30è Curs de Formació Continuada de la Societat Catalana de Nefrologia

Barcelona Biomedical Research Park

IMIM Parc de Salut MAR Barcelona

Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

"FISIOPATOLOGIA DE LA NEFROPATIA DIABÈTICA"

María José Soler Romeo

Barcelona, 26 d' abril de 2017

Índex

1. Introducció
2. Història Natural de la Nefropatia Diabètica
3. Classificació de la Nefropatia Diabètica
    A. Clínica
    B. Histològica
4. Fisiopatologia de la ND
    A. Vies Senyalització clàssiques
    B. Noves vies implicades en la ND
5. Conclusions

Índex

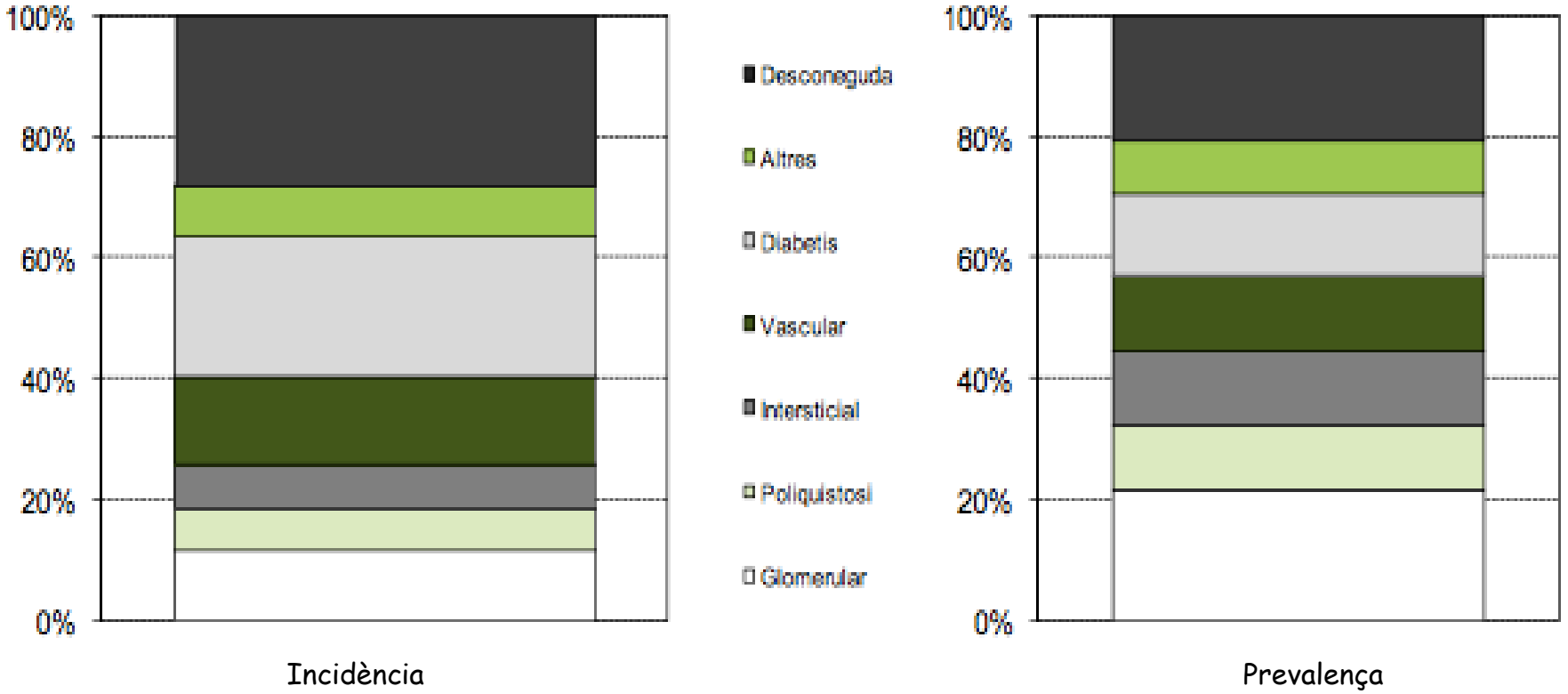
1. **Introducció**
2. Història Natural de la Nefropatia Diabètica
3. Classificació de la Nefropatia Diabètica
    A. Clínica
    B. Histològica
4. Fisiopatologia de la ND
    A. Vies Senyalització clàssiques
    B. Noves vies implicades en la ND
5. Conclusions

Introducció

- Malaltia renal ≈ 40% DM1 i DM2
- Malaltia renal crònica estadiatge 3/4 = 40% DM (Espanya)
- Nefropatia diabètica 1ª causa de MRCT
  - Catalunya 22% ↑↑ (RMRC 2014)
  - Espanya 22% ↑↑
  - USA 50%

Martínez-Castelao A et al. *BMC Nephrology* 2011
RMRC 2014

Introducció



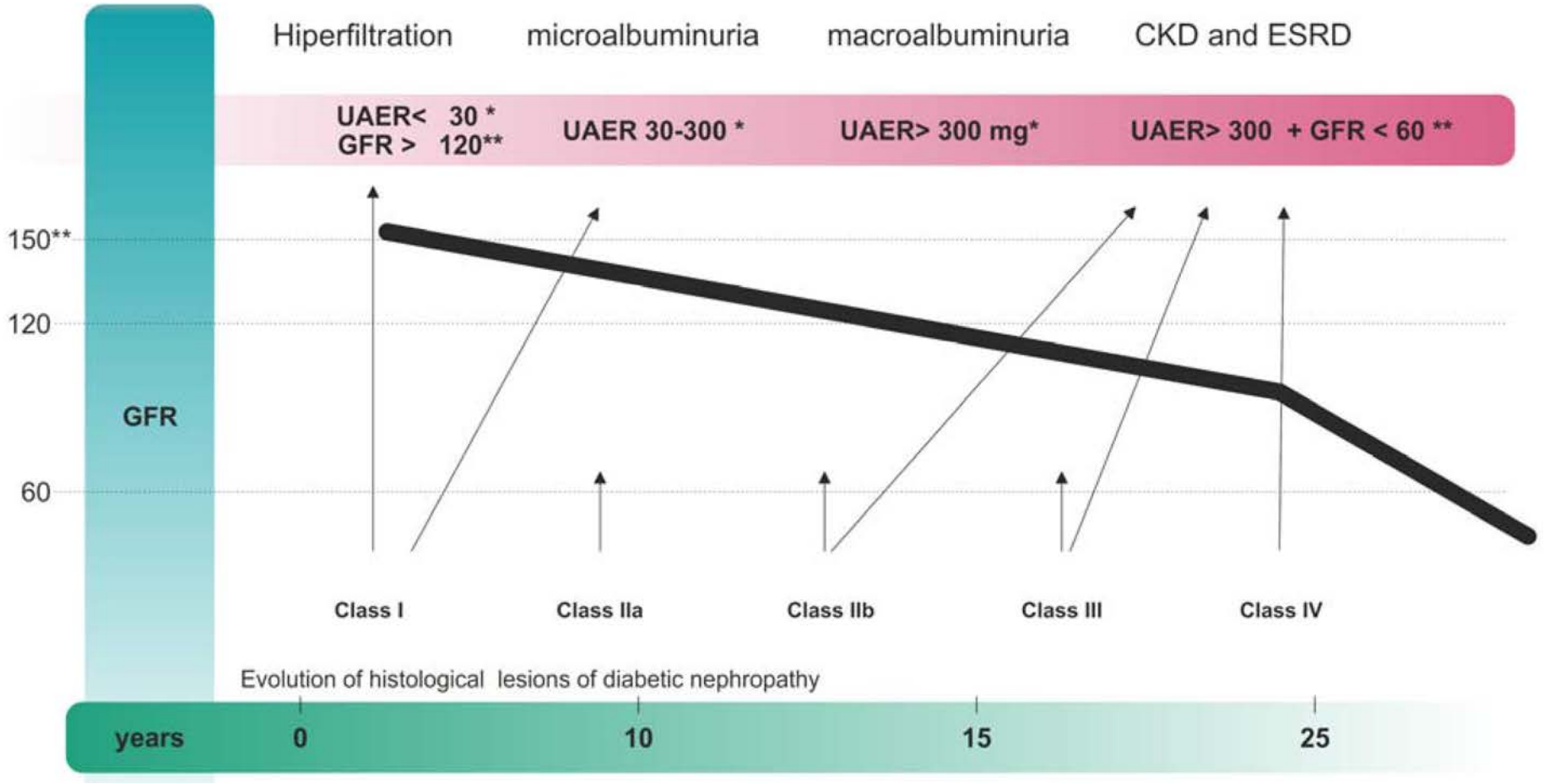
En els incidents, la nefropatia diabètica es la causa mes freqüent

RMRC 2014

Índex

1. Introducció
2. **Història Natural de la Nefropatia Diabètica**
3. Classificació de la Nefropatia Diabètica
    A. Clínica
    B. Histològica
4. Fisiopatologia de la ND
    A. Vies Senyalització clàssiques
    B. Noves vies implicades en la ND
5. Conclusions

Història Natural de la Nefropatia Diabètica



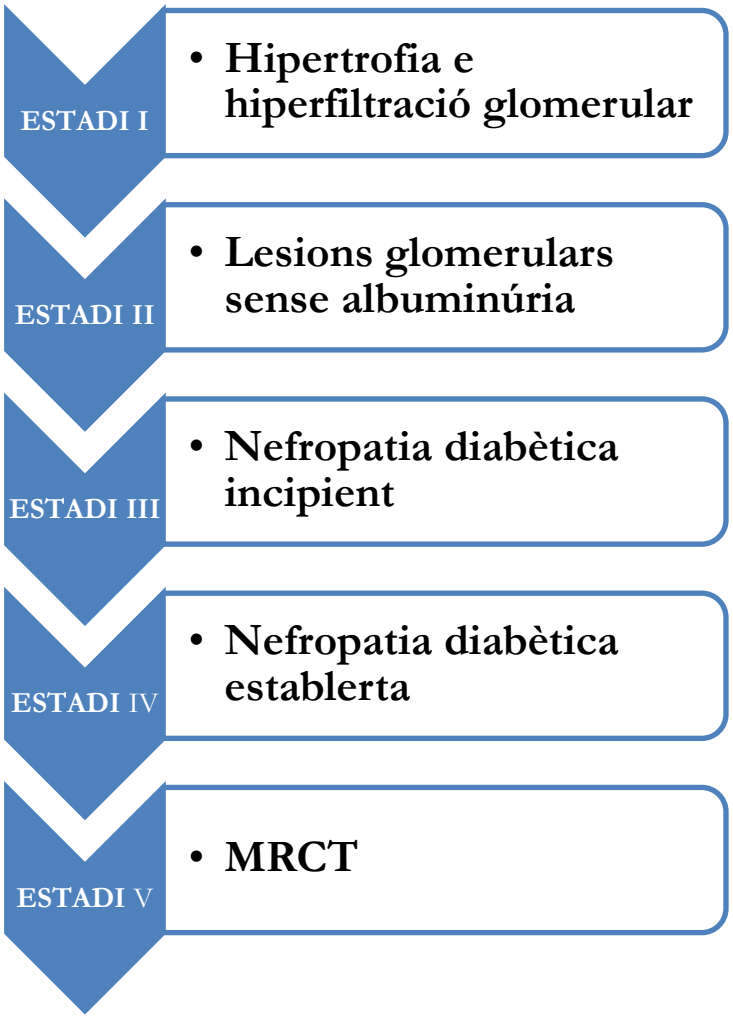
Espinell E. *J. Clin. Med*. 2015

Índex

1. Introducció
2. Història Natural de la Nefropatia Diabètica
3. **Classificació de la Nefropatia Diabètica**
    - **A. Clínica (clàssica, 1983)**
    - **B. Histològica (moderna, 2010)**
4. Fisiopatologia de la ND
    - A. Vies Senyalització clàssiques
    - B. Noves vies implicades en la ND
5. Conclusions

Classificació Clínica Nefropatia Diabètica

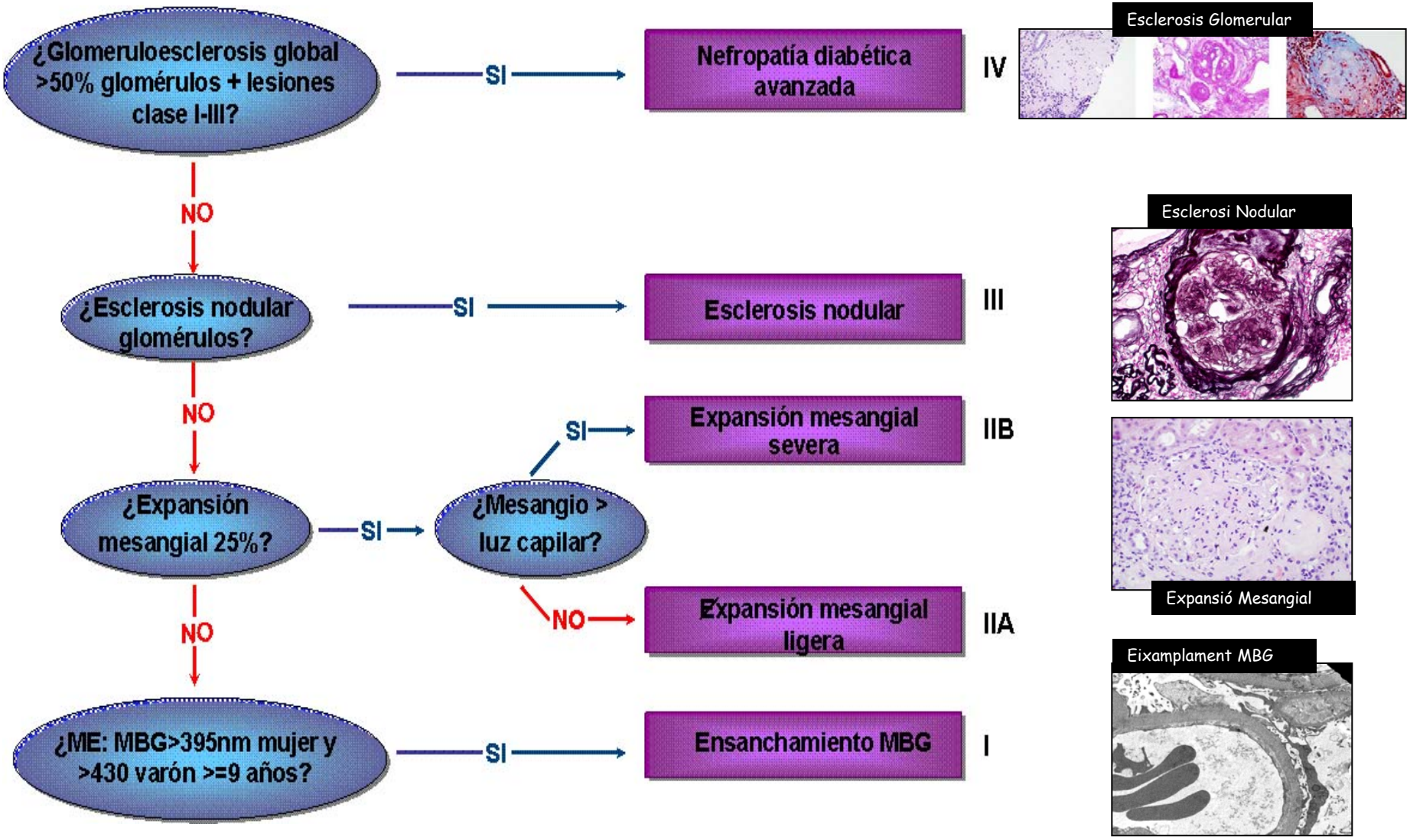
The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy



Mogensen CA et al. *Diabetes* 1983

Classificació Histològica Nefropatia Diabètica

Lesions Glomerulars



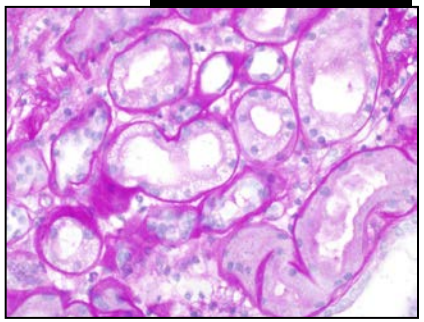
Tervaert TW et al. *JASN* 2010

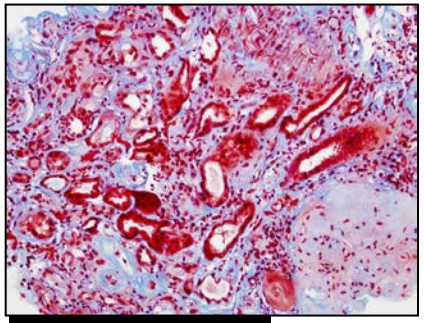
Classificació Histològica Nefropatia Diabètica

