

REVISIÓN**FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR EN LA DIABETES. PARTE I***PHYSIOPATHOLOGY GLOMERULAR HYPERFILTRATION IN DIABETES. PART I*

Claudio A. Mascheroni

Servicio de Nefrología San Pedro, Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2014; 34 (3) Pág. 130 - 154

RESUMEN

La hiperfiltración (HF) glomerular en la enfermedad renal diabética es un complejo fenómeno hemodinámico que ocurre en etapas tempranas de la evolución de la enfermedad, y muy probablemente tenga influencias negativas, en cuanto a la progresión hacia la aparición de la microalbuminuria y la evolución de la nefropatía diabética (NFDDBT) evidente. Los factores involucrados en su fisiopatología son múltiples, e incluyen al medio diabético y numerosos factores humorales como óxido nítrico, prostaglandinas, sistema renina angiotensina aldosterona, péptido auricular natriurético, especies reactivas de oxígeno y otros factores humorales y de crecimiento, que actúan básicamente provocando o potenciando la vasodilatación de la arteriola aferente (AA), o factores con propiedad de vasoconstricción de la arteriola eferente, todos considerados como factores vasculares primarios. No obstante, estos factores no pueden explicar otras alteraciones observadas y que componen anomalías tubulares primarias, como la mayor reabsorción en el túbulo contorneado proximal, probablemente condicionada por el crecimiento renal en la DBT y por la sobreexpresión del cotransportador SGLT2. Esta mayor reabsorción proximal generaría una menor llegada de solutos a la mácula densa (MD), lo cual sería incompatible con una acción del sistema de balance glomerulo tubular, pero sí con una acción mediada por el feedback túbuloglomerular (FBTG) que

sensaría esta disminución de la concentración de CINa en la MD, desactivando el FBTG y produciendo vasodilatación de la AA, con el consiguiente aumento del filtrado glomerular (FG) y del flujo plasmático renal (FPR), característicos del proceso de HF. Estos dos procesos (vascular y tubular) podrían actuar en forma sinérgica o simultánea, dependiendo de las condiciones metabólicas y evolutivas de la enfermedad renal diabética. Similares mecanismos podrían explicar la paradoja de la sal, por la cual una dieta baja en sal exacerbaría el fenómeno de HF, y una dieta alta en sal disminuiría el FG y el FPR, lo cual podría tener implicancias clínicas inesperadas.

A las medidas terapéuticas habituales del control metabólico estricto, la dieta hipoproteica y el uso de IECA o bloqueantes AT1, no testeados clínicamente para este fin, pero de extendido uso clínico, parecen agregarse los nuevos inhibidores específicos del cotransportador SGLT2, que han demostrado efectos beneficiosos en varios aspectos del manejo de los diabéticos y ya existen algunos trabajos con efecto específico sobre la HF que parecen ser alentadores. Menos experiencia existe con el uso potencial del péptido C, como herramienta terapéutica en estas situaciones clínicas. Es evidente que determinar con más claridad los mecanismos involucrados en este complejo fenómeno, permitirá un mejor conocimiento del mismo y un mejor abordaje terapéutico.

PALABRAS CLAVES: Fisiopatología; hiperfiltración glomerular; diabetes

ABSTRACT

Glomerular hyperfiltration (HF) in diabetic kidney disease is a complex hemodynamic phenomenon which occurs in early stages of the disease's progress and probably has negative influences, regarding the progression to the occurrence of microalbuminuria and the progress of evident diabetic nephropathy (DN). Factors involved in its physiopathology are numerous, they include: diabetic biochemical environment and several humoral factors like nitric oxide, prostaglandins, renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide, reactive oxygen species, other humoral and growth factors. These factors cause or enhance the vasodilatation of the afferent arteriole (AA). Factors with vasoconstriction function over the efferent arteriole, all considered primary vascular factors.

However, these factors cannot explain other observed alterations and they constitute primary tubular abnormalities such as the increased reabsorption at the proximal tubule, probably conditioned by kidney growth in DBT and by the overexpression of the SGLT2 cotransporter. This higher proximal reabsorption would produce a lower arrival of solutes to the macula densa (MD). This would be incompatible with an action of the tubuloglomerular balance system, but it would be compatible with an action performed by the tubuloglomerular feedback system (TGFB) that senses the decrease of the ClNa concentration at the MD. Also deactivating the TGFB and causing vasodilatation of the AA, resulting in an increase of glomerular filtration (GF) and renal plasma flow (RPF), characteristic of the HF process. These two processes (vascular and tubular) could act in synergy or simultaneously, depending on the metabolic and progressing conditions of the diabetic kidney disease. Similar mechanisms could explain the salt paradox, whereby a low-salt diet would exacerbate the HF phenomenon and a high-salt diet would decrease the GF and the RPF, which could result in unexpected clinical implications.

