes entre las secuencias de ECA 2 y ECA indican que existe una relación evolutiva entre estos dos genes (figura 2). La ECA 2 hidroliza la Ang I a angiotensina (1-9) y la Ang II a angiotensina (1-7); pero no convierte Ang I a Ang II, y su acción no es bloqueada por los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA).



AT₁₋₇ = receptor de angiotensina 1-7; Esquema modificado de referencias 18 y 26
 AT₁ = receptor de angiotensina 1;
 AT₂ = receptor de angiotensina 2;
 AT₄ = receptor de angiotensina 4.

Figura 1. Sistema renina-angiotensina. Vía clásica y alterna

SRA y nefropatía diabética

El SRA está implicado en la progresión de la nefropatía diabética por localizar receptores funcionales a Ang II en las arteriolas renales, células mesangiales y en la membrana basolateral y apical de las células del túbulo proximal,⁴¹ y por la capacidad probada que tienen los IECAs y los bloqueadores de los receptores AT₁ de Ang II en reducir la proteinuria en el paciente con glomeruloesclerosis diabética.⁴²⁻⁴⁴

Los posibles mecanismos por los cuales la Ang II induce nefropatía diabética se describen en el cuadro I.

La figura 3 muestra las vías propuestas a través de las cuales la hiperglucemia, con acción de la Ang II, contribuye a la nefropatía diabética. La Ang II, además de ser un péptido vasoactivo con acción hemodinámica en la circulación y a nivel glomerular, contribuye a la generación de proteinuria y es una verdadera citoquina profibrogénica, proangiogénica y proinflamatoria.⁴⁵ Como citoquina profibrogénica, es el principal inductor de TGF- β , y del factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), una nueva citoquina profibrogénica que se genera en células mesangiales y del epitelio tubular⁴⁶ que incrementa la producción de matriz y juega un papel en el desarrollo y progresión de la glomerulosclerosis y fibrosis tubulointersticial. El TGF- β , por su parte, es el principal inductor de transdiferenciación de epitelio mesenquimal y formación de fibrosis intersticial. La Ang II regula el crecimiento de células mesangiales induciendo proliferación o hipertrofia con incremento en la expresión y síntesis de proteínas de matriz extracelular como son fibronectina, laminina y colágenas; por ello, un antagonista de la señalización de TGF- β (BMP-7) se utiliza para prevenir la aparición de nefropatía diabética experimental.⁴⁷

Como citoquina proangiogénica se sabe que Ang II, cuando hay condiciones tisulares apropiadas, como una ineficiente irrigación vascular que lleva a hipoxia, produce una inducción en la expresión y síntesis del VEGF que en su momento media la angiogénesis iniciada por hipoxia y contribuye así a la progresión del daño renal.⁴⁸

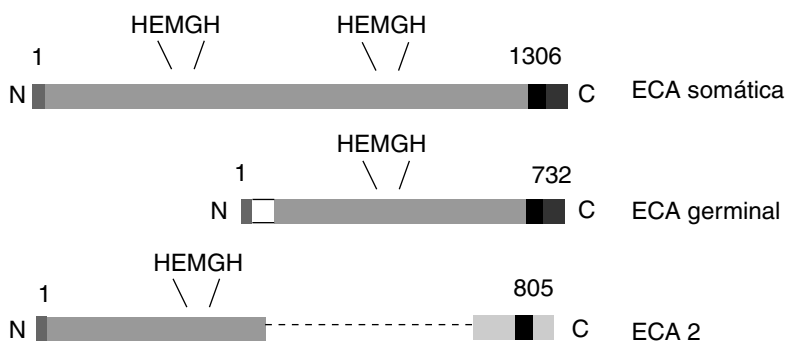
Como citoquina proinflamatoria, la Ang II activa células inflamatorias por quimiotaxis directa y producción de mediadores proinflamatorios. La Ang II es un poderoso activador del factor de transcripción nuclear- β (NF- κ B) que a través de los receptores AT1 y AT2 participa en la generación de quemoquinas como la proteína -1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1),⁴⁹ un mediador de la infiltración de monocitos, y Regulador de la Activación de las células T Normalmente Secretadas y Expresadas (RANTES)⁵⁰ que se localiza princi-

palmente en las células endoteliales y se sobreexpresa a nivel tubular de las osteopontinas,⁵¹ un quimioatrayente de macrófagos y moléculas de adhesión, que generan el infiltrado tubulointersticial.