Lesions intersticials i vasculars

Lesió	Criteri	Puntuació
Lesions intersticials		
▪ Fibrosi intersticial i atrofia tubular (IFTA)	No IFTA	0
	<25%	1
	25-50%	2
	>50%	3
▪ Inflamació intersticial	Absent	0
	Infiltració només àrees IFTA	1
	Infiltració en àrees sense IFTA	2
Lesions vasculars		
▪ Hialinosi arteriolar	Absent	0
	1 àrea hialinosi arteriolar	1
	> 1 àrea hialinosi arteriolar	2
▪ Vasos grans	------	Si/no
▪ Arteriosclerosis (puntuació pitjor artèria)	No eixamplament íntima	0
	Eixamplament íntima < mitja	1
	Eixamplament íntima > mitja	2

Atrofia Tubular





Fibrosi Intersticial

Tervaert TW et al. *JASN* 2010

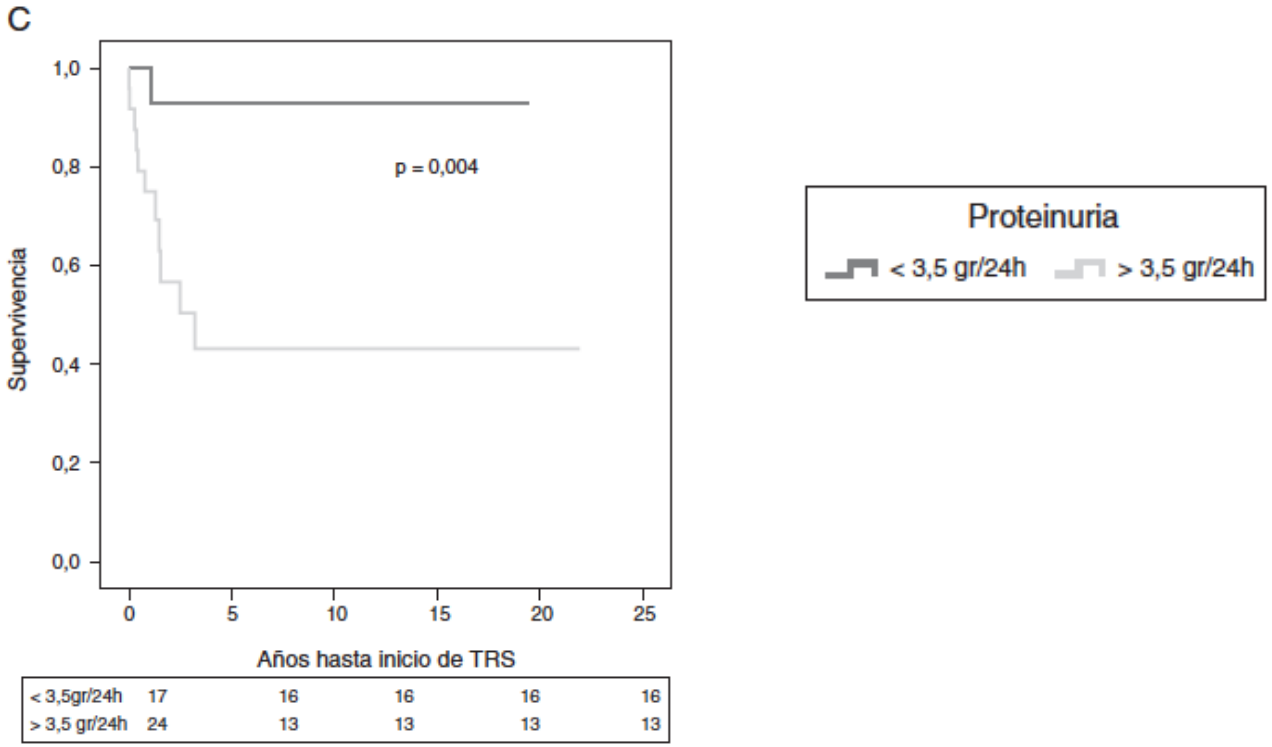
Classificació Histològica Nefropatia Diabètica

Factores predictivos de nefropatía no diabética en pacientes diabéticos. Utilidad de la biopsia renal

Sheila Bermejo[a], *María José Soler*[a,*], *Javier Gimeno*[b], *Clara Barrios*[a], *Eva Rodríguez*[a], *Sergi Mojal*[c] y *Julio Pascual*[a]

[a] *Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, REDINREN RD12/0021/0024, Barcelona, España*
[b] *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, REDINREN RD12/0021/0024, Barcelona, España*
[c] *Fundación IMIM, Hospital del Mar, REDINREN RD12/0021/0024, Barcelona, España*

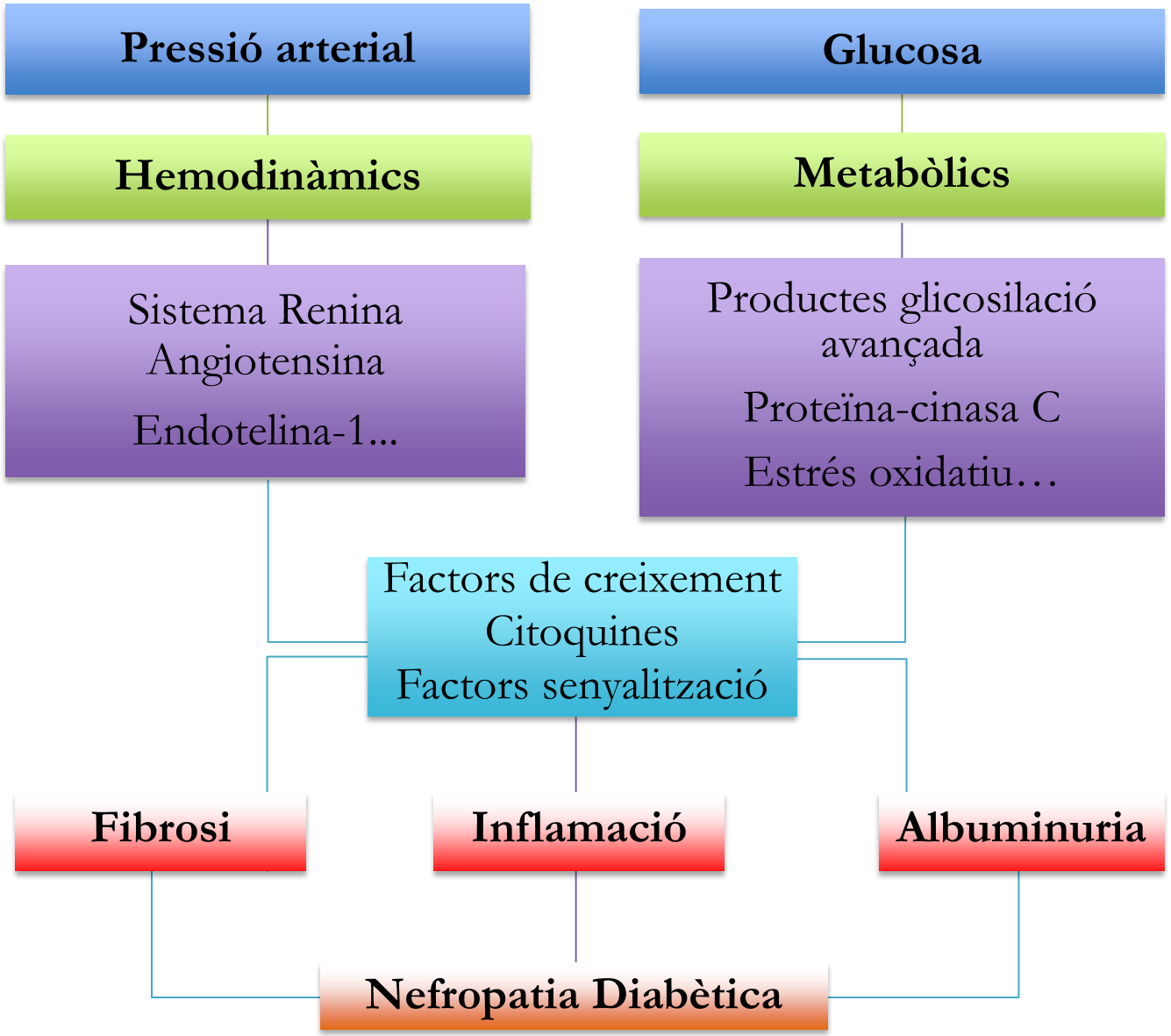
NEFROLOGIA 2016;36(5):535–544



Índex

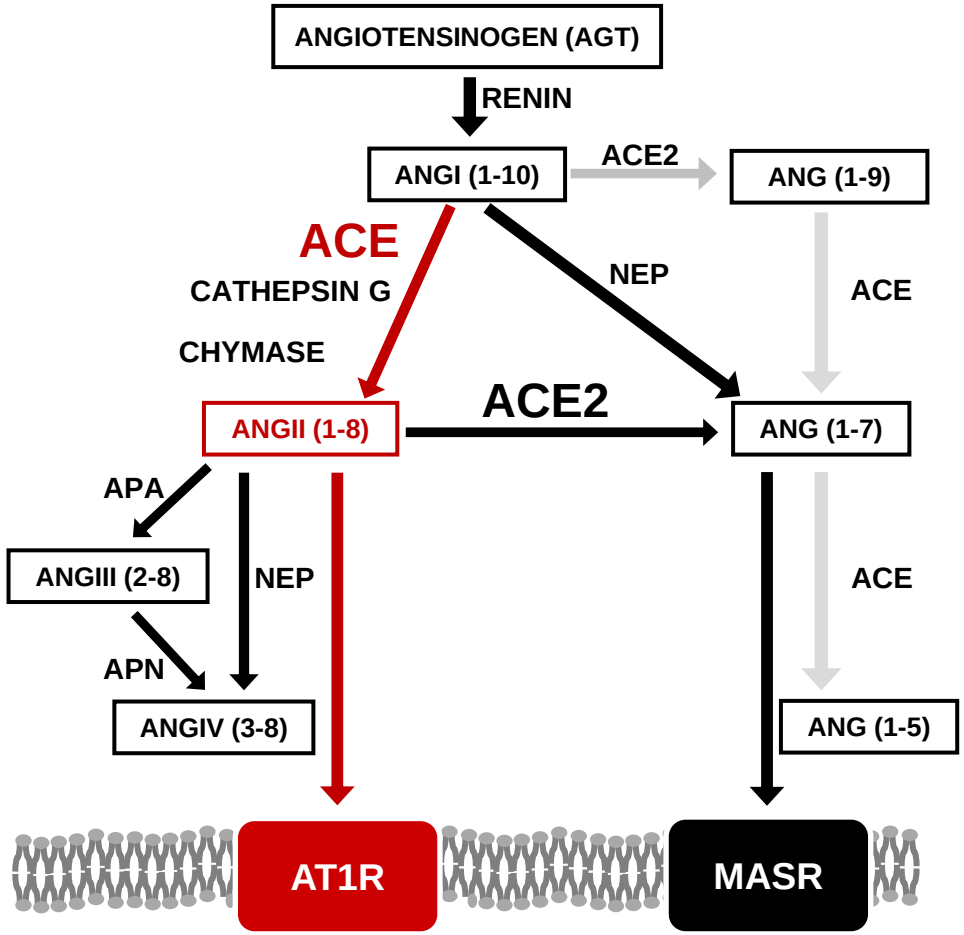
1. Introducció
2. Història Natural de la Nefropatia Diabètica
3. Classificació de la Nefropatia Diabètica
    A. Clínica
    B. Histològica
4. **Fisiopatologia de la ND**
    A. Vies Senyalització clàssiques
    B. Noves vies implicades en la ND
5. Conclusions

Fisiopatologia de la Nefropatia Diabètica



PA. Sistema Renina Angiotensina

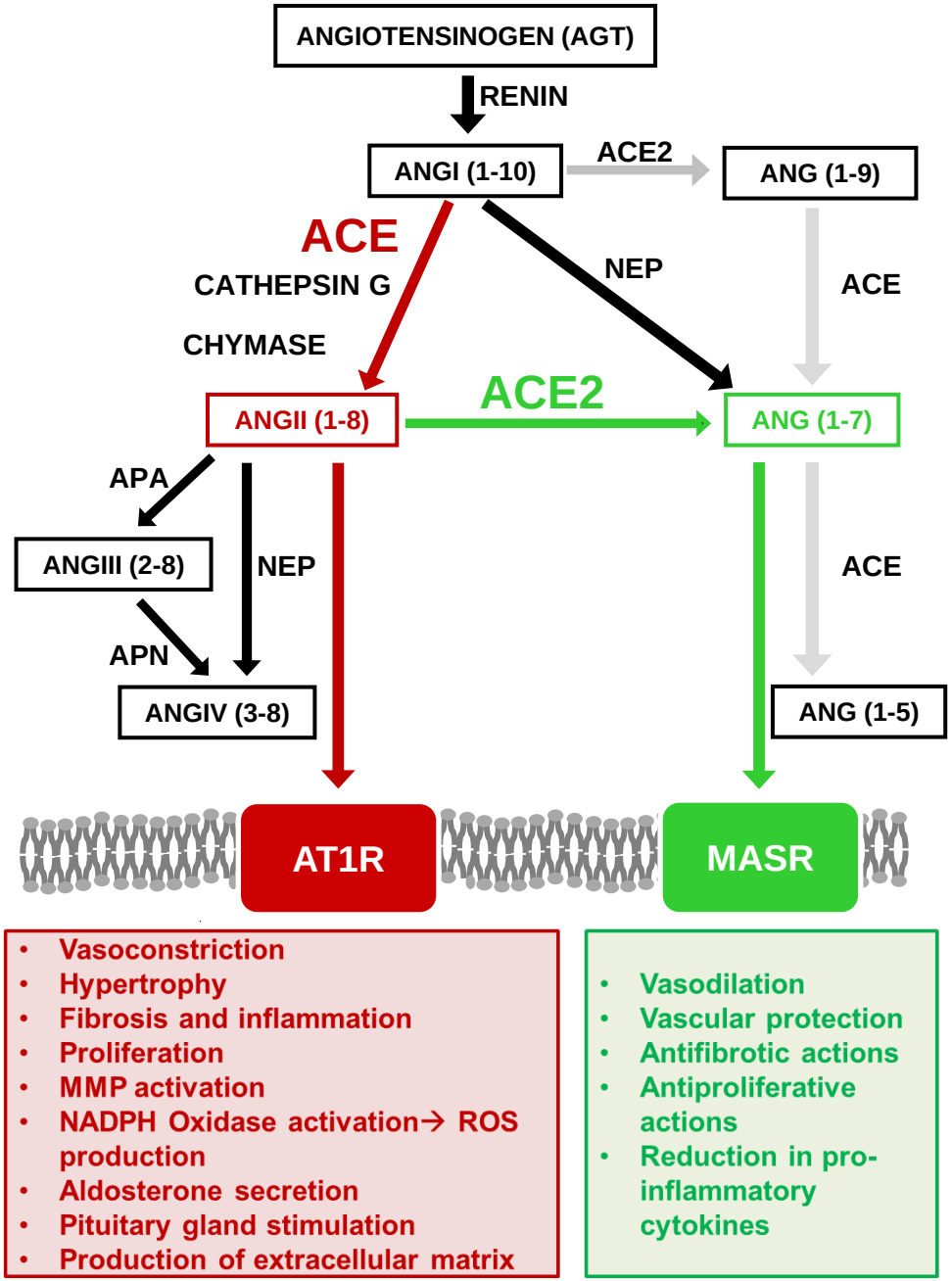
- El Sistema Renina Angiotensina (RAS) es una cascada hormonal que regula la pressió arterial i el balanç hídric (Peach MJ, *et al*. *Physiol Rev*. 1977).
- SRA es un regulador de la funció renal i CV (Roscioni SS, *et al*. *Nat Rev Nephro*l. 2014).
- SRA clàssic.