The common therapy measures for HF strict metabolic control, a low-protein diet, and the

wide clinical use of IECA or AT1 blockers (not clinically tested for this purpose) seem to be added to the new specific inhibitors of the SGLT2 cotransporter, which have shown beneficial effects in several aspects of the diabetic management. There are already some works with specific effect over the HF that seem to be encouraging. There is less experience with the potential use of C-peptide, as a therapeutic tool in these clinical situations. Clearly, defining the mechanisms involved in this complex phenomenon, will allow a better knowledge of it and a better therapeutic approach.

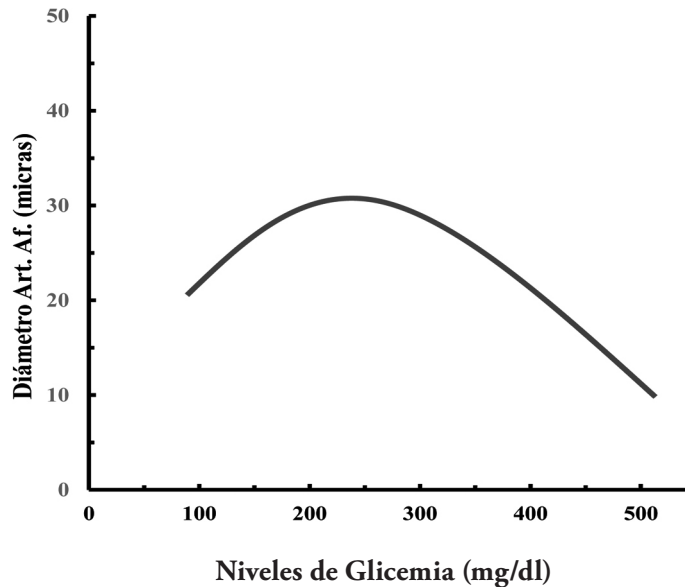
KEYWORDS: Physiopathology; glomerular hyperfiltration; diabetes

Fisiopatología de la hiperfiltración glomerular en la diabetes

INTRODUCCIÓN

Hace más de 30 años, Hostetter y col ⁽¹⁾ demostraron las complejas influencias que la DBT ejercía sobre la hemodinamia glomerular. En grupos de ratas Munich-Wistar mantenidas euvolémicas, se provocó diabetes (DBT), mediante la administración de estreptozotocina.

Un grupo sin reemplazo insulínico desarrolló severa hiperglicemia y presentó caída del filtrado glomerular (FG), a expensas de un aumento en las resistencias arteriolares aferentes (AA) y eferentes (AE), sin cambios en el coeficiente de ultrafiltración (C_{UF}) ni en el gradiente de presión hidrostática a través del capilar glomerular (P_{CG}). Otro grupo de ratas fue tratado con insulina para permitir solo moderados aumentos en los niveles de glicemia. Este grupo presentó aumento del FG a costa de una reducción en la resistencia de la AA, sin evidencia de cambios en la resistencia de la AE ni en el C_{UF} ⁽¹⁾. Si bien no todos los estudios han encontrado este patrón establecido de hiperfiltración (HF) en la DBT ⁽²⁾, trabajos más recientes llegaron a resultados similares a los encontrados por Hostetter y col ⁽³⁾, ya que las mediciones más directas demostraron que el diámetro de la AA fue 53% mayor en ratas diabéticas moderadamente hiperglicémicas que en los controles, pero era normal o disminuido en las ratas severamente hiperglicémicas ⁽³⁾ (**Figura 1**).

Figura 1

Diámetro de la arteriola aferente de animales DBT por estreptozotocina y controles, en relación a los niveles de glicemia sanguínea. Se observa mayor diámetro en estados de moderada hiperglicemia y menor diámetro con hiperglicemias severas, coincidente con mayor y menor FG respectivamente en esas situaciones metabólicas. Adaptado de Ref 3

Este fenómeno de HF se detecta ya a las 24 hs de haber inducido DBT en el animal experimental⁽⁴⁻⁶⁾. Dado que el volumen plasmático se ha mantenido constante en estos experimentos animales, no puede atribuirse la HF a un aumento del flujo plasmático renal (FPR)^(1,4). Por tanto, la dilatación preglomerular asociada con la HF en la DBT reflejaría influencia de un medio humoral alterado sobre la vasculatura⁽⁷⁾. Sin embargo, a pesar de la intensa investigación dedicada a este campo, aun no se ha podido establecer el exacto mecanismo que explique la HF en la DBT⁽⁷⁾ y una gran cantidad de otros mecanismos o factores han sido incluidos en la fisiopatología de este proceso hemodinámico⁽⁸⁾.

Como la HF ha sido considerada en muchos trabajos como una alteración temprana en el proceso de lesión renal por la DBT, precediendo al desarrollo de microalbuminuria, nefropatía diabética (NFDDBT) y fallo renal crónico⁽⁸⁻¹⁵⁾, esta revisión intentará comentar sobre los diferentes aspectos que pueden estar involucrados en el fenómeno de HF glomerular en la DBT. Se incluirán los aspectos fisiológicos tanto de la hemodinamia glomerular como del manejo renal de la glucosa, y se abordarán los aspectos fisiopatológicos así como su importancia en la progresión de la enfermedad renal diabética. Dado que

existe abundante evidencia experimental que ha demostrado la similitud de los procesos de HF tanto en DBT tipo 1 como tipo 2, los mecanismos fisiopatológicos serán comentados como referidos a una sola enfermedad⁽¹⁶⁾.