La activación de NF- κ B, la sobreexpresión de las quemoquinas MCP-1, RANTES y osteopontinas, así como su correlación con la magnitud de la proteinuria y con el infiltrado intersticial, las hace candidatos como marcadores de progresión de la nefropatía diabética. Además, este infiltrado inmune intersticial tendría participación en la génesis de la hipertensión sal sensible.⁵²

Recientemente, se investiga el papel de la Ang II en el diafragma de filtración a nivel del podocito y su participación en la integridad de sus componentes (nefrina, podocina, WT-1 y α -actina-43) y los mecanismos no hemodinámicos a través de los cuales generaría proteinuria. La proteinuria supone un fracaso de la barrera de filtración glomerular. Ésta limita el paso de macromoléculas en función de su tamaño y su forma, pero también las cargadas negativamente la atraviesan con mayor dificultad. La barrera de filtración glomerular se constituye por endotelio, membrana basal y podocito.⁵³

Los podocitos son células muy diferenciadas, factibles de cultivarse en la actualidad y tienen un papel fundamental en el mantenimiento de la estructura y función de la barrera de filtración glomerular.⁵⁴ Se reconocen tres grandes grupos de proteínas que contribuyen a la función del podocito:



Tomada de referencia 32

Figura 2. ECA somática, germinal y ECA 2

- Proteínas que mantienen la arquitectura del podocito
- Proteínas de anclaje a la membrana basal
- Proteínas de la barrera de filtración

Entre las proteínas de la barrera se destaca la nefrina, una proteína que en el riñón es específica de podocitos. En la nefropatía diabética existe evidencia de una pérdida de podoci-

tos. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se incrementa la eliminación urinaria de podocitos.⁵⁵ Steffes y colaboradores⁵⁶ demuestran, en un estudio morfométrico detallado de pacientes con diabetes, una depleción de podocitos, y en un estudio reciente realizado en humanos con nefropatía diabética se demostró una reducción en la expresión del ARNm de nefrina y de la proteína, indicando que la pérdida de podocitos podría ser un mecanismo temprano de lesión en la nefropatía diabética.

La Ang II también activa factores nucleares de transcripción que incluyen el activador de proteína-1 (AP-1) y la familia de las STAT que incrementan la liberación de calcio y activa la proteína cinasa C (PKC), la proteína tirosina cinasa (PTK), la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), la cinasa regulada por señal intracelular (ERK), c-jun cinasa (JNK) y p38 MAP cinasa (p38 MAPK).⁵⁷ AP-1, STAT, PKC, PTK, MAPK, ERK, JNK, y p38MAPK están involucrados en la inflamación, proliferación, diferenciación y fibrosis en la nefropatía diabética vía receptores AT1 y AT2.

Por otro lado, es importante señalar la participación de la Ang II en el compromiso tubulointerstitial, uno de los determinantes de mayor importancia en la progresión de la enfermedad renal y que se determina por la proteinuria y la activación intrarrenal del SRA.⁵⁸ Pese a que los diabéticos mayoritariamente tienen renina plasmática suprimida, se benefician de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores AT1 por su potencial efecto a nivel del SRA intrarrenal que parece ser el factor de progresión más importante. Se demuestra que existe aumento de ANG⁵⁹ y posiblemente más neoinducción de ECA y también de quimasas.⁶⁰

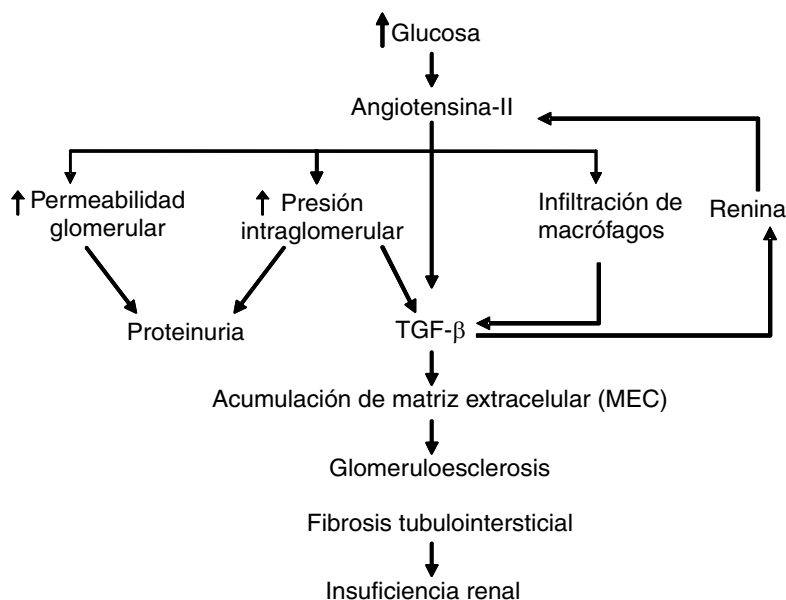
Finalmente, en la nefropatía diabética hay reportes de una reducción en los receptores AT₂ que favorece la acción de los receptores AT₁ y por lo tanto incrementa el daño renal.⁶¹