Donoghue M, *et al. Circ Res*. 2000
Crackower et al. *Nature* 2002

PA. Sistema Renina Angiotensina

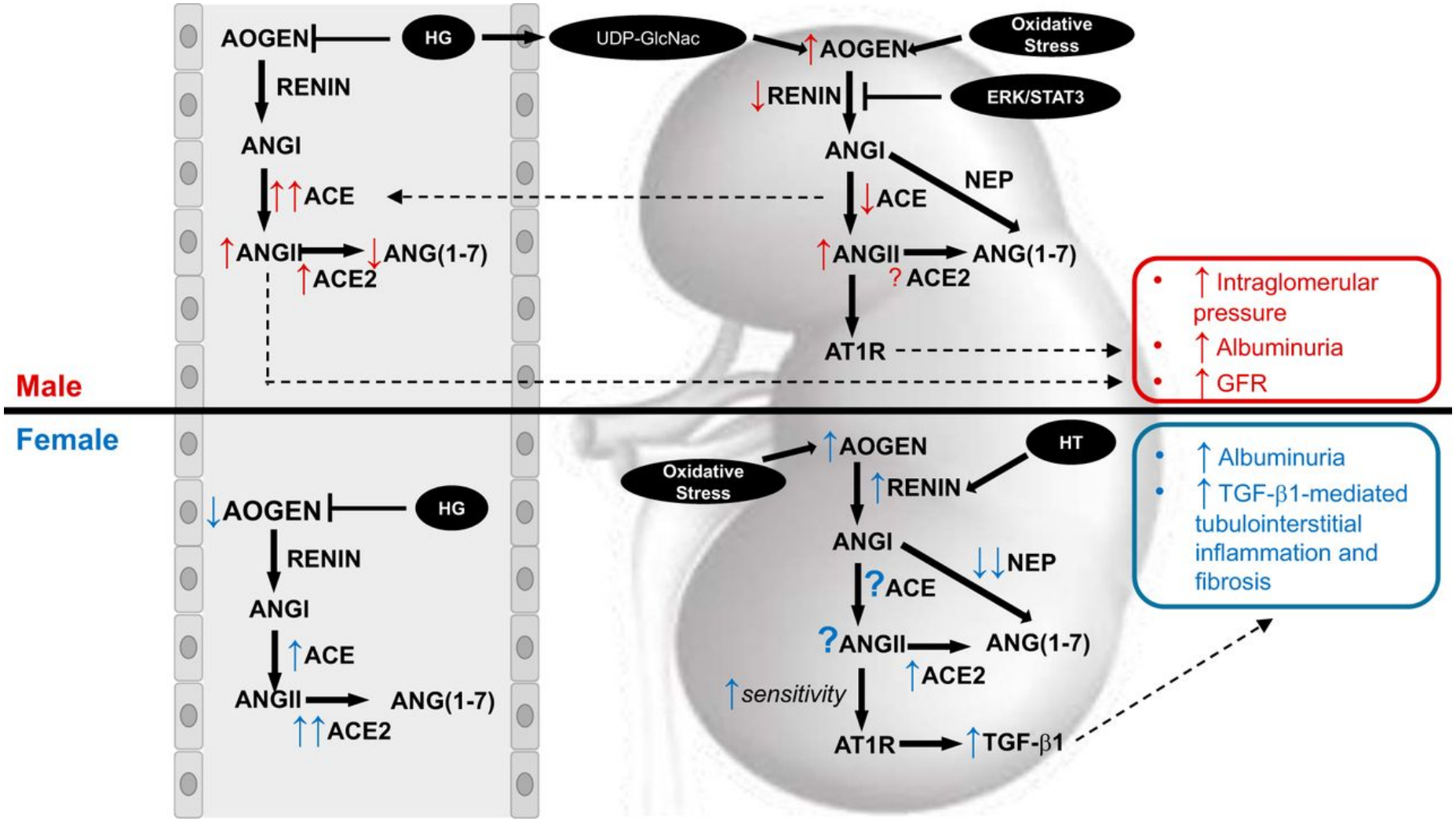
- El Sistema Renina Angiotensina (RAS) es una cascada hormonal que regula la pressió arterial i el balanç hídric (Peach MJ, *et al*. *Physiol Rev*. 1977).
- SRA es un regulador de la funció renal i CV (Roscioni SS, *et al*. *Nat Rev Nephro*l. 2014).
- SRA clàssic.
- SRA no-clàssic/actual.



Donoghue M, *et al. Circ Res*. 2000
Crackower et al. *Nature* 2002

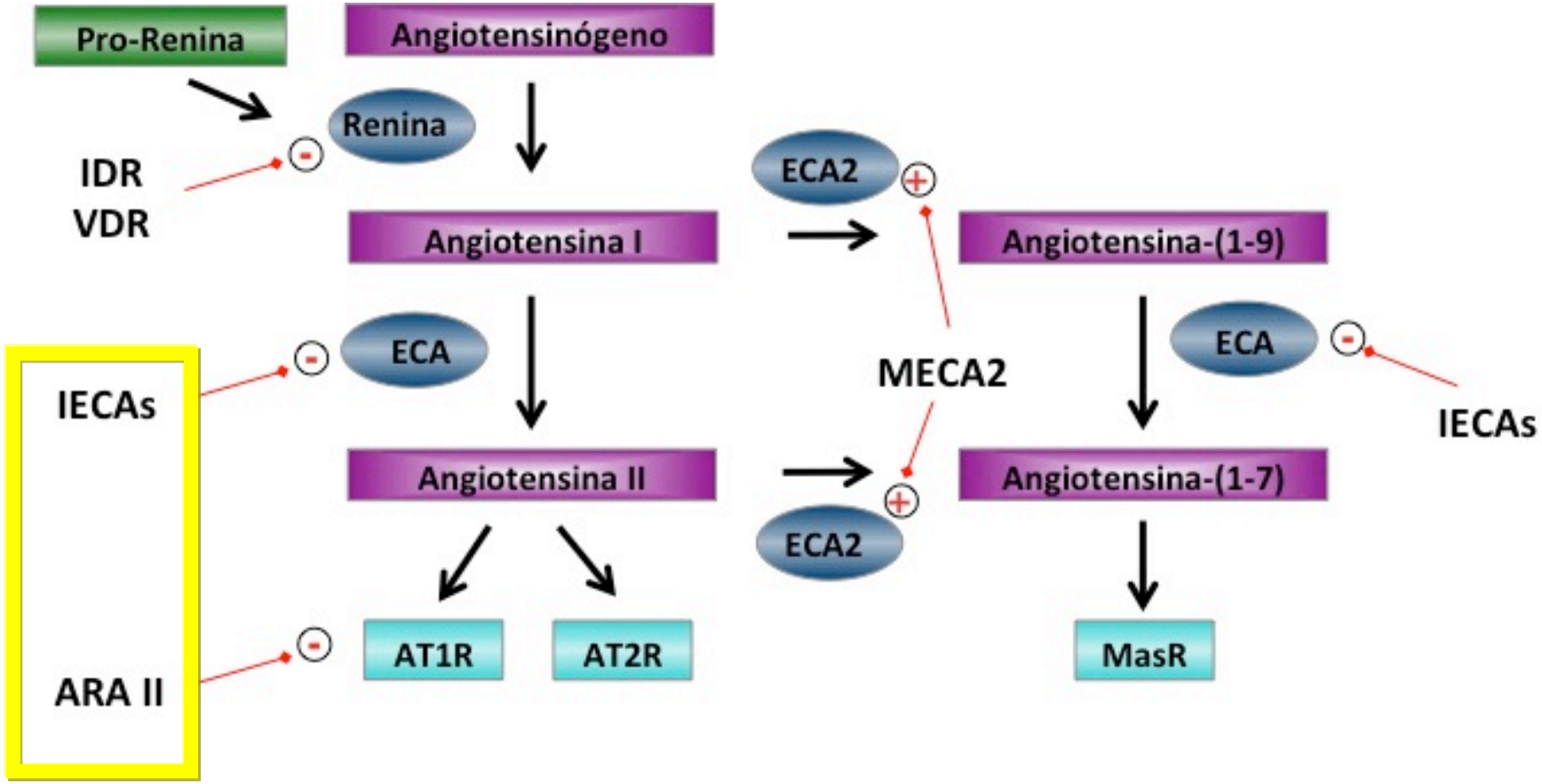
PA. Sistema Renina Angiotensina

Diabetes



Clotet S et al. *AJPR* 2016
Anguiano L et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015

PA. Sistema Renina Angiotensina



Riera y Soler. *Avances Nefropatía Diabética* 2011

PA. Antialdosterònics

A valor más pequeño= mayor afinidad	Spironolactone	Eplerenone	Finerenone
Mineralocorticoid receptor	24	990	18
Glucocorticoid receptor	2400	22,000	>10.000
Androgen receptor	77	21,200	>10.000
Progesterone receptor	740	31,200	>10.000

PA. Antialdosterònics

FIDELIO/FIGARO

2 Recruiting **Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease**

Condition: Diabetic Kidney Disease

Interventions: Drug: Finerenone (BAY94-8862); Drug: Placebo

UACR 30 - 299 mg/g. High albuminuria. RD.
UACR≥ 300 mg/g. Very high Albuminuria.

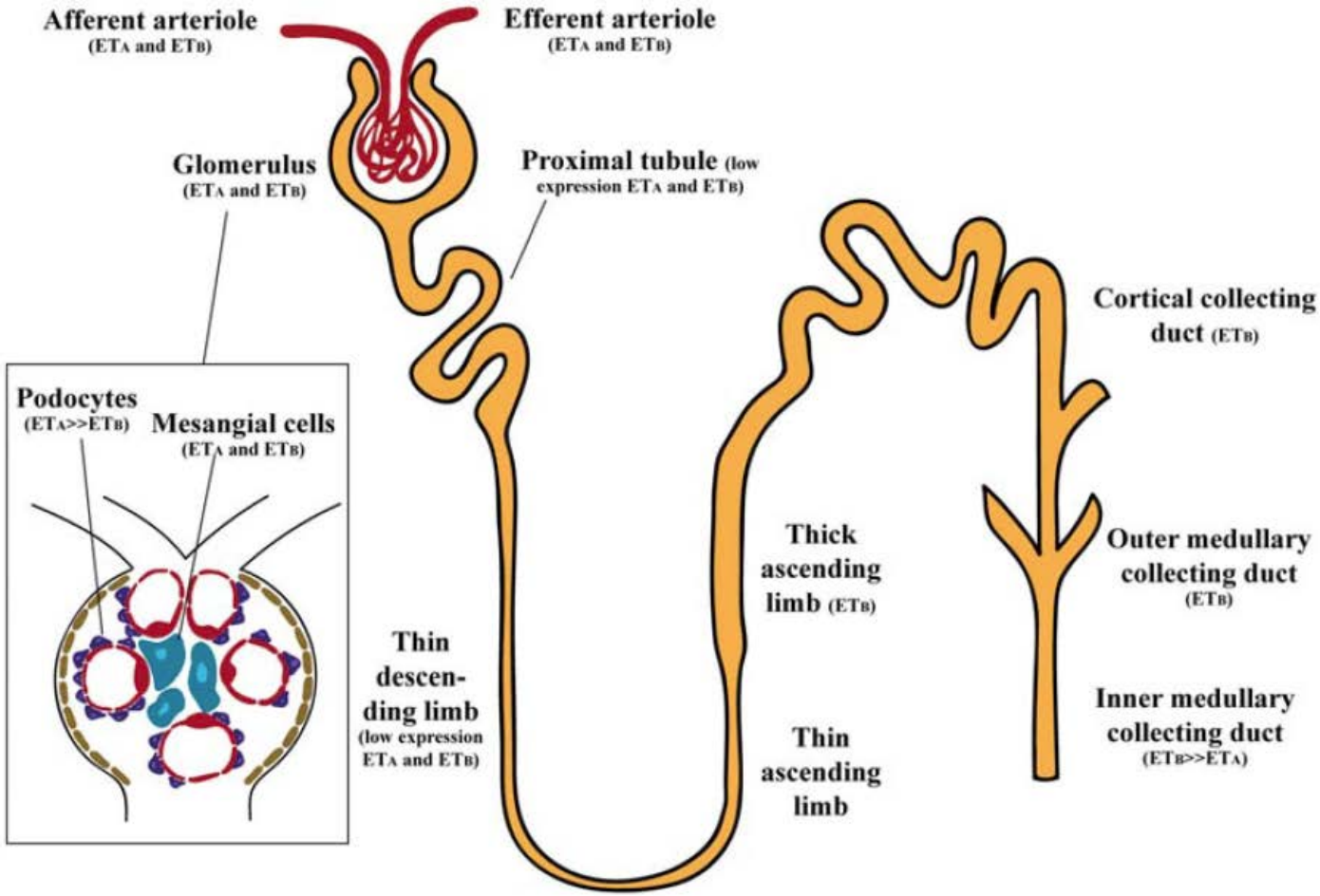
3 Recruiting **Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease**

Condition: Diabetic Kidney Disease

Interventions: Drug: Finerenone (BAY94-8862); Drug: Placebo

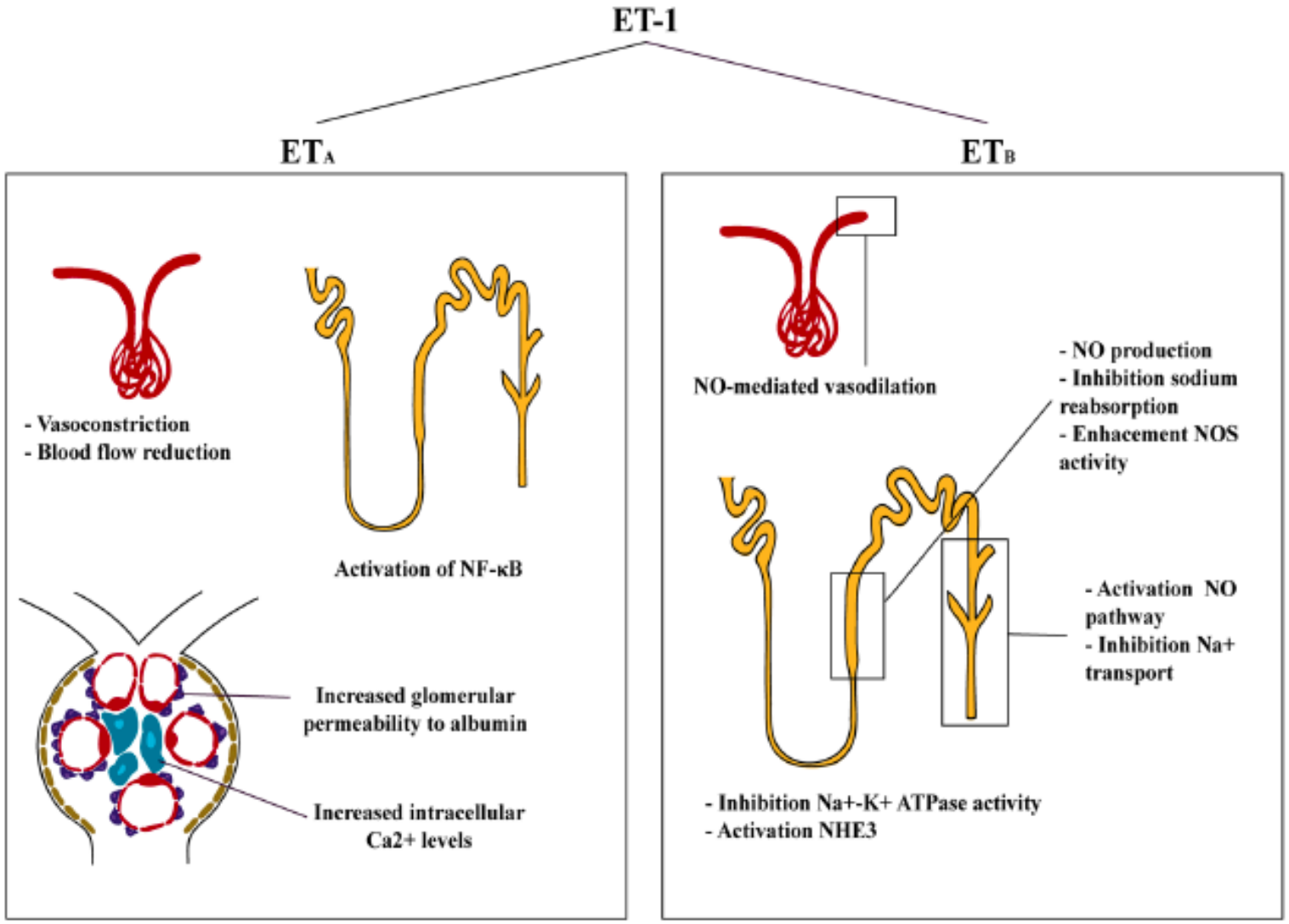
FG 25-90 ml/min UACR 30 – 299 mg/g. High albuminuria.
FG ≥ 60 ml/min UACR≥ 300 mg/g. Very high Albuminuria.