Definición y epidemiología

La definición de HF no ha sido homogénea en todos los estudios y ha variado entre valores de FG mayores a 125 a 140 ml/min/1.73 m² de superficie corporal⁽¹⁰⁾, o como el hallazgo de FG mayor al percentilo 90 de la población general, ajustado para edad, sexo, peso, altura y uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA)⁽¹⁷⁾.

La HF glomerular en la DBT, habitualmente acompañada de nefromegalia, fue reconocida hace más de 40 años⁽¹⁸⁾ y es encontrada en 25% a 75% de los pacientes con DBT tipo I, y en porcentajes algo menores (0% a 63%) en los DBT tipo II⁽¹⁹⁻²⁴⁾ y con síndrome metabólico. No obstante, un trabajo reciente comparando 2318 adultos con DBT tipo I con 6247 adultos de la población general, no encontró diferencias en la distribución del FG estimado con diferentes fórmulas entre los dos grupos⁽²⁶⁾.

Debe tenerse presente que en la población de mayor edad con DBT tipo II, la HF puede ver-

se enmascarada por el descenso anual en el FG relacionado con la edad de aproximadamente 1 ml/min/año luego de los 40 años^(10, 27). Premaratne y col. encontraron una prevalencia 7.4% de HF sin corrección por edad, en una población de 662 pacientes con DBT tipo II y que aumentó a 16,6% luego de la corrección por edad⁽²⁸⁾. También se ha descrito su presencia en la población general con intolerancia a la glucosa⁽¹⁷⁾ y en obesos⁽²⁹⁾, aunque otros autores han reportado resultados diferentes, si se usan métodos de medición del FG que no sobreestimen la determinación⁽³⁰⁾. Knight e Imig determinaron que la obesidad y la hiperinsulinemia se asociaban a alteraciones en la hemodinamia glomerular, ya que las personas obesas exhibían un incremento de aproximadamente 50% en el FG y de un 30% en el FPR comparado con individuos no obesos⁽³¹⁾.

Los estudios en diversas poblaciones y grupos étnicos han mostrado resultados concordantes con una tendencia a la HF en DBT. Así ocurrió en un grupo de Indios Pima diabéticos, comparados con pacientes del mismo grupo étnico sin DBT⁽³²⁾, en una población de afro-americanos⁽³³⁾ y en población caucásica⁽³⁴⁾. Otro trabajo realizado también sobre una población de Indios Pima demostró que la transición entre la intolerancia a la glucosa y el desarrollo de DBT tipo II, se acompañaba de un aumento del FG del 30%⁽³⁵⁾.

El uso de diferentes sistemas de medición y de ajustes del FG en estas poblaciones, podría explicar las diferentes prevalencias de HF en las distintas poblaciones de diabéticos y no diabéticos comentadas⁽¹¹⁾. No obstante, a pesar de algunos resultados discordantes y de que no existe una metodología universalmente aceptada para la medición del FG ni el tipo de ajuste de las mediciones para la superficie corporal⁽¹⁰⁾ en pacientes obesos no diabéticos, es probable que la HF glomerular esté presente en todo el espectro de pacientes desde la intolerancia a la glucosa hasta DBT.

Consecuencias clínicas de la hiperfiltración

La HF es considerada como un fenómeno temprano en la cadena de eventos que van de la hipertensión intraglomerular a la microalbuminuria y subsecuentemente, a la reducción del

FG (8-15,36). La hipótesis es que la HF genera muerte glomerular, lo que resulta en más alto FG individual en los glomérulos remanentes, con pérdida de más glomérulos, resultando finalmente en deterioro funcional renal⁽³⁷⁾.

En el aspecto clínico, varios autores han demostrado que la HF precede en varios años a la aparición de albuminuria y al desarrollo de NFDBT evidente⁽³⁸⁻⁴⁶⁾. No obstante, los hallazgos no son uniformes y otros estudios no han podido demostrar esta relación⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Esta controversia en los resultados de los diferentes estudios se hace extensiva a los meta-análisis, en los que, por ejemplo, Magee y col⁽¹¹⁾.

Otro motivo para esta controversia puede residir en que el aumento del FG relacionado con la DBT podría estar superpuesto con variados niveles de FG previos a la aparición de la DBT y a otras variables como la dotación de glomérulos al nacimiento⁽⁵⁰⁾. La influencia del número de nefronas sobre la evolución de la DBT fue explorada en un grupo de pacientes diabéticos trasplantados con un solo riñón y otro grupo de diabéticos con dos riñones y similar tiempo de evolución de su enfermedad. Los cambios ultraestructurales, explorados por microscopía electrónica, fueron similares en ambos grupos, sugiriendo que el número de nefronas no incidiría en forma significativa en la evolución de la NFDBT⁽⁵¹⁾.