ECA y nefropatía diabética

Además de los mecanismos patogénicos descritos de la nefropatía diabética, numerosos estudios se han dirigido a investigar el papel

Cuadro I Mecanismos por los cuales la angiotensina-II induce nefropatía diabética

- Hiper glucemia extracelular
- Hipertensión sistémica
- Incremento en la permeabilidad y presión capilar glomerular
- Contracción de célula mesangial con reducción en el área de superficie de filtración
- Proliferación e hipertrofia de la célula renal
- Estimulación o inhibición en la degradación de la matriz extracelular
- Estimulación en la producción de factores de crecimiento
- Estimulación de la producción superóxido
- Resistencia a la insulina
- Infiltrado de células mononucleares
- Citoquinas inflamatorias
- Regulador de la activación de las células T normalmente secretadas y expresadas (RANTES)



TGF-β = factor transformante del crecimiento-β

Tomada de referencia 18

Figura 3. Papel de la angiotensina-II en la patogénesis de la nefropatía diabética

del polimorfismo del gene de la ECA en el desarrollo y progresión de esta enfermedad.^{62,63}

La ECA es un peptidildipéptido hidrolasa monomérico, presente en casi todos los tejidos humanos; se ancla a la membrana celular (por su segmento hidrofóbico C-terminal), de células epiteliales, endoteliales, glomerulares, tubulares renales y testiculares; pertenece a la familia de las metaloproteasas dependientes de zinc;^{37,64} su fracción soluble pasa a la circulación sistémica gracias a su escisión del plasmalema por una secretasa, encontrándose en el suero y otros líquidos corporales. Existen dos isoformas de la enzima en humanos, la ECA somática (endotelial) y la ECA germinal (testicular); ambas son codificadas por el mismo gen (figura 3) a través de transcripción por promotores alternativos.⁶⁵ La forma somática (larga) está compuesta por dos dominios, uno en el exón 8, del extremo amino, y otro en el exón 21, del extremo carboxilo. Cada uno de estos dominios contiene un sitio activo en tándem, constituido por el motivo de unión al zinc: HEMGH (His-Glu-X-X-His) que se encuentra en muchas de las zinc peptidasas. Por el contrario, la forma germinal (corta), de la cual se conoce poco, presenta únicamente un solo sitio activo que corresponde al extremo carboxilo de ECA somática, sugiriendo que hubo un evento de duplicación del gen muy temprano en la evolución.

El gen que codifica para ECA somática está organizado en 21 kb,⁶⁴ se localiza en el brazo largo del cromosoma 17, está constituido por 26 exones y 25 intrones y contiene una región polimórfica en el intrón 16. Basado en la presencia (inserción I) o ausencia (delección D) de una secuencia de 287 bp en el intrón 16, se encuentran 3 genotipos (los homocigotos II y DD y el heterocigoto ID). Este polimorfismo de inserción/delección (ID) explica 47 % de la varianza fenotípica de las cifras plasmáticas de ECA.⁶⁶ Los individuos homocigotos para el alelo de delección DD (190 pb) poseen concentraciones mayores de ECA plasmáticas con incremento en el riesgo de cardiopatía isquémica, muerte súbita, hipertrofia de ventrículo izquierdo, hiperglucemia y nefropatía diabética, entre otras.^{67,68} Nosotros recientemente también encontramos concentraciones circulantes mayores de la ECA en pacientes con nefropatía dia-

bética con el genotipo DD, (datos no publicados) sugiriendo lo anterior que el polimorfismo del gene de la ECA, específicamente el genotipo DD, puede tener influencia directa en el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética.