PA. Endotelina-1



Anguiano L et al. *J Clin Med* 2015

PA. Endotelina-1



Anguiano L et al. *J Clin Med* 2015

PA. Endotelina-1

ERA class	Trade name	Name	Code	Chemical class	Relative ET_A / ET_B selectivity
Dual (mixed) ET_A/ET_B-Ra = dual ERA	Tracleer®	Bosentan	Ro 47-0203	Pyrimidine-sulfonamide	20 X
		Enrasentan	SB217242	Carboxylic acid	110 X
	Veletri®	Tezosentan	Ro 61-0612	Pyrimidine-sulfonamide	30 X
Selective ET_A-Ra = ERA-A		Ambrisentan	LU-208075 BSF-208075	Propanoic acid	*b* 260 X
	Xinlay®	Atrasentan	ABT-627 A-147627 A-127722	Carboxylic acid	1 860 X
		Avosentan	SPP301	Pyrimidine-sulfonamide	50 - 600 X
			BMS-193884	Biphenyl sulfonamide	13 333 X
		Clazosentan	AXV-034343 VML-588 Ro 61-1790	Pyrimidine-sulfonamide	1000 X
		Darusentan	LU-135252 BSF-135252	Propanoic acid	*b* 130 X
		Edonentan	BMS-207940	Biphenyl sulfonamide	80 000 X
			S-0139	Non-peptidic	1000 X
	Thelin®	Sitaxsentan	TBC11251 (IPI 1040)	Heteroaryl sulfonamide	6 500 X
			TBC 3711	Carboxamide	441 000 X
			YM598	Ethene sulfonamide	816 X

Award AS. *AJPRP* 2011

PA. Endotelina-1

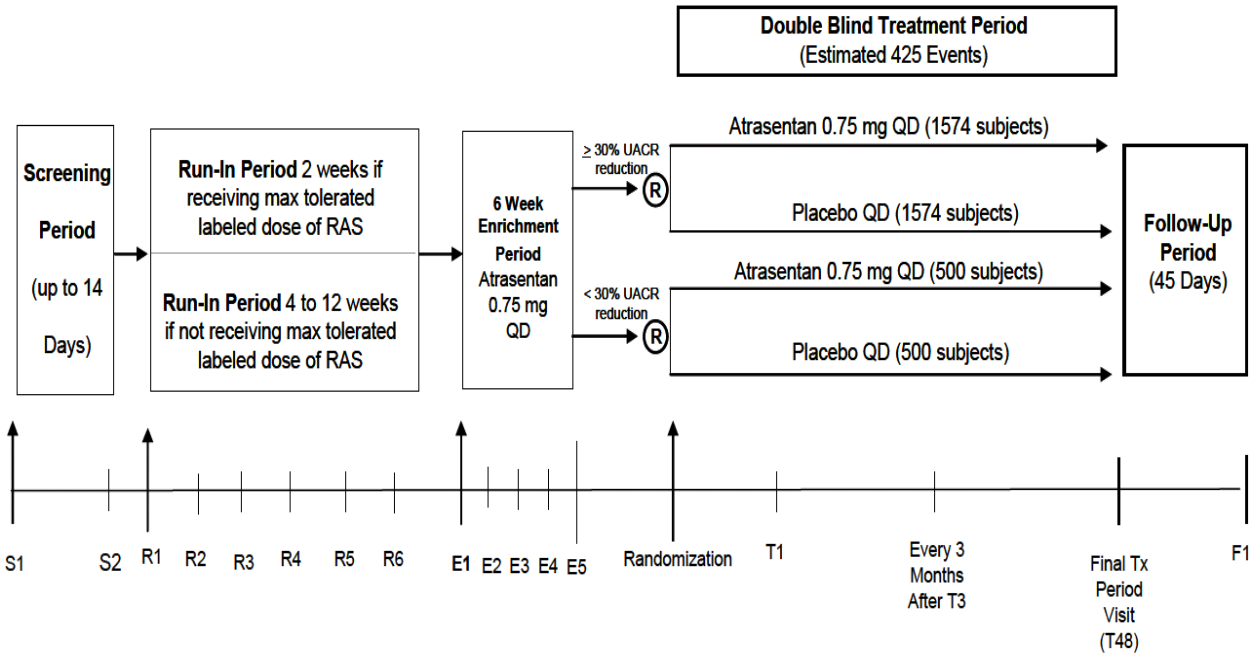
SONAR

1 **Recruiting** **Study Of Diabetic Nephropathy With Atrasentan**

Condition: Diabetic Nephropathy

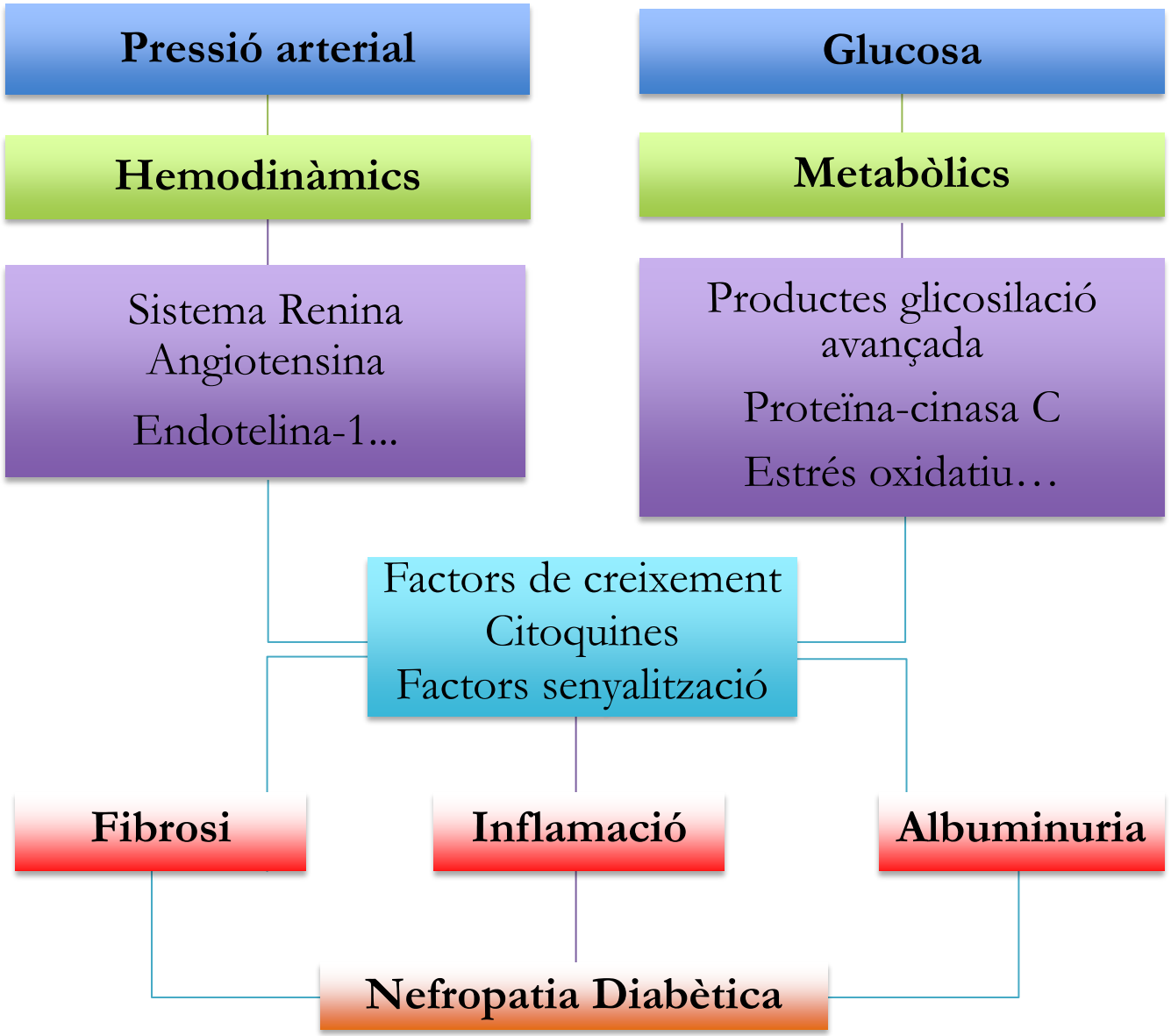
Interventions: Drug: Atrasentan; Drug: Placebo

Finalización: Nov 2018



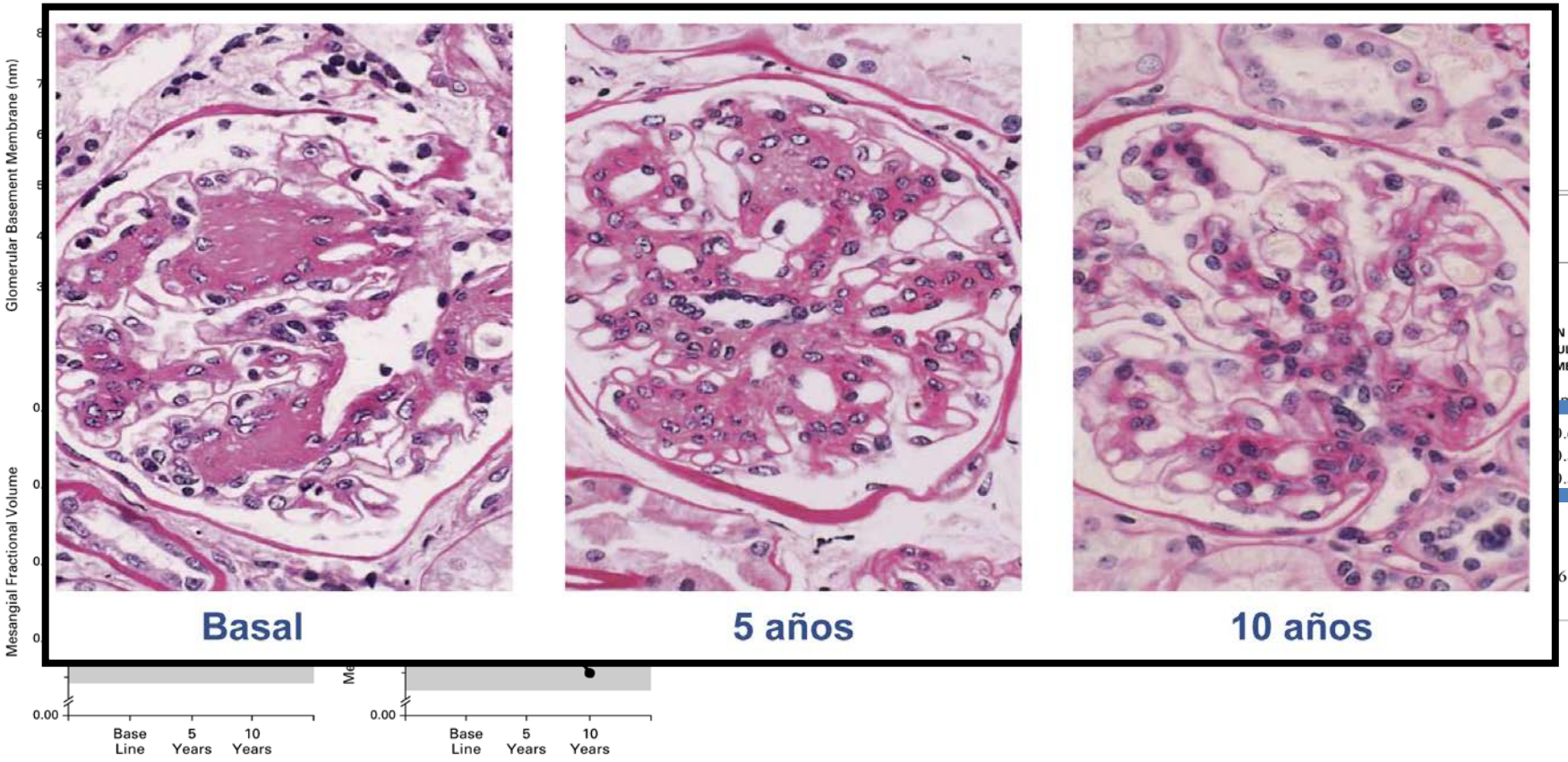
FG 25-75 ml/min
UACR≥300 mg/g

Fisiopatologia de la Nefropatia Diabètica



Metabòlics. Glucosa

Pacients DM 1 (n=8)

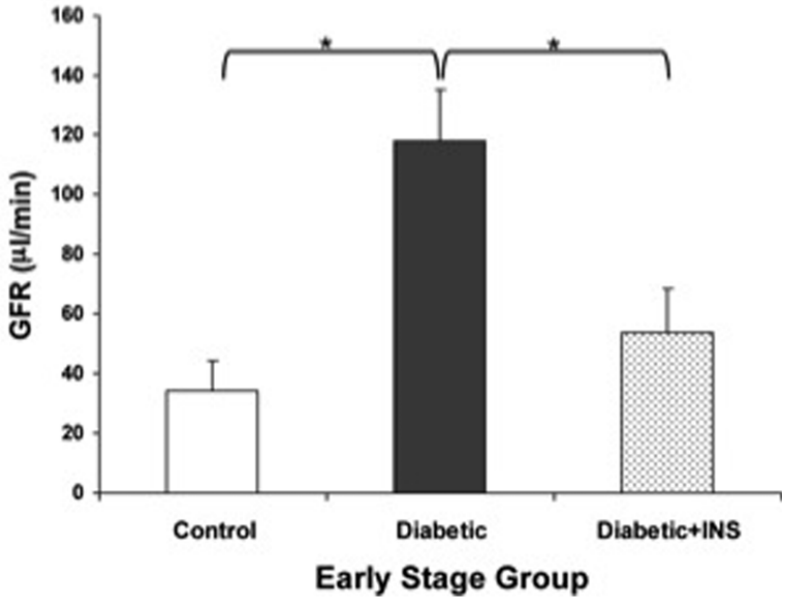


Fioretto P. *NEJM* 1998

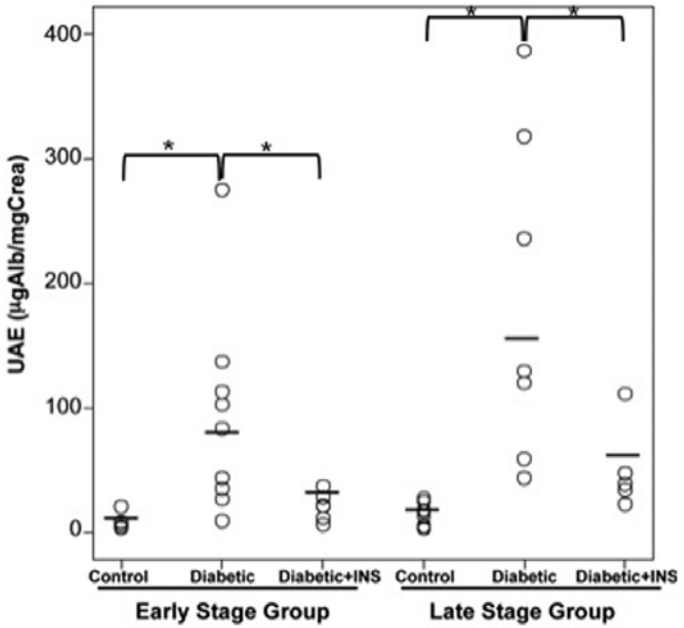
Metabòlics. Glucosa

Ratolins DM1 (NOD)