También existe controversia sobre si la HF o el medio hiperglicémico generan los cambios estructurales en la membrana basal (MBG) y en el mesangio glomerular. Rudberg y col. demostraron en una pequeña muestra de 15 diabéticos que los cambios glomerulares eran precedidos en un 70% por los niveles medios de HbA1c, la duración de la DBT y del FG de los 5 años previos a la biopsia renal⁽⁵²⁾. Otro estudio con 36 pacientes diabéticos encontró correlación entre los cambios estructurales en la MBG y el nivel promedio de la HbA1c, pero no con los niveles de FG⁽⁵³⁾. Finalmente, otro estudio realizado en un grupo de 243 DBT encontró que los cambios estructurales de la MBG y del mesangio se relacionaban con la presión arterial diastólica y no con la HF⁽⁵⁴⁾. En resumen, tanto el control glicémico como la HF han sido asociados con cambios estructurales glomerulares, pero no es claro si la HF en sí misma juega un rol patogénico en las modificaciones

glomerulares de la DBT ⁽¹⁰⁾.

No obstante estas diferencias en hallazgos en los trabajos arriba citados, la consideración general es que la HF glomerular representa un estadio temprano del compromiso renal de la DBT ⁽⁸⁻¹⁵⁾.

Manejo renal de la glucosa

El riñón tiene importantes funciones en la homeostasis de la glucosa y conocerlas puede permitir conocer parte de los mecanismos fisiopatológicos por los cuales sus estructuras celulares son afectadas por el medio hiperglicémico. Estas acciones homeostáticas las cumple con la captación renal de glucosa, mediante la reabsorción de toda la carga filtrada y por su capacidad para la gluconeogénesis. En este último aspecto se considera que el 20% de la glucosa disponible luego del estado post absorptivo es proveniente de la gluconeogénesis renal.

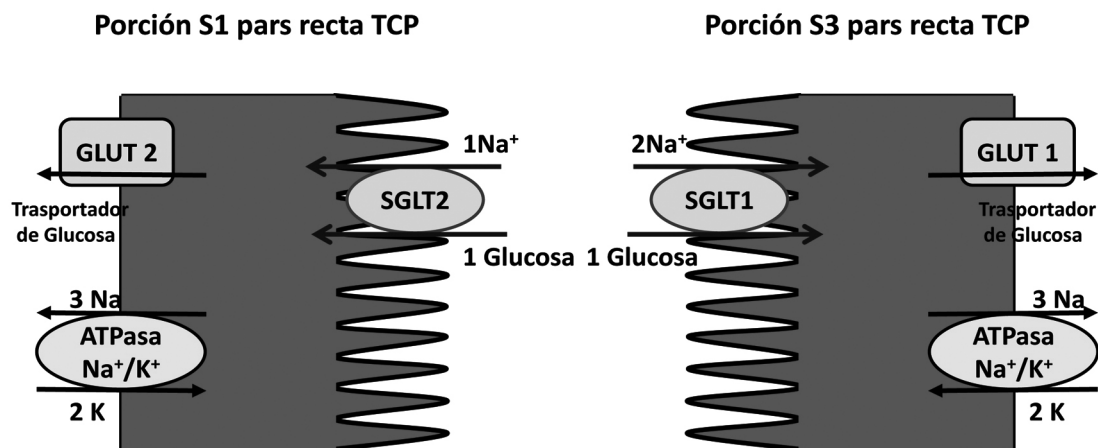
Bajo condiciones normales, una persona filtra por día 180 gr de glucosa por los capilares glomerulares. La totalidad de la carga filtrada de glucosa llega al espacio de Bowman y es reabsor-

bida totalmente en los túbulos renales ⁽⁵⁵⁾. Este mecanismo de reabsorción es facilitado por la combinación de transportadores activos secundarios y por difusión pasiva de glucosa ⁽⁵⁵⁾.

Los co-transportadores Na^+/D - glucosa (transportadores activos secundarios), denominados SGLTs, se ubican en la membrana luminal de las células tubulares ⁽⁵⁶⁾. La energía necesaria para el transporte de glucosa desde el lumen al interior de las células tubulares en contra de su gradiente electroquímico, proviene de la difusión del Na^+ . La concentración intracelular baja de Na^+ y el potencial eléctrico intracelular negativo, los cuales permiten la difusión pasiva de Na^+ desde el lumen tubular, son creados por la $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+$. Este transportador activo ubicado en la membrana basolateral tubular, hidroliza el ATP y utiliza la energía liberada para el transporte de los iones de Na^+ desde el interior de las células al intersticio tubular ⁽⁵⁶⁾. Este proceso permite el ingreso facilitado de glucosa a la célula, que luego atraviesa la membrana basocelular para completar su proceso de reabsorción (Figura 2).