ECA-2 y nefropatía diabética

Estudios *in vitro* indican que la actividad catalítica de ECA-2 para Ang II es 400 veces mayor que para Ang I.⁶⁹ Esto sugiere que el efecto mayor de ECA-2 es la conversión de Ang II a Ang 1-7. Las acciones mayores de la Ang 1-7 son en relación a vasodilatación, anticrecimiento y antiproliferación.⁷⁰ En modelos experimentales de nefropatía diabética la ECA-2 se encuentra reducida, lo que puede tener un efecto nefroprotector; sin embargo, se necesitan más estudios para esclarecer este hecho. Estudios recientes han encontrado una reducción en la síntesis de la proteína en el riñón diabético, en la expresión del ARNm de la ECA 2 en el túbulo renal y aumento de la misma en el glomérulo⁷¹ sugiriendo que la ECA 2 podría tener un efecto renoprotector en diabetes.

Conclusiones

La relación entre el SRA y la progresión de la enfermedad renal en el diabético ha sido un área de intensa investigación. Es claro que aunque el SRA circulante frecuentemente se encuentra suprimido en la diabetes, el SRA intrarenal se activa en la nefropatía diabética.

Otra área de interés es el papel que pueden tener los nuevos componentes del SRA como el receptor a renina, la Ang 1-7, la Ang IV y la ECA-2.

Otro campo virgen es el de la regeneración del podocito. Con la obtención de células pluripotenciales para la regeneración de diversos órganos lesionados se piensa que la pérdida de podocitos puede ser reversible si llegamos a entender los mecanismos moleculares que regulan la diferenciación, proliferación y supervivencia de estas células.

La asociación del polimorfismo del gene de la ECA a la nefropatía diabética y otras

enfermedades, esencialmente el genotipo DD, representa un área de interés para la investigación clínica. Un número grande de estudios han sido enfocados en busca de asociaciones positivas para varias enfermedades; no obstante, los resultados varían dependiendo del tipo de estudio, el tipo de muestra y la población, incluso llegan a ser contradictorios. Pero los resultados que sobre la nefropatía diabética tienen los IECAs y los bloqueadores de los receptores AT₁ indican la participación del SRA en la patogénesis de la nefropatía diabética. El hecho de encontrar niveles mayores de la ECA circulante en los pacientes con nefropatía diabética con el genotipo DD debe ser motivo de investigación con mayores estudios de asociación y de cinética enzimática.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó con recursos proporcionados por el Fondo de Fomento a la Investigación (FOFOI) del Instituto Mexicano del Seguro Social, número FP-2003/069, para la realización de la tesis de maestría en Farmacología Básica de la Médico Cirujano Luz Elena Ortega Pierres, de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

Referencias

1. ESRD Annual report. XII. International comparisons of ESRD therapy. *Am J Kidney Dis* 1999;34 (2 Suppl 1):S144-S151.
2. Port FK. End-stage renal disease: magnitude of the problem, prognosis of future trends and possible solutions. *Kidney Int* 1995;50(Suppl1):S3-S6.
3. Incidence and prevalence of ESRD. United States Renal Data System 1999 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1999;34(Suppl 1):S40-S50.
4. Mazzuchi N, Schwedt E, Fernández CJM, Cusumano AM, Soto K et al. Registro latinoamericano de diálisis y trasplante renal. *Nefrol Latinoam* 1996;2:309-331.
5. Su-Hernández L, Abascal-Macías A, Méndez-Bueno FJ, Paniagua R, Amato D. Epidemiologic and demographic aspects of peritoneal diálisis in Mexico. *Perit Dial Int* 1996;16:362-365.
6. Amato D, Álvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, Rodríguez E, Ávila-Díaz M, Arreola F, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int* 2005;68(Suppl 97):S11-S17.
7. Radecki SE, Nissenson AR. Hispanics with end stage renal disease. *Ann Intern Med* 1994;121: 723-724.
8. Secretaría de Salud. Guía diagnóstico y terapéutica de la insuficiencia renal crónica. Disponible en http://www.hgm.salud.gob.mx/servmed/pdf/guias/GUIA_INSUF_RENAL_CRON.pdf.
9. Velásquez-Monroy O, Rosas-Peralta M, Lara-Esqueda A, Pastelín-Hernández G, Grupo ENSA 2000, Attie F, et al. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72(1):71-84.
10. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341: 1127-1133.
11. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the diabetes control and complications trial. *Kidney Int* 2001;60:2041-2055.
12. Jandeleit-Dahn, Cooper ME. Hypertension and diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11: 221-228.
13. Border WA, Yamamoto T, Noble NA. Transforming growth factor- β in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Rev* 1996;12:309-339.
14. Pugliese G, Pricci F, Romeo G, Pugliese F, Mene P, Giannini S, et al. Up regulation of mesangial growth factor and extracellular matrix synthesis by advanced glycation end products via receptor-mediated mechanisms. *Diabetes* 1997;46:1881-1887.
15. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, Takagi H, Chen H, Riddle L, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10457-10461.
16. Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, Osada S, Nagaoka I, Tomino Y, et al. mRNA expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats. *Diabetes* 1993;42:450-456.
17. Minchenko AG, Stevens MJ, White L, Abatan OI, Komjáti K, Pacher P, et al. Diabetes-induced overexpression of endothelin-1 and endothelin receptors in the rat renal cortex is mediated via poly (ADP-ribose) polymerase activation. *FASEB J* 2003;17:1514-1516.
18. Wang NS, Hirschberg R. Growth factor ultrafiltration in experimental diabetic nephropathy contributes to interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:F554-F560.
19. Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron* 2003;93:3-13.
20. Gilbert RE, Krunt H, Wilkinson-Berka J, Kelly DJ. The renin-angiotensin system and the long-term complications of diabetes: pathophysiologi-