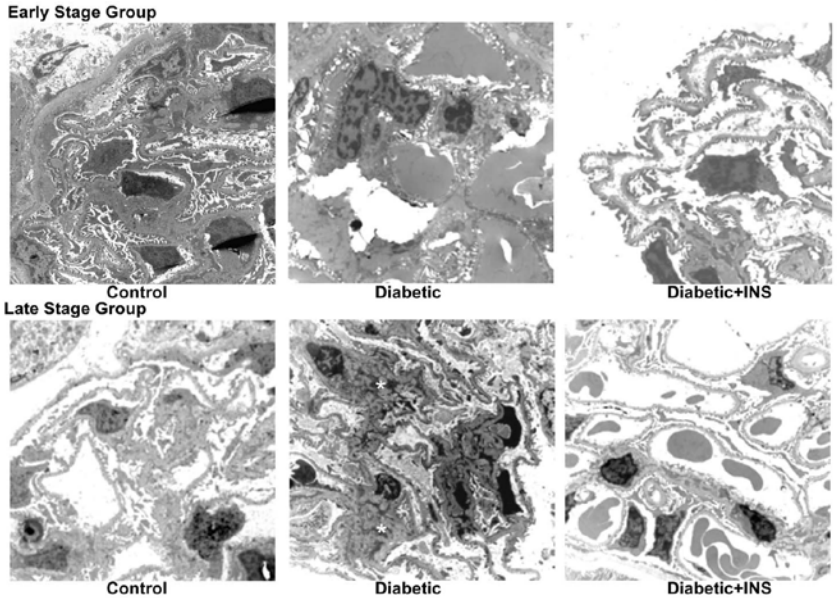
Filtrat Glomerular



Albuminuria



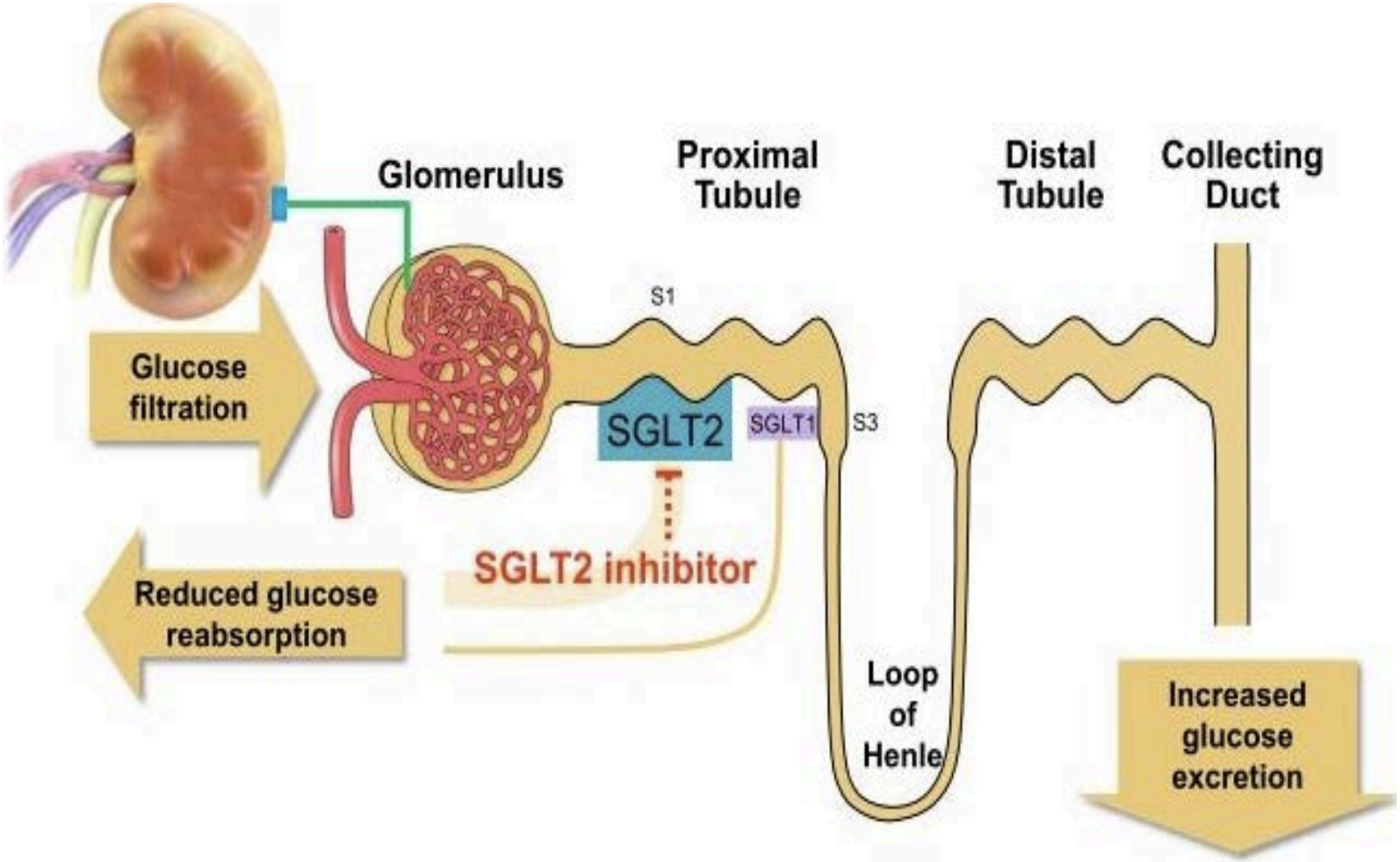
Expansió Matriu Mesangial



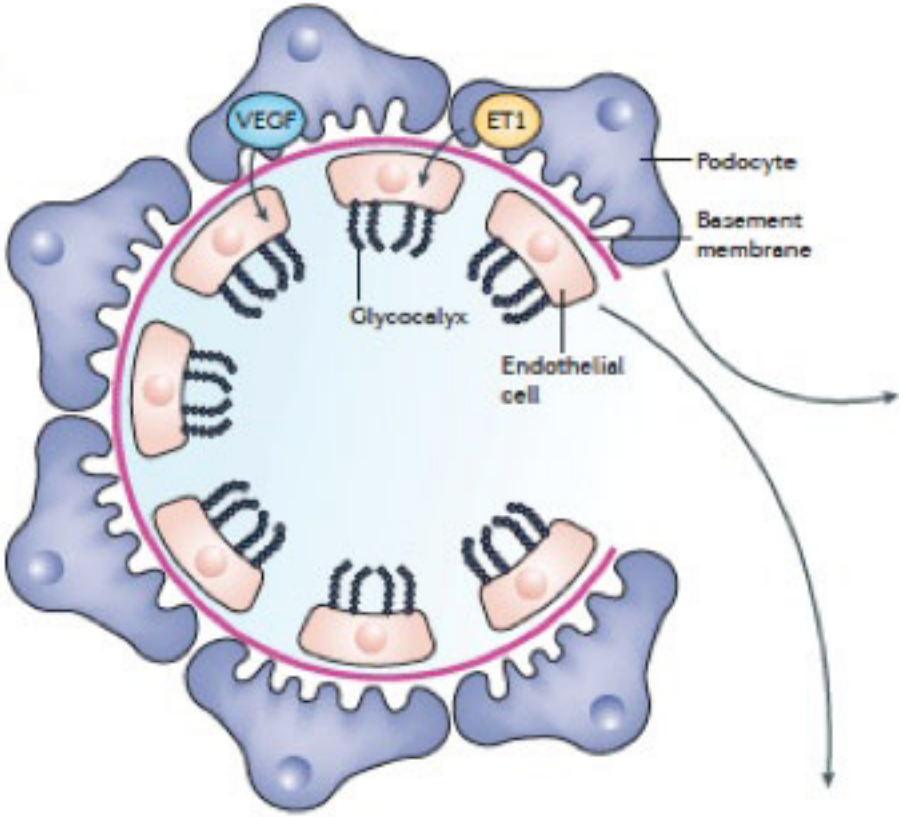
Riera M. *PLOS ONE* 2014

Metabòlics. Glucosa

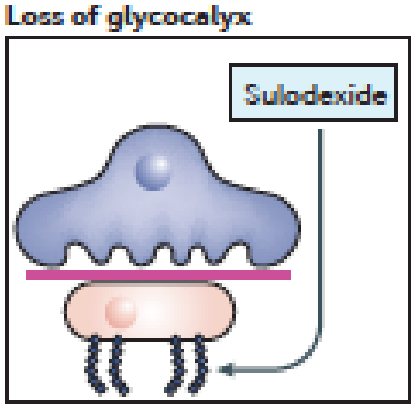
Nous mecanismes



Metabòlics. Glicocalix



- 80% heparina/20% dermatán sulfato
- Restaura MBG
- Restaura cargas aniónicas
- Disminuye: TGFβ y depósito colágeno IV



Breyer MD. *Nature Reviews* 2016

Metabòlics. Glicocalix.

SUNMICRO/SUNMACRO

7 **Completed** **Effect of Sulodexide in Early Diabetic Nephropathy**

Condition: Diabetic Nephropathy

Intervention: Drug: Sulodexide

VCr 1,5-3mg/dl
H Cr 1,3-3 mg/dl
V UACR 35- 200 mg/g
H UACR 45-200 mg/g

5 **Terminated** **Effect of Sulodexide in Overt Diabetic Nephropathy**

Condition: Diabetic Nephropathy

Intervention: Drug: Sulodexide

V Cr 1,5-3mg/dl
H Cr 1,3-3 mg/dl
V UACR≥650 mg/g
H UACR≥900 mg/g

Sulodexide for Kidney Protection in Type 2 Diabetes Patients With Microalbuminuria: A Randomized Controlled Trial

*Edmund J. Lewis, MD,[1] Julia B. Lewis, MD,[2] Tom Greene, PhD,[3] Lawrence G. Hunsicker, MD,[4] Tomas Berl, MD,[5] Marc A. Pohl, MD,[6] Dick de Zeeuw, MD, PhD,[7] Hiddo Lambers Heerspink, PhD,[7] Richard D. Rohde, BS,[8] Robert C. Atkins, MD,[9] Anne T. Reutens, MD,[9] David K. Packham, MD,[10] and Itamar Raz, MD,[11] on behalf of the Collaborative Study Group**

Am J Kidney Dis. 58(5):729-736. © 2011

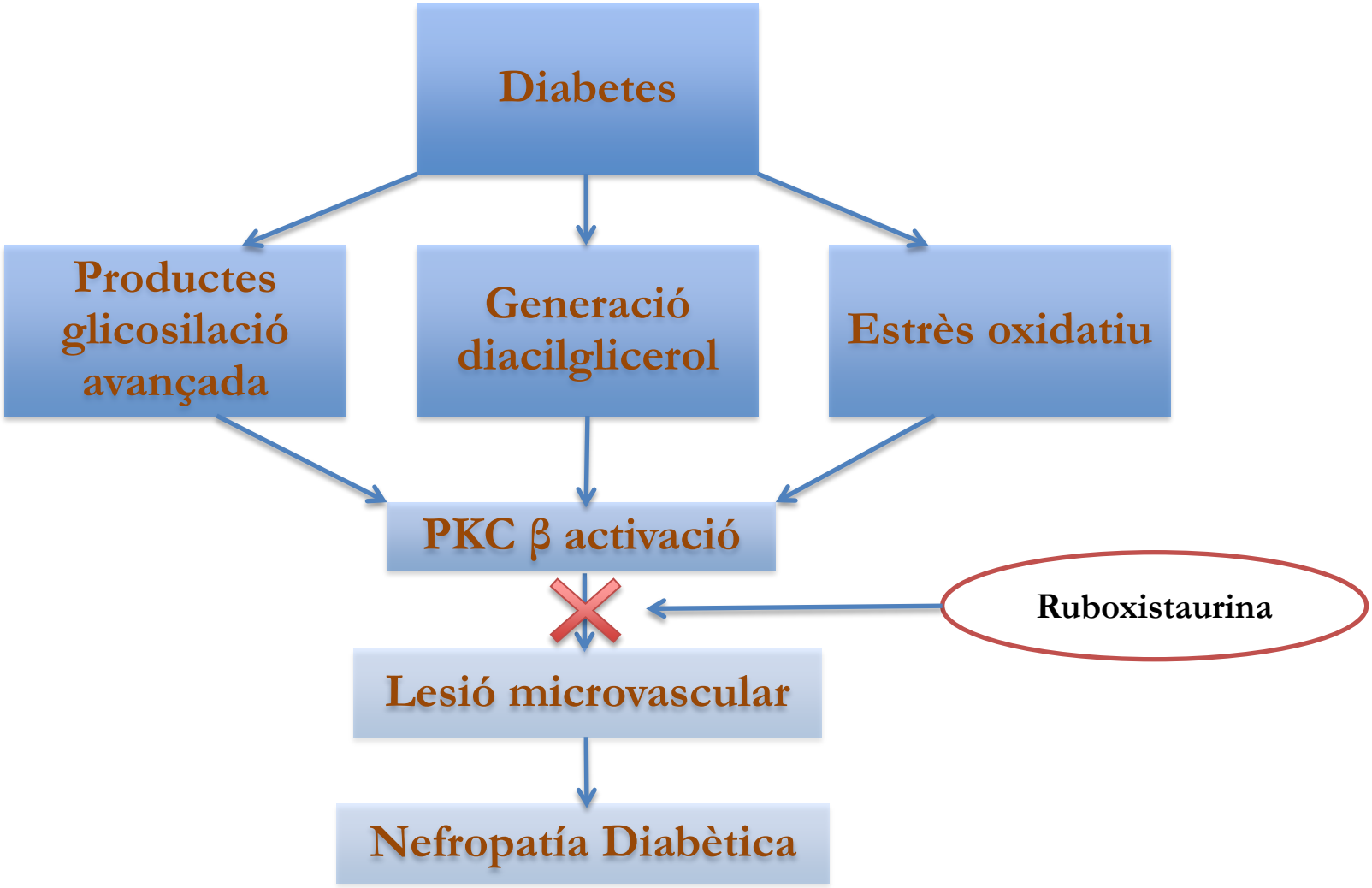
Sulodexide Fails to Demonstrate Renoprotection in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy

David K. Packham,*† Rory Wolfe,‡ Anne T. Reutens,‡§ Tomas Berl,‖ Hiddo Lambers Heerspink,¶ Richard Rohde,** Sara Ivory,‡ Julia Lewis,†† Itamar Raz,‡‡ Thomas B. Wiegmann,§§ Juliana C.N. Chan,‖‖ Dick de Zeeuw,¶ Edmund J. Lewis,¶¶ and Robert C. Atkins,‡ for the Collaborative Study Group

J Am Soc Nephrol 23: 123–130, 2012.

Metabòlics. Proteïna-cinasa C

Mecanismes d´acció de la Proteïna-cinasa C



Metabòlics. Poteïna-cinasa C

ROBUXISTAURINA

5 **Completed** — Has Results

Protein Kinase C (PKC) Inhibitor-Diabetic Retinopathy Phase 3 Study

Condition: Diabetic Retinopathy

Interventions: Drug: ruboxistaurin; Drug: placebo

8 **Completed**

The Effect of LY333531 on Protein in the Urine in Patients With Type 2 Diabetes

Condition: Diabetic Nephropathy

Intervention: Drug: LY333531

Kidney Outcomes in Long-Term Studies of Ruboxistaurin for Diabetic Eye Disease

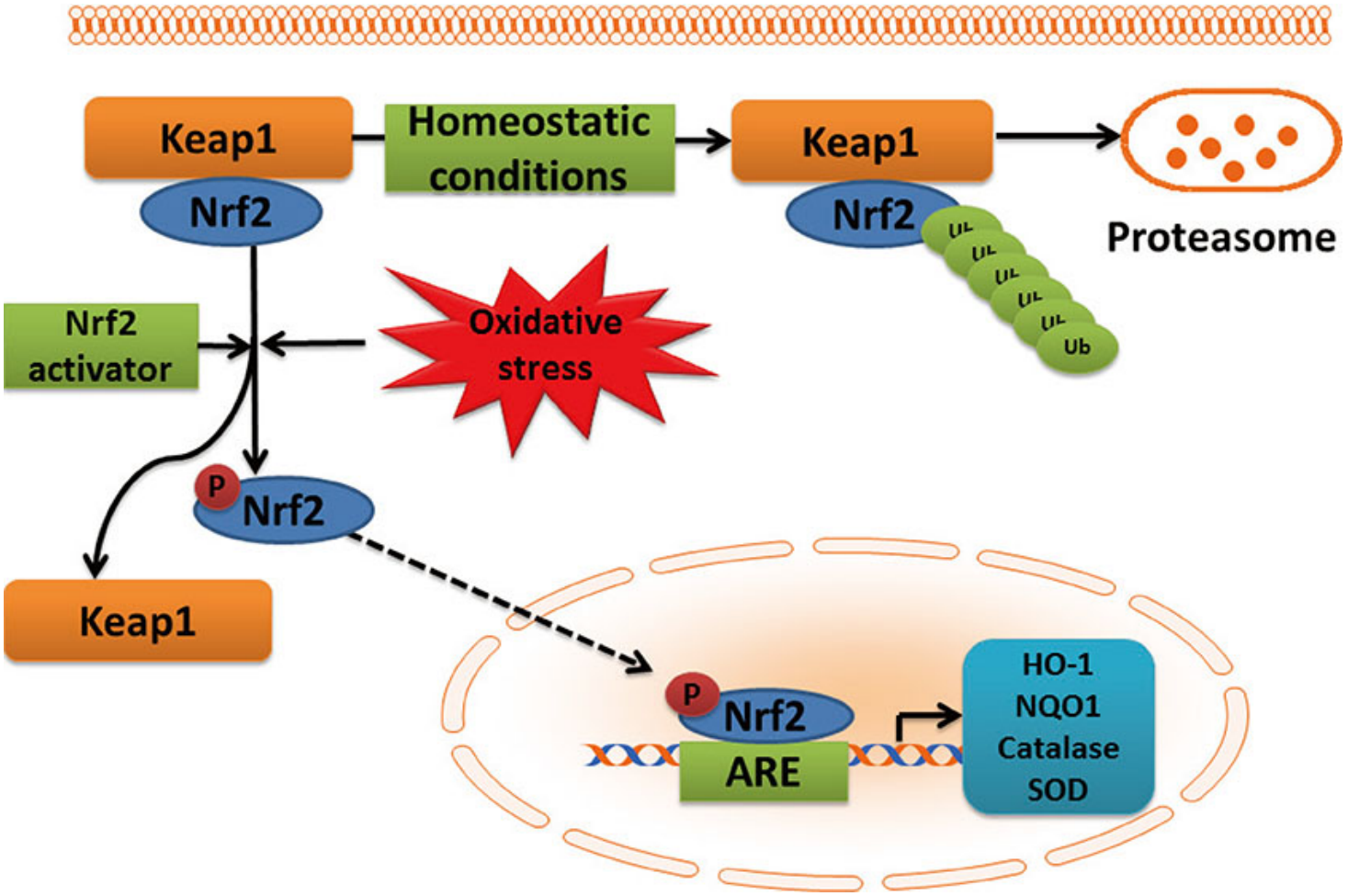
Katherine R. Tuttle,* Janet B. McGill,† Douglas J. Haney,‡ Toni E. Lin,‡ Pamela W. Anderson;‡ for the PKC-DRS, PKC-DMES, and PKC-DRS 2 Study Groups

Providence Medical Research Center and University of Washington School of Medicine, Spokane, Washington; †Department of Medicine, Washington University, St. Louis, Missouri; and ‡Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana

Clin J Am Soc Nephrol 2: 631-636, 2007.