Figura 2

Transporte de Glucosa en el Riñón



En las células de la porción S1 y S3 del TCP, la bomba $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+$ es el co-transportador activo. Esta bomba exporta 3 Na^+ del interior celular al intersticio e importa 2 K^+ . La energía para este transporte se obtiene de la transformación de ATP en ADP. Esta bomba crea el gradiente de Na^+ necesario para la función del co-transportador activo secundario SGLT, el cual importa Na^+ y Glucosa desde el lumen tubular hacia el interior celular. La glucosa se mueve en contra de su gradiente electroquímico, siguiendo el transporte de Na^+ a través de su gradiente. La glucosa ingresada al interior celular se mueve hacia el intersticio por los transportadores de difusión pasiva GLUTs, ubicados en la porción basocelular de las células tubulares. La relación estequiométrica de los transportadores SGLT es diferente (2 Na^+ : 1 Glucosa para SGLT1 y 1:1 para SGLT2).

Los transportadores SGLTs, localizados en el ribete en cepillo de las células tubulares del túbulo contorneado proximal (TCP), junto con transportadores de difusión facilitada, GLUTs, ubicados en la membrana basolateral, son los responsables de la reabsorción renal de glucosa⁽⁵⁷⁾. Los transportadores SGLT pertenecen a la familia del gen SCL5, que codifica muchas proteínas transportadoras⁽⁵⁸⁾. Estudios *in vitro* demostraron que la reabsorción de glucosa fue facilitada por 2 tipos de transportadores, uno de baja afinidad y alta capacidad acoplado al transporte de Na⁺ en el segmento S1 del TCP, SGLT2, y otro de alta afinidad y baja capacidad localizado en el segmento S3 del TCP, SGLT1⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾. La relación estequiométrica de los transportadores SGLT es diferente (2 Na: 1 Glucosa para SGLT1 y 1:1 para SGLT2) (**Figura 2**). Casi la totalidad de la glucosa es absorbida a través del SGLT2 en estudios con animales intactos⁽⁶¹⁾, pero solo 21 a 36% de la carga filtrada se reabsorbe en el TCP a través del SGLT1 en animales knockout para SGLT2 (*Sglt2^{-/-}*)⁽⁶¹⁾. Los transportadores GLUT completan el sistema y se encuentran el tipo GLUT2 en la porción S1 y S2 de la pars recta del TCP, y el GLUT1 en la porción S3. En humanos, los hallazgos son similares, ya que SGLT2 y SGLT1 explican el 97% y 3% respectivamente de la reabsorción de la glucosa filtrada. La inhibición del co-transportador SGLT2 genera mayor absorción de glucosa por el SGLT1⁽⁶²⁾, llegando a niveles del 40 a 50% con respecto al estado basal.

La inhibición en ratas normales de los dos transportadores SGLT con el inhibidor inespecífico phlorizin, provoca una disminución de la reabsorción de la totalidad de la carga filtrada glomerular del 5%⁽⁶³⁾ (el resto de la reabsorción proximal se lleva a cabo mediante el intercambiador Na⁺/H⁺ y el cotransportador Na⁺/aminoácidos). El mismo inhibidor en ratas diabéticas genera 24% de disminución de la reabsorción proximal, indicando una mayor actividad de los cotransportadores SGLT en DBT⁽⁶³⁾. La inhibición selectiva del SGLT2 también resulta en disminución de la reabsorción proximal y atenuación de la HF, pero no evita el proceso de hiperplasia e hipertrofia renal⁽⁶⁾ (ver más abajo).

La reabsorción y el transporte de glucosa aumentados en la DBT se ha demostrado en es-

tudios en animales⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾ y en humanos⁽⁶⁷⁾ mediante el aumento de expresión del RNAm del SGLT2 y GLUT2, así como de sus respectivas proteínas.

Además de su rol en la reabsorción de toda la carga filtrada, el riñón cumple otras importantes funciones en la homeostasis de la glucosa. Sus acciones son diferentes según se considere la corteza o la médula renal⁽⁵⁵⁾, debido a la distribución de las diferentes enzimas involucradas en el proceso. La médula expresa enzimas con capacidad para la fosforilación de la glucosa, glicólisis y síntesis de glucógeno, pero carece de glucosa 6-fosfatasa y de enzimas gluconeogénicas. La médula satisface sus necesidades energéticas mediante la división glicolítica de la glucosa, lo cual produce lactato y sintetiza una pequeña cantidad de glucógeno para consumo intracelular, pero carece de capacidad para liberar glucosa a la circulación. La corteza renal expresa enzimas gluconeogénicas y puede liberar glucosa a la circulación por su capacidad para sintetizar glucosa 6-fosfatasa de diferentes precursores⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾. Resulta lógico pensar, a partir de este complejo rol del riñón en el metabolismo de la glucosa, que muchas de sus funciones y estructuras se alteren en un medio con niveles crónicamente elevados de glucosa.