- cal and therapeutic considerations. *Diabetic Med* 2003;20:607-621.
21. Laragh JH, Lesson VI. The kidney-based plasma renin system in the servocontrol for blood pressure and sodium and potassium balance. En: Laragh's lessons in renin system pathophysiology for treating hypertension and its fatal cardiovascular consequences. Elsevier Science; 2002. p. 22-25.
 22. Monteiro RM, Geraldo MJ. Alternative angiotensin II-forming pathways and their importance in physiological or physiopathological conditions. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:432-438.
 23. Navar LG, Inscho EW, Majad SA, Imig JD, Harrison-Bernard LM, Mitchell KD. Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol Rev* 1996;76:425-536.
 24. Wolf G, Ziyadeh FN, Zahner G, Stahl RAK. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor beta in renal proximal tubular cells: attenuation after stable transfection with the c-mas oncogene. *Kidney Int* 1995;48:1818-1827.
 25. Ranwala SM, Lazar MA. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:331-336.
 26. Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H, Kurihara H, Murasawa S, Takai S, et al. Angiotensin II type II receptor over expression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest* 1999;104:925-935.
 27. Tea BS, Sarkissian SD, Touys RM, Hamet P, deBlois D. Proapoptotic and growth inhibitory role of angiotensin II type 2 receptor in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats in vivo. *Hypertension* 2000;35:1069-1073.
 28. Dostal DE, Baker KM. The renin-angiotensin system: conceptual, or a regulator of cardiac function? *Circ Res* 1999;85:643-650.
 29. Hennes MMI, O'Shaughnessy IM, Kelly TM, LaBelle P, Egan BM, Kissebah AH. Insulin resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 1996;28:120-126.
 30. Carey RM, Siragy HM. The intrarenal renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:274-281.
 31. Jan Danser AH, Schalekamp MADH. In there an internal cardiac renin-angiotensin system? *Heart* 1996;76(Suppl 3):28-32.
 32. Henrich WL, McAllister EA, Eskue A, Miller T, Moe OW. Renin regulation in cultured proximal tubule cells. *Hypertension* 1996;27:1337-1340.
 33. Christlieb AR. Renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes mellitus. *Diabetes* 1976;25:820-825.
 34. Nguyen G, Delarue F, Berrou J, Rondeau E, Sraer JD. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor 1 antigen. *Kidney Int* 1996;50:1897-1903.
 35. Nguyen G, Bouzahir L, Delarue F, Rondeau F, Sraer JD. Evidence of a renin receptor on human mesangial cells: effects on PAI 1 and cGMP. *Nephrologie* 1998;19:411-416.
 36. Tallant EA, Diz DI, Ferrario CM. Antiproliferative actions of angiotensin (1-7) in vascular smooth muscle. *Hypertension* 1999;34:950-957.
 37. Turner AJ, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:177-183.
 38. Nakamura S, Nakamura I, Ma L, Vaughan DE, Fogo A. Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo. *Kidney Int* 2000;58:251-259.
 39. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, et al. A novel angiotensin-converting enzyme related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1-E9.
 40. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem* 2000;275: 33238-33243.
 41. Wolf G, Butzmann U, Wens U. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol* 2003;93:3-13.
 42. Lewis EJ, Hunaixker LG, Brain RP, Pohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;323:1456-1462.
 43. Marre M, Lievre M, Catellier G, Mann JFE, Passa P, Ménar J. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomized, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004a;328:495-504.
 44. Parving HH, Lehnert H, Mortensen JB, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
 45. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001;38:635-638.
 46. Gupta S, Clarkson MR, Duggan J, Brady HR. Connective tissue growth factor: potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 2000;58:1389-1399.
 47. Wang S, Chen Q, Simon TC, Strebeck F, Chaudhary L, Morrissey J, et al. Bone morphogenic protein 7 (BMP-7), a novel therapy for diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:2037-2049.
 48. Wassef L, Langham RG, Kelly DJ. Vasoactive renal factors and the progression of diabetic nephropathy. *Curr Pharm Des* 2004;10:3373-3384.
 49. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Ruperez M, Egido J. Proinflammatory actions of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:321-329.