Metabòlics. Estrès Oxidatiu

ANTIOXIDANTS. BARDOXOLONA



Chen J. *Diabetes Metab* J 2015

Metabòlics. Estrès Oxidatiu

BEACON

7 Terminated **Bardoxolone Methyl Evaluation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes**

Conditions: Renal Insufficiency, Chronic; Diabetes Mellitus, Type 2

Interventions: Drug: Placebo; Drug: Bardoxolone Methyl: 20 mg

Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 Chronic Kidney Disease

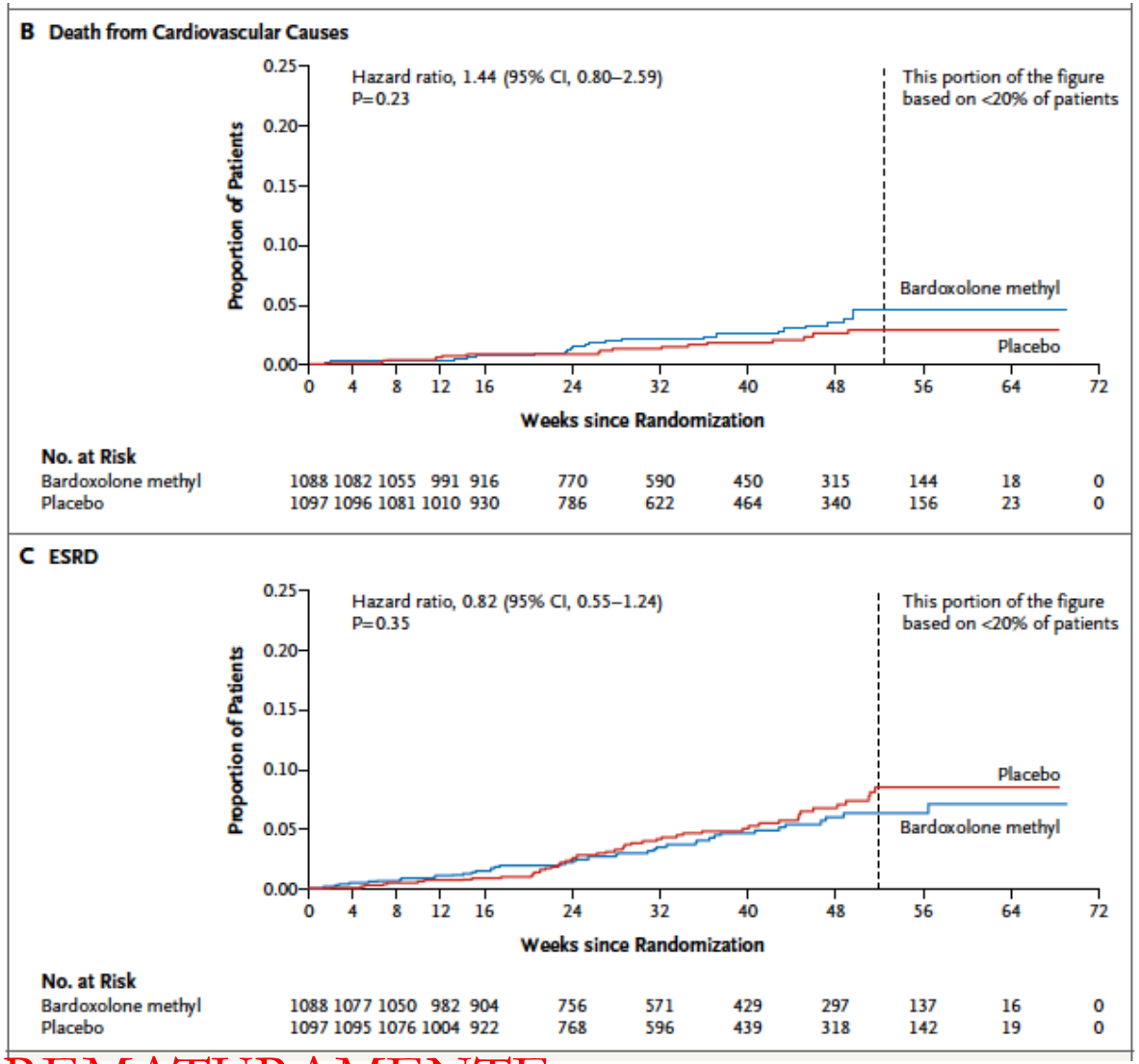
FG 15 -29 ml/min

Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Tadao Akizawa, M.D., Ph.D.,
Paul Audhya, M.D., M.B.A., George L. Bakris, M.D., Melanie Chin, Ph.D.,
Heidi Christ-Schmidt, M.S.E., Angie Goldsberry, M.S., Mark Houser, M.D.,
Melissa Krauth, M.B.A., Hiddo J. Lambers Heerspink, Pharm.D., Ph.D.,
John J. McMurray, M.D., Colin J. Meyer, M.D., Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.Sc.,
Giuseppe Remuzzi, M.D., Robert D. Toto, M.D., Nosratola D. Vaziri, M.D.,
Christoph Wanner, M.D., Janet Wittes, Ph.D., Danielle Wrolstad, M.S.,
and Glenn M. Chertow, M.D., M.P.H., for the BEACON Trial Investigators*

N Engl J Med 2013;369:2492-503.

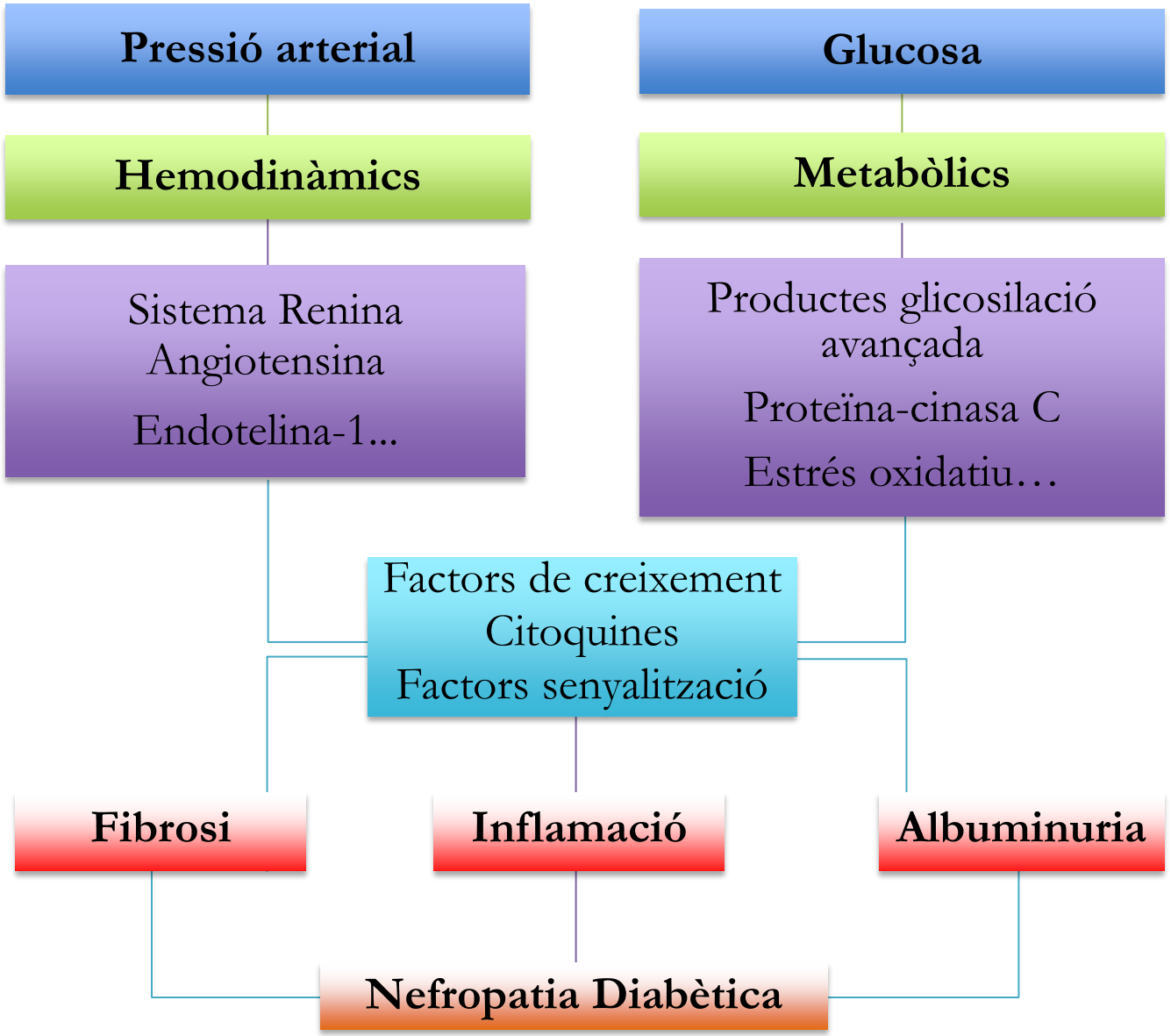
Metabòlics. Estrès Oxidatiu

BEACON

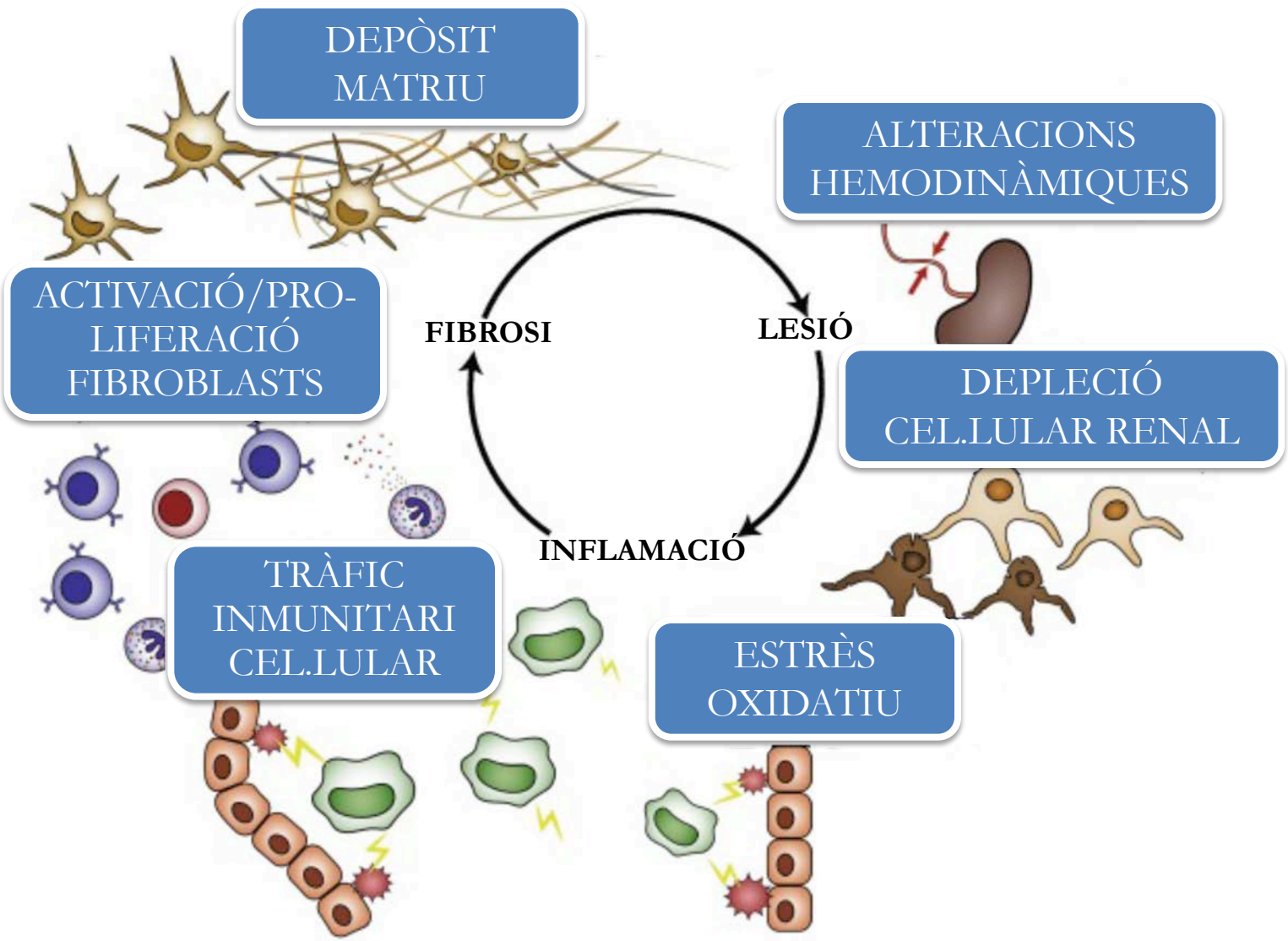


- Para PREMATURAMENTE.
- Más mortalidad CV.

Fisiopatologia de la Nefropatia Diabètica

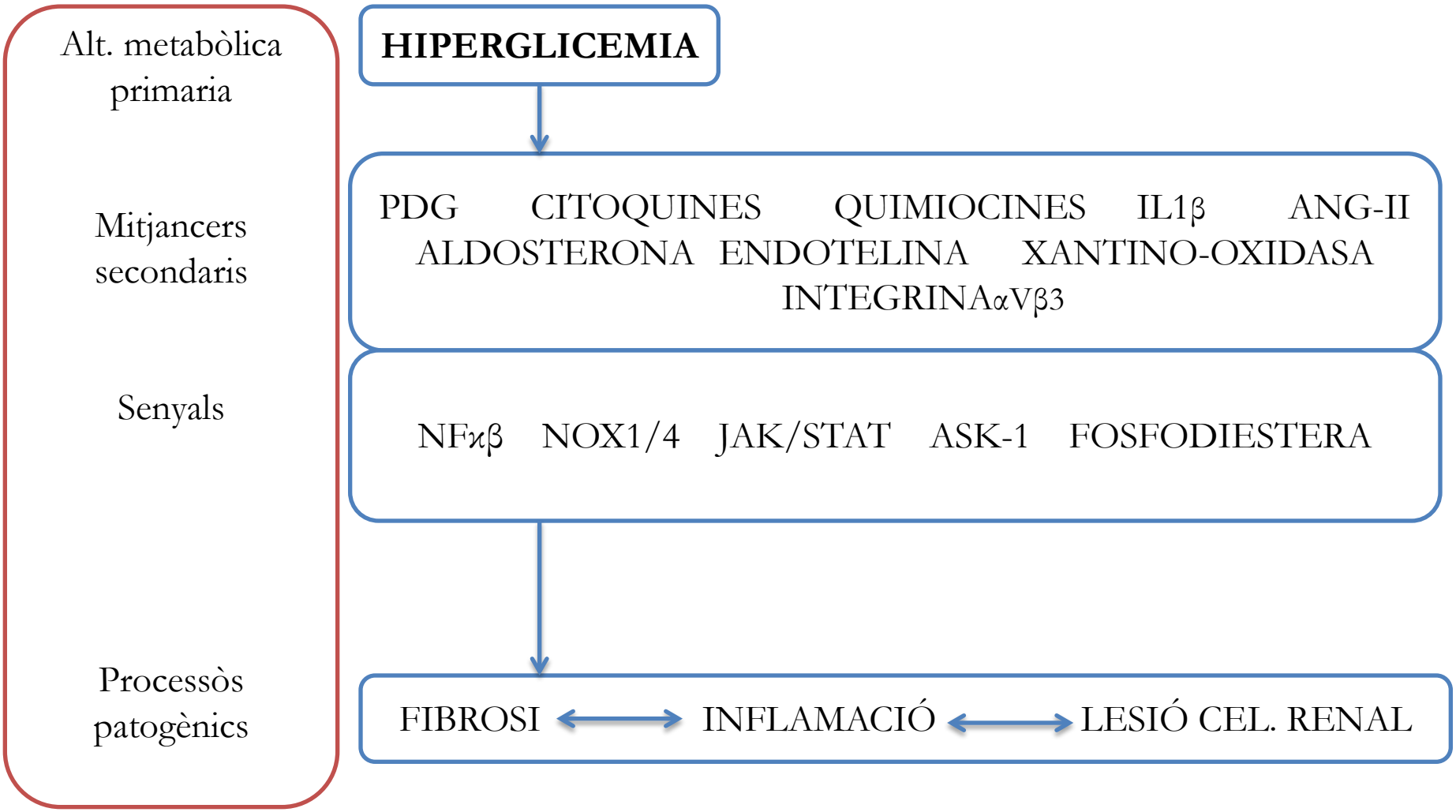


Fisiopatologia de la Nefropatia Diabètica



Adaptat Brenneman J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2016

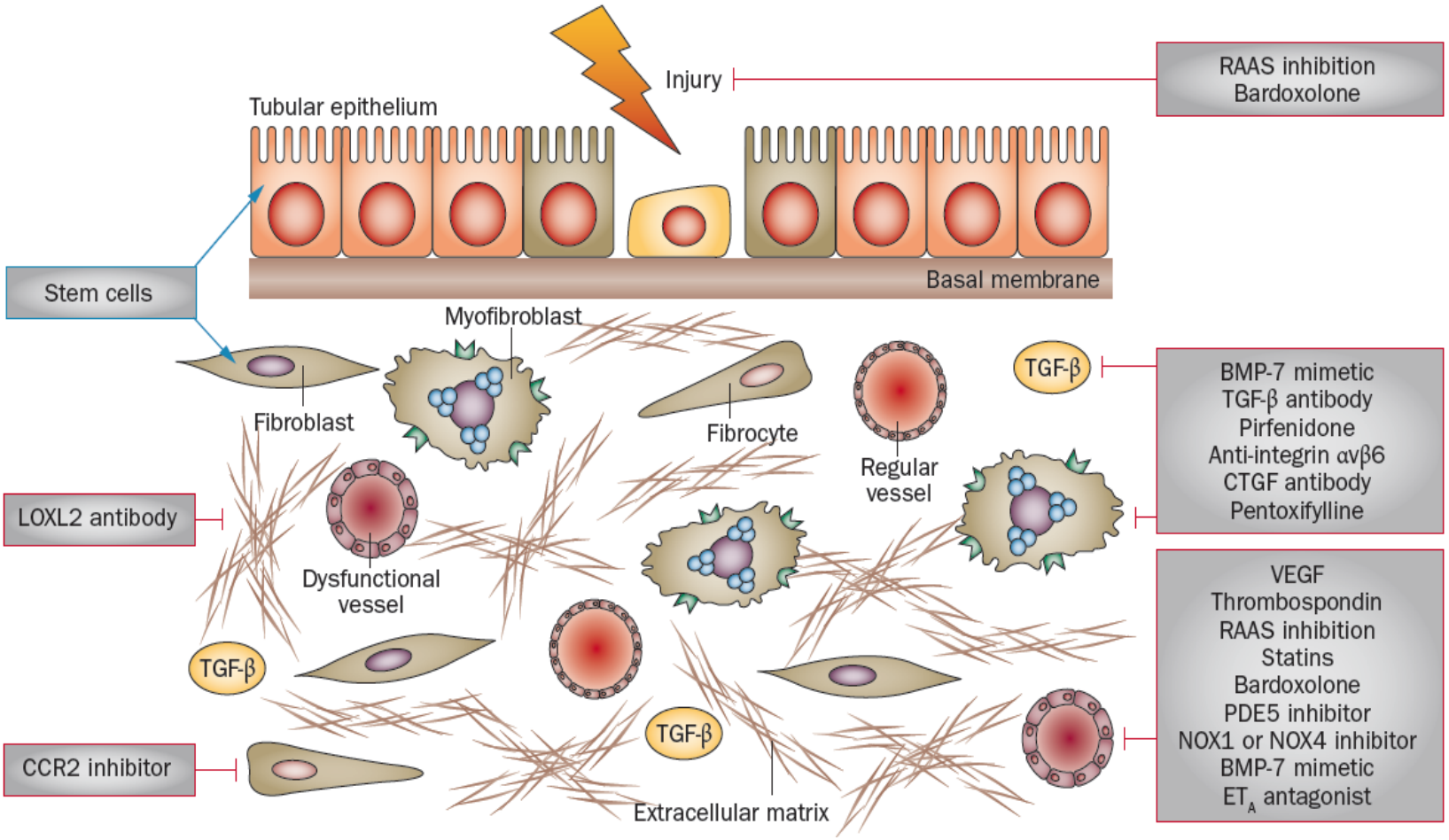
Fisiopatologia de la Nefropatia Diabètica



Adaptat. Perez –Gomez MV et al. *J. Clin. Med.* 2015

Fisiopatologia de la Nefropatia Diabètica

ANTIFIBROSI I REGENERACIÓ



Tampe D. *Nat. Rev. Nephrol* 2014

Fisiopatologia de la Nefropatia Diabètica

REGENERACIÓ. TERAPIA CÈL.LULAR (mesenchymal stem cells)

14 Completed **Safety and Efficacy of Mesenchymal Precursor Cells in Diabetic Nephropathy**

Conditions: Diabetic Nephropathy; Type 2 Diabetes

Intervention: Biological: Mesenchymal Precursor Cells (MPCs)

FG 20-50 ml/min
UACR 31-2999 mg/g

Allogeneic Mesenchymal Precursor Cells (MPC) in Diabetic Nephropathy: A Randomized, Placebo-controlled, Dose Escalation Study

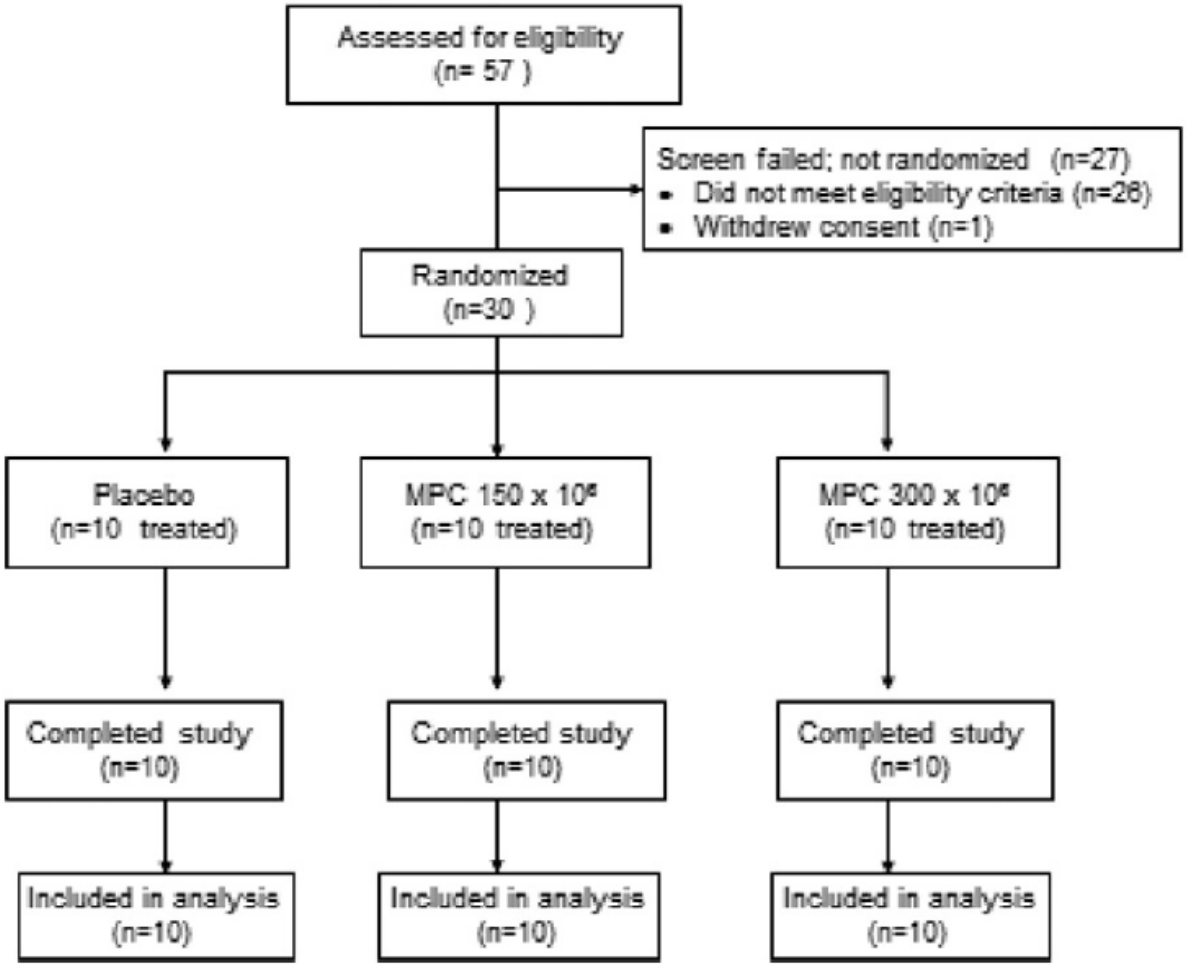
David K. Packham, MD [a,b,*], Ian R. Fraser, MD [c], Peter G. Kerr, MBBS [d,e], Karen R. Segal, PhD [f]

[a] *Melbourne Renal Research Group, Melbourne, Victoria, Australia*

EBioMedicine 12 (2016) 263–269

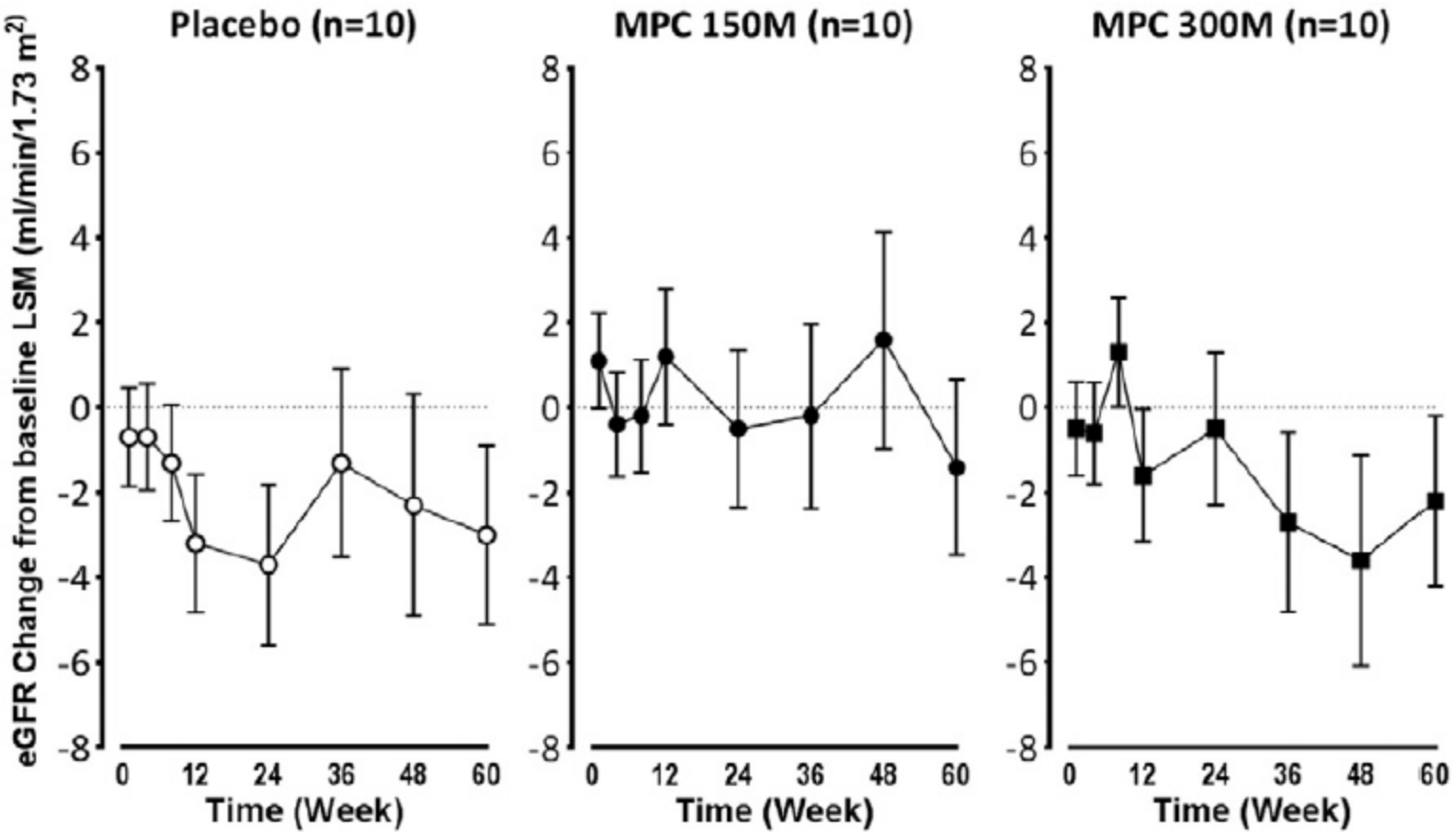
Fisiopatologia de la Nefropatia Diabètica

REGENERACIÓ. TERAPIA CÈL.LULAR (mesenchymal stem cells)



Fisiopatologia de la Nefropatia Diabètica

REGENERACIÓ. TERAPIA CÈL.LULAR (mesenchymal stem cells)



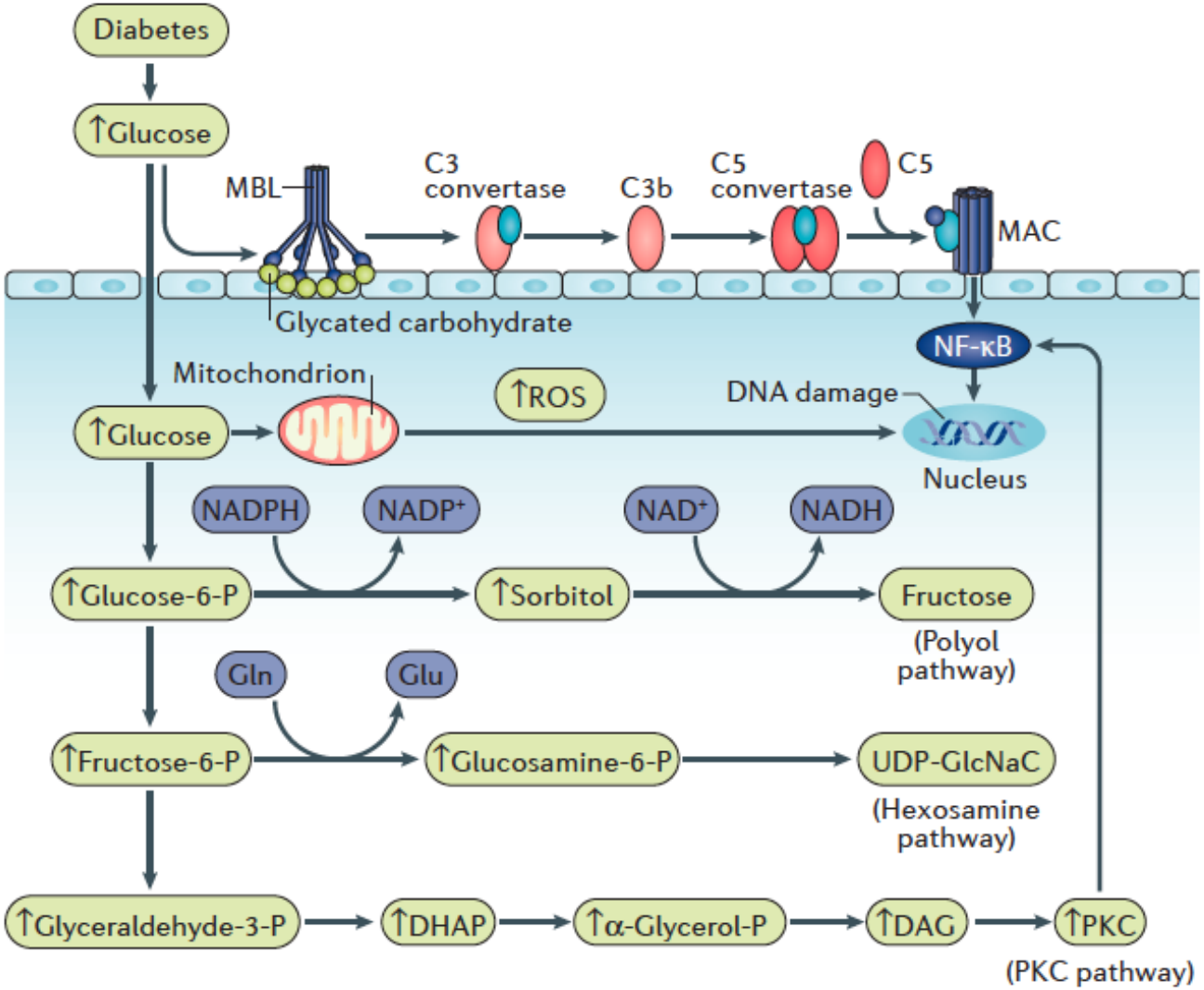
Packham DK. *EbioMedicine* 2016

Índex

1. Introducció
2. Història Natural de la Nefropatia Diabètica
3. Classificació de la Nefropatia Diabètica
    A. Clínica (1983)
    B. Histològica (2010)
4. **Fisiopatologia de la ND**
    A. Vies Senyalització clàssiques
    B. Noves vies implicades en la ND
5. **Conclusions**

Fisiopatologia de la Nefropatia Diabètica

ACTIVACIÓ DEL COMPLEMENT. LECTINA UNIÓ MANOSA.

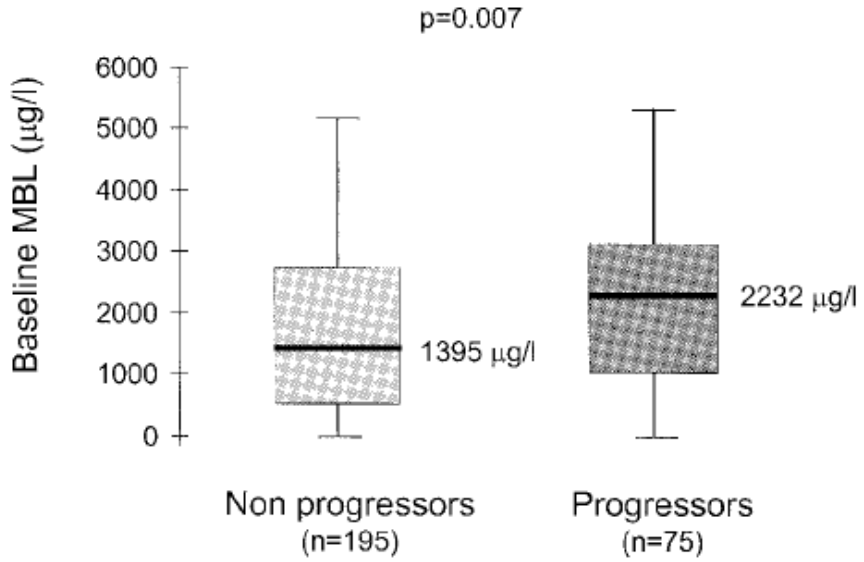


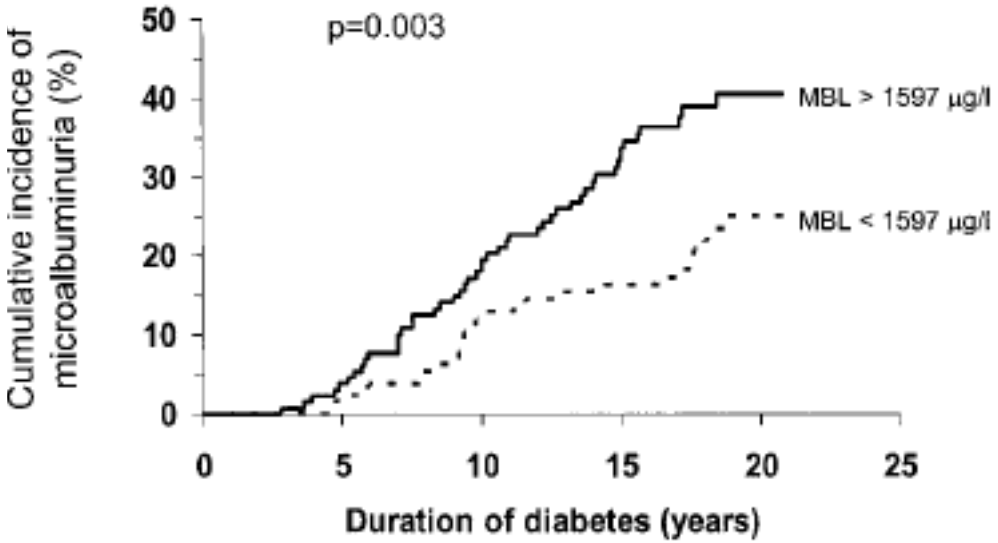
Flyvbjerg P . *Nat. Rev. Nephrol* 2017

Fisiopatologia de la Nefropatia Diabètica

ACTIVACIÓ DEL COMPLEMENT. LECTINA UNIÓ MANOSA.

Pacients DM 1



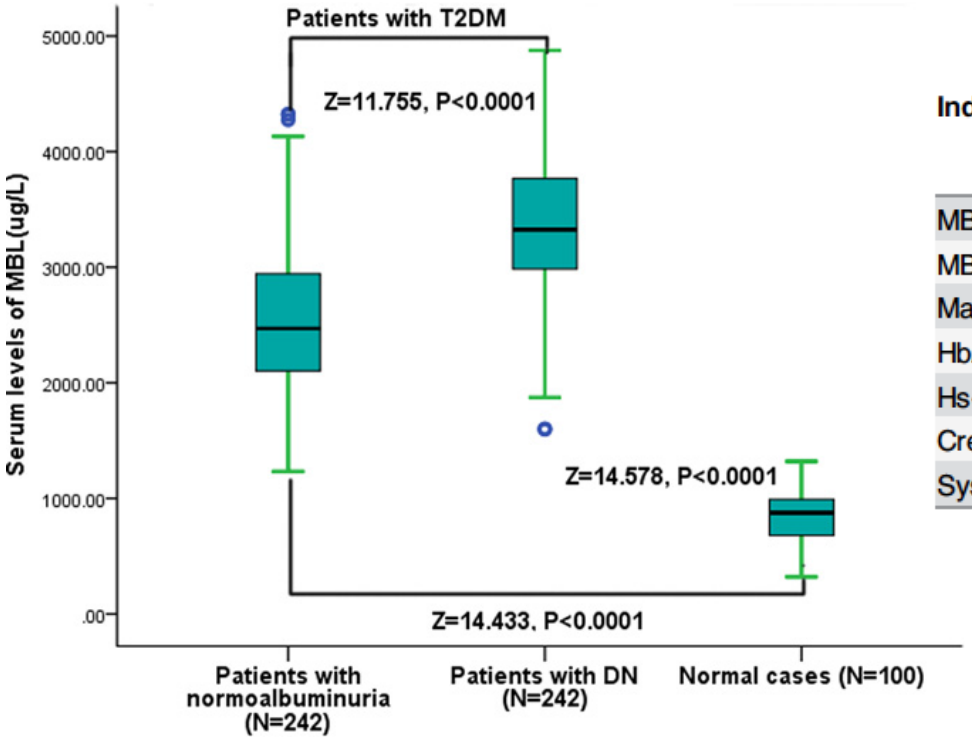


Hovind P. *Diabetes* 2005

Fisiopatologia de la Nefropatia Diabètica

ACTIVACIÓ DEL COMPLEMENT. LECTINA UNIÓ MANOSA.

Pacients DM 2



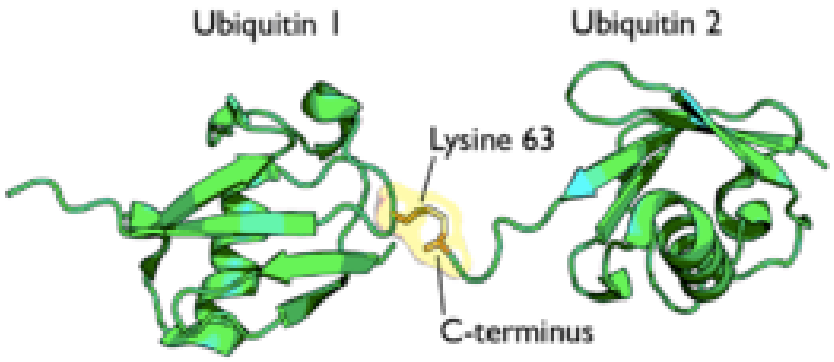
Indictor: DN	Multivariate Analysis		
	OR [a]	95% CI [a]	*P*
MBL	1.001	1.001–1.002	<0.0001
MBL(≥2950ug/L)	7.55	3.44–19.04	<0.0001
Male sex	1.15	1.06–1.29	0.009
HbA1c	1.05	1.01–1.16	< 0.001
Hs-CRP	1.08	1.03–1.18	< 0.001
Creatinine	1.31	1.10–1.48	0.003
Systolic BP	1.16	1.05–1.36	0.009

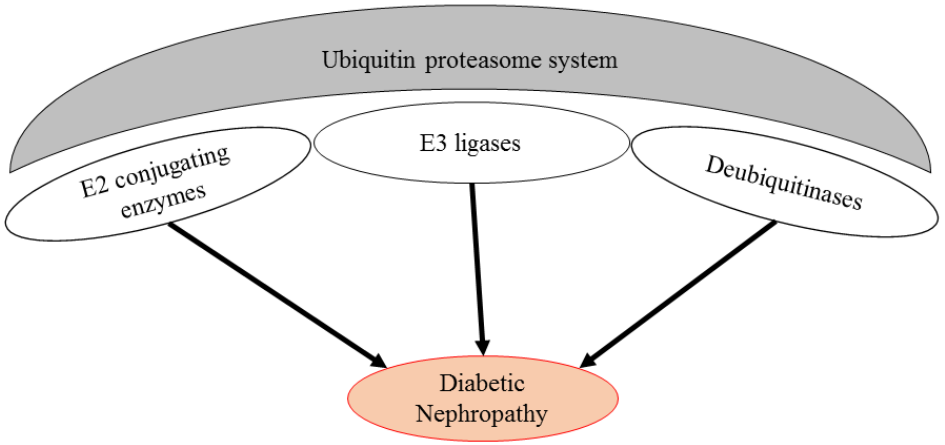
Factors de Risc de ND

Guan LZ. *PLOS ONE* 2015

Fisiopatologia de la Nefropatia Diabètica

VIA DE LES UBIQUITINES



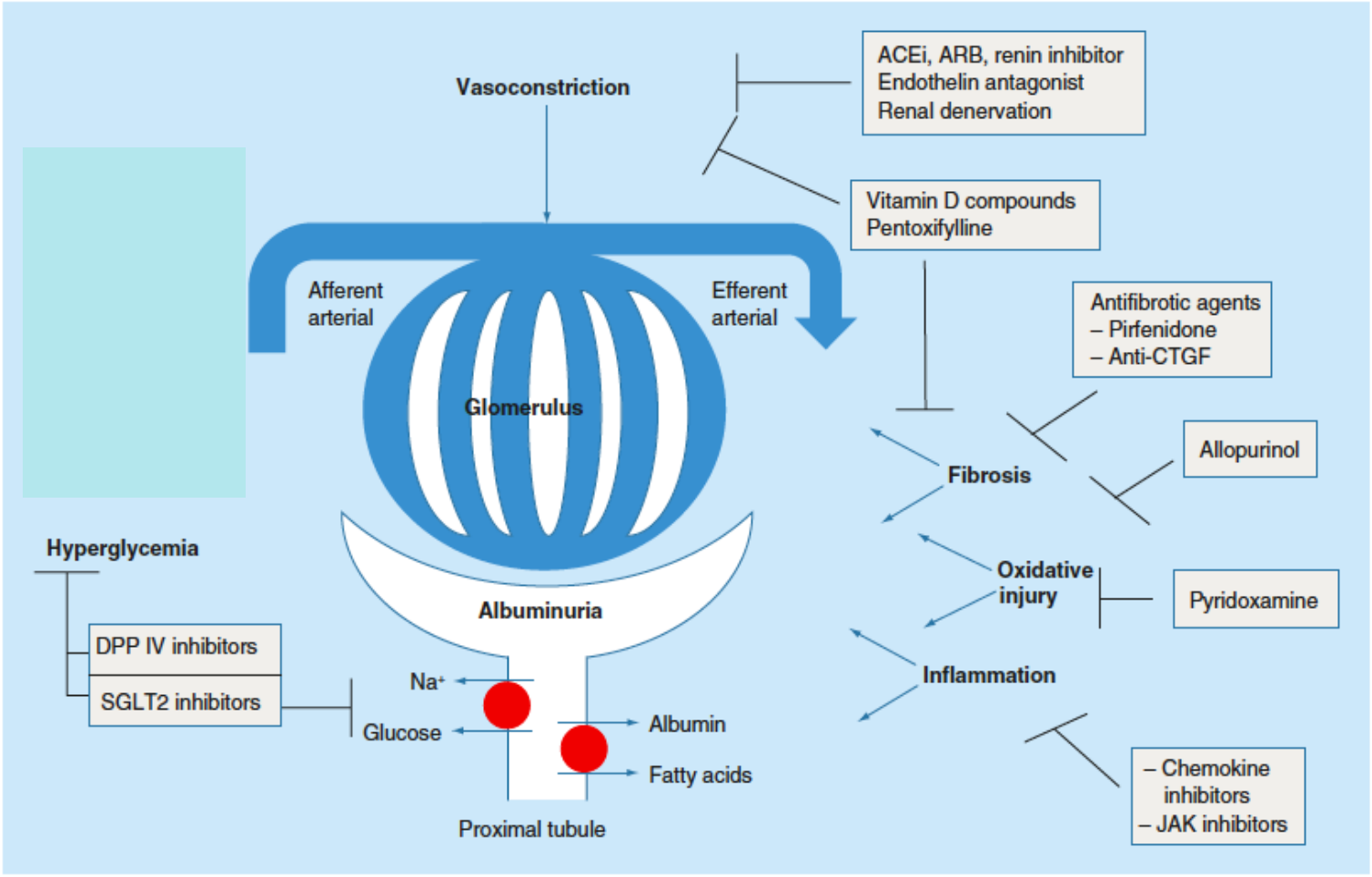


Goru SK. *Pharmacological Research* 2017

Índex

1. Introducció
2. Història Natural de la Nefropatia Diabètica
3. Classificació de la Nefropatia Diabètica
    A. Clínica (1983)
    B. Histològica (2010)
4. Fisiopatologia de la ND
    A. Vies Senyalització clàssiques
    B. Noves vies implicades en la ND
5. **Conclusions**

Conclusions



Gràcies