FACTORES HUMORALES Y METABÓLICOS EN LA HIPERFILTRACIÓN GLOMERULAR

Efecto del medio diabético en el proceso de filtración glomerular

Si bien el medio diabético afecta a todas las estructuras tisulares, los efectos pueden ser específicos de los diferentes tipos de células⁽⁸⁾. La susceptibilidad de las células a la injuria inducida por glucosa está determinada por la expresión de transportadores de glucosa que median la captación desde el medio extracelular. Las células que sean incapaces de disminuir suficientemente la expresión de estos transportadores, tendrán una concentración intracelular elevada de glucosa frente a un medio con hiperglicemia⁽⁷¹⁾. Las células mesangiales⁽⁷²⁾ y las células tubulares proximales⁽⁷³⁾ son incapaces de regular hacia abajo la tasa de transporte de glucosa como para impedir cambios excesivos en los niveles intrace-

lulares de glucosa en situaciones de hiperglicemia, lo que las transforma en células blanco del daño potencial de la DBT.

Aunque los mecanismos intracelulares para el manejo de la glucosa no son iguales para todos los tipos celulares, existen eventos comunes⁽⁷⁴⁾, que incluyen un flujo aumentado de polioles y hexosaminas, generación de productos finales de glicosilación avanzada (AGEs por su sigla en inglés), actividad aumentada de la proteína quinasa C (PKC), del complejo TGF- β -Smad-MAPK y de proteínas G, expresión alterada de las ciclina quinasa y sus inhibidores, y de las enzimas de degradación de matriz y sus inhibidores, con una producción final común de especies reactivas de oxígeno (ROS) y un resultado final de mayor síntesis y depósito de matriz extracelular⁽⁷⁵⁻⁷⁷⁾. Las ROS pueden también activar el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), contribuyendo a la secuencia de alteraciones que lleva a la producción de NFDBT⁽⁷⁸⁾.

Los AGEs se forman a partir de la reacción no enzimática entre los grupos carbonilos de azúcares reductores como la glucosa y grupos amino sobre proteínas, lípidos o ácidos nucleicos. Su formación está aumentada en un ambiente con glucosa elevada^(8, 74).

Los AGEs pueden formarse intra y extracelularmente. Por su unión a su receptor RAGE y por los eventos intracelulares que disparan, predisponen a la síntesis de proteínas del colágeno⁽⁷⁴⁾. Otro aspecto conocido de los AGEs es su capacidad para inducir la formación de ROS⁽⁷⁶⁾ y, por esta vía, influir en los fenómenos de HF (ver más abajo).

Es evidente que las alteraciones propias de la DBT contribuyen a los cambios metabólicos y estructurales en los riñones de pacientes afectados⁽⁸⁾. Tanto la hiperglicemia y/o insulinopenia junto con niveles aumentados de hormona del crecimiento y de glucagón han sido implicados en el proceso de HF⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. Y tanto en modelos animales de DBT, como en DBT tipo I y tipo II en humanos, la normalización de los niveles de glucosa plasmática reducen la P_{CG} y revierten la HF^(34, 80, 82). Por el contrario, la infusión de insulina suficiente para producir hiperinsulinemia con euglicemia, produce aumento de la P_{CG} e HF en ratas normales⁽⁸³⁾.

La mayoría de los estudios citados más arriba

han mostrado también que para que exista HF es necesario que existan niveles moderados de insulina. No resulta claro si esto puede deberse a las acciones vasodilatadoras propias de la insulina o a la ausencia de péptido C, que es parte constitutiva de la molécula de insulina endógena pero no de la exógena. Esta ausencia de péptido C con el uso de insulina exógena también podría contribuir a la HF⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. El péptido C es un residuo de 31 aminoácidos, secretados por las células de los islotes de Langerhans junto con la insulina en cantidades equimolares⁽⁸⁷⁾. Su deficiencia en la DBT es paralela a la deficiencia de insulina⁽⁸⁸⁾. Algunos estudios han demostrado que el péptido C tiene efectos renoprotectivos en modelos animales⁽⁸⁹⁾ y en humanos con DBT⁽⁹⁰⁾. Su uso más prolongado impidió, además, la expansión mesangial y la hipertrofia glomerular⁽⁹¹⁾, y desde el punto de vista hemodinámico tuvo efectos similares al uso de captopril para disminuir la HF glomerular⁽⁹²⁾. En animales hiperglicémicos, la administración de péptido C provocó vasoconstricción de la AA. Numerosas acciones adicionales sobre esta sustancia han sido propuestas, con efectos beneficiosos en la NFDBT, y es propuesto como una potencial herramienta terapéutica en un futuro cercano^(84, 93-94). Su uso en humanos en fase clínica requerirá, sin duda, de estudios adicionales.

Un estudio reciente indagó sobre la relación entre el aumento del FG y del flujo plasmático renal⁽⁹⁵⁾. El hallazgo fundamental fue que la correlación entre la HF y el FPR se produce solo en el modelo animal de DBT con tratamiento subóptimo con insulina, y no se encuentra esa correlación cuando no se utiliza insulina. Es probable que esta característica se relacione y esté mediada por la liberación de NO en este escenario metabólico, ya que este efecto de la insulina se perdía al administrar simultáneamente inhibidores del NO⁽⁹⁵⁾.

La terapia intensiva con insulina puede normalizar la HF, punto que será abordado en detalle más abajo (Ver sección **Control glicémico e hiperfiltración**)

Efectos directos del estado diabético sobre la microvasculatura renal.

La resistencia microvascular preglomerular está estrechamente ligada al potencial de mem-

brana de las células del músculo liso y su impacto sobre la probabilidad de apertura de los canales de calcio dependiente de voltaje ⁽⁹⁶⁾. Ya ha sido demostrado un defecto en la respuesta funcional de estos canales a la despolarización en AA de ratas diabéticas, traducida en una disminución en la resistencia de esta arteriola en estados de HF ⁽⁹⁷⁾. Esta situación podría estar exacerbada si la conductancia al K⁺ estuviese aumentada, lo que resultaría en hiperpolarización y reduciría la probabilidad de apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje, disminuyendo la concentración de Ca intracelular y promoviendo la vasodilatación. Troncoso Brindeiro y col demostraron que la activación de varios de estos canales de K⁺ está incrementada en la DBT, aumentando el tono dilatador arteriolar aferente ⁽⁹⁶⁾. Este aumento podría estar producido por el estado hiperglicémico per se, activación del SRAA, estrés oxidativo, activación de PKC u otros mecanismos ⁽⁹⁶⁾.

Otras sustancias vasoactivas pueden estar involucradas en el proceso de HF. En general, se considera que el balance entre las sustancias que influyen en el tono de la AA se vuelca hacia las vasodilatadoras, y lo contrario parece ocurrir con la AE ⁽⁸⁾.

En resumen, el análisis del estado de los canales iónicos que gobierna el tono vascular de la AA en la DBT parece facilitar la vasodilatación. Además, el estado hiperglicémico probablemente sea un inductor de diferentes sustancias que tienen efecto posterior, tanto en la lesión celular como en los fenómenos hemodinámicos que eventualmente terminan en HF glomerular y en NFDBT (Revisado en ⁽⁸⁾). Las acciones de cada una de esas sustancias en el estado diabético serán consideradas en los siguientes párrafos.

Óxido Nítrico

El óxido nítrico (NO), implicado en la patogenia de la HF, es un gas inerte, con una vida media muy corta de aproximadamente 6 segundos ⁽⁹⁸⁾, que se sintetiza a partir de su precursor único, la L-arginina, a través de la acción de la óxido nítrico sintetasa (NOS), de las cuales hay tres isoformas. La forma neuronal (nNOS o NOS I), inducible (iNOS o NOS II) y endotelial (eNOS o NOS III). Los tipos I y II se expresan de manera constitutiva y las 3 isoformas existen

en el riñón ⁽⁹⁹⁾.

Su descubrimiento se produjo en 1980 cuando se determinó que se requería un endotelio intacto para que se produjera la acción vasodilatadora de la acetilcolina ⁽¹⁰⁰⁾. Las NOS están presentes en muchas células como endotelio vascular, macrófagos, neuronas, mesangio y en las células tubulares que conforman la mácula densa. Una vez liberado por el endotelio, el NO difunde en células del músculo liso vascular adyacentes y más lejanas donde activa la enzima guanilato ciclasa soluble, produciendo la acumulación de cGMP, el cual disminuye la cantidad intracelular de calcio disponible para la contracción muscular, promoviendo de este modo, la relajación vascular ⁽¹⁰¹⁾. La producción endotelial de NO también es estimulada por otras varias sustancias como bradiquinina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, endotelina, trombina, factor activador de las plaquetas y las fuerzas de rozamiento vascular ⁽¹⁰¹⁾.

En el riñón el NO tiene importantes funciones, como regulación de la hemodinamia renal, mantenimiento de la perfusión medular, bloqueo del feedback túbulo-glomerular, inhibición de la reabsorción tubular de Na⁺, modulación de la actividad simpática renal y mediación de la natriuresis presión, con un efecto neto de promover la diuresis y la natriuresis ⁽¹⁰²⁻¹⁰³⁾ (**Tabla 1**).

Funciones renales del Óxido Nítrico

- **Regulación de la hemodinamia renal**
 - **Mantenimiento de la perfusión medular**
 - **Mediación de la natriuresis-presión**
 - **Bloqueo del feedback túbulo-glomerular**
 - **Inhibición de la reabsorción tubular de Na⁺**
 - **Modulación simpática renal**
 - **Diuresis y natriuresis**
-

Tabla 1

Adaptado de Mount PF, Power DA. 2006. Nitric oxide in the kidney: functions and regulation of synthesis. *Acta Physiol (Oxf)* 187: 433-46

Específicamente, el NO es un potente vasodilatador que actúa en las AA y AE, presumiblemente más sobre la primera ⁽¹⁰⁴⁾. En los últimos años ha habido abundante información aceptando que los niveles aumentados de NO, en forma directa o a través de su modulación del factor de crecimiento símil insulina-1 (IGF-1), o mediante complejas interacciones, provocan HF e hipertrofia renal en etapas tempranas de la DBT ⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁶⁾. En los primeros estadios de la DBT experimental, la resistencia de la AA es inapropiadamente baja y está relacionada a la generación intrarrenal elevada de NO ^(104, 107-110), en contraposición con un aparente deficiencia en la biodisponibilidad de NO a nivel de la circulación sistémica ^(106, 109). En la DBT humana, la

producción de NO parece aumentada, medida mediante la detección de elevados niveles urinarios de ¹⁵N Nitrato a partir de L-Arginina radiomarcada ⁽¹¹¹⁾ o por niveles circulantes y urinarios elevados de NO ⁽¹¹²⁻¹¹³⁾.

Varios estudios con modelos de DBT han demostrado que la expresión de la eNOS está constantemente aumentada y localizada en la AA, la corteza renal y la médula renal. Además, la nNOS de la mácula densa reduce el tono de la ⁽¹⁰⁹⁾. Esta bioactividad aumentada del NO en los estados diabéticos parece darse fundamentalmente en los primeros estadios de la enfermedad ⁽¹⁰⁹⁾, sobre todo a nivel renal ⁽¹⁰⁶⁾. En general y en etapas más avanzadas, la DBT es un estado con reducida bioactividad del NO ⁽¹¹⁴⁾ (**Figura 3**).

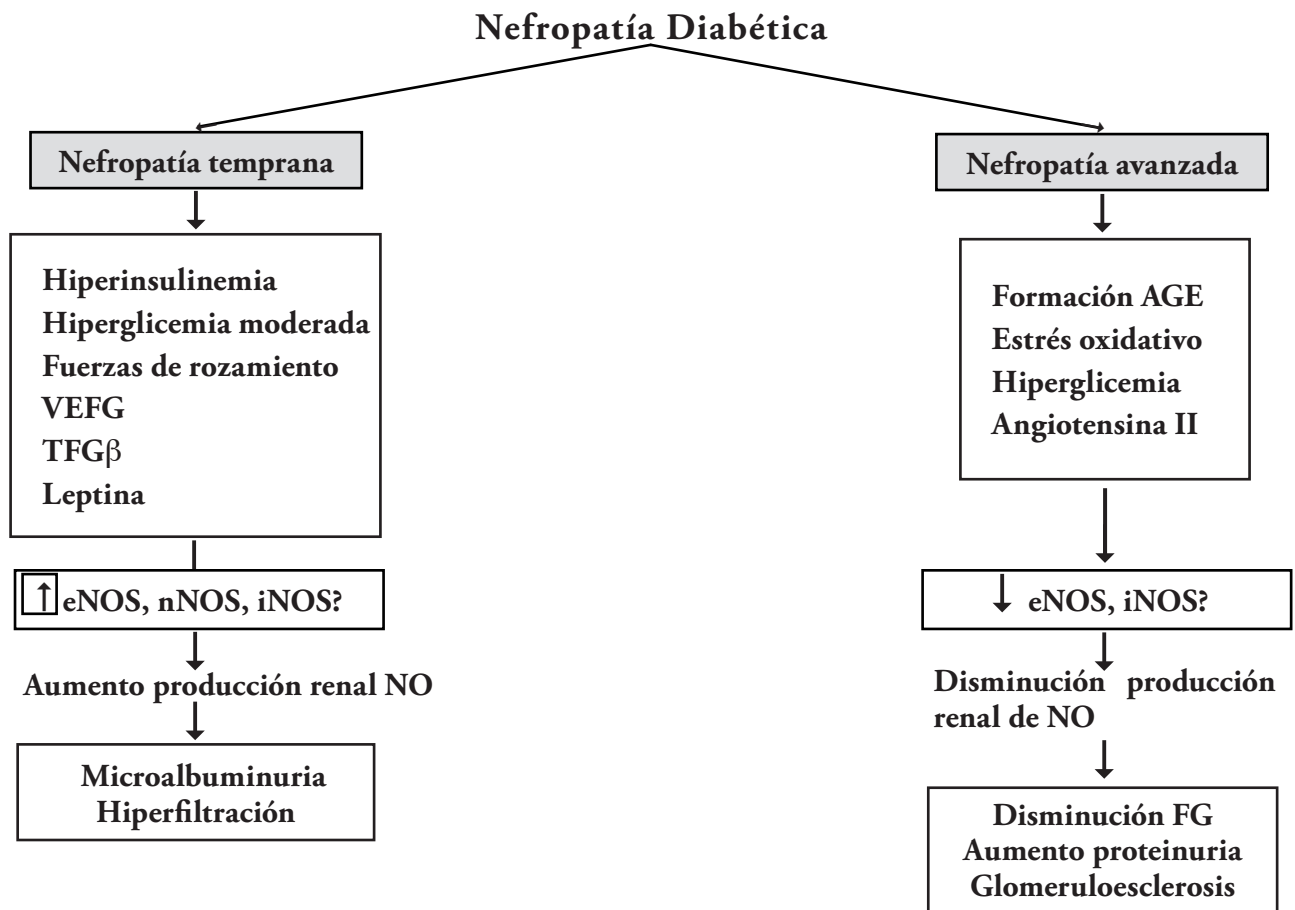