**Luz Elena
Ortega-Pierres et al.
Sistema renina-
angiotensina en
nefropatía diabética**

50. Wolf G, Ziyadeh FN, Thaïss F, Tomaszewski J, Caron RJ, Wenzel U, et al. Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells: role of the angiotensin type II receptor. *J Clin Invest* 1997;100:1047-1058.
51. Yu XQ, Wu LL, Huang XR, Yang N, Gilbert RE, Cooper ME, et al. Osteopontin expression in progressive renal injury in remnant kidney: role of angiotensin II. *Kidney Int* 2000;58:1469-1480.
52. Johnson R, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodríguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:913-923.
53. Tryggvason KJ. Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 1999;10: 2440-2445.
54. Endlich K, Kriz W, Witzgall R. Update in podocyte biology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 10:331-340.
55. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Ebihara I, et al. Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1379-1383.
56. Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM, Group ID. Glomerular cell number in normal subjects and in type I diabetic patients. *Kidney Int* 2001;59:2104-2113.
57. Viedt C, Soto U, Krieger-Brauer HI, Fei J, Elsing C, Kubler W, et al. Differential activation of mitogen-activated protein kinases in smooth muscle cells by angiotensin II: involvement of p22phox and reactive oxygen species. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:940-948.
58. Adler SH. Diabetic nephropathy: linking histology, cell biology and genetics. *Kidney Int* 2004;66: 2095-2106.
59. Kobori H, Harrison-Bernard LM, Navar LG. Enhancement of angiotensinogen expression in angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension* 2001;37:1329-1335.
60. Shinji T, Denan J, Michiko M, Mizuo M. The role of chymase in vascular remodeling and tissue fibrosis. *Current Hypertens Rev* 2005;1:159-168.
61. Wehbi GJ, Zimpelmann J, Carey RM, Levine DZ, Burns KD. Early streptozotocin-diabetes mellitus downregulates rat kidney AT2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F254-F265.
62. Gumprecht J, Zychma MJ, Grzeszczak W, Zukowska-Szczechowska E. End-Stage Renal Disease Study Group. Angiotensin-I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T polymorphisms: risk of chronic renal failure. *Kidney Int* 2000;58:513-519.
63. Tarnow L, Gluud Ch, Parving HH. Diabetic nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1125-1130.
64. Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Hubert C, Allegrini J, Mohn M, Tregear G, et al. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:9386-9390.
65. Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene. *J Biol Chem* 1991;266:15377-15383.
66. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343-1346.
67. Rigat BC, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCPI) dipeptidyl-carboxy peptidase. *Nucleic Acids Res* 1992;20:1433.
68. Poch E. Enzima de conversión de la angiotensina (ECA); polimorfismo I/D en hipertensión arterial y nefropatía. 1st Congress of Nephrology in Internet; Barcelona, España. Disponible en <http://www.uninet.edu/cin2000/conferences/poch/poch.html>.
69. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002;277:14838-14843.
70. Burrell ML, Johnston IC, Tikellis C, Cooper EM. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:166-169.
71. Ferrario CM. Commentary on Tikellis, et al. There is more to discover about angiotensin-converting enzyme. *Hypertension* 2003;41:390-391. **rm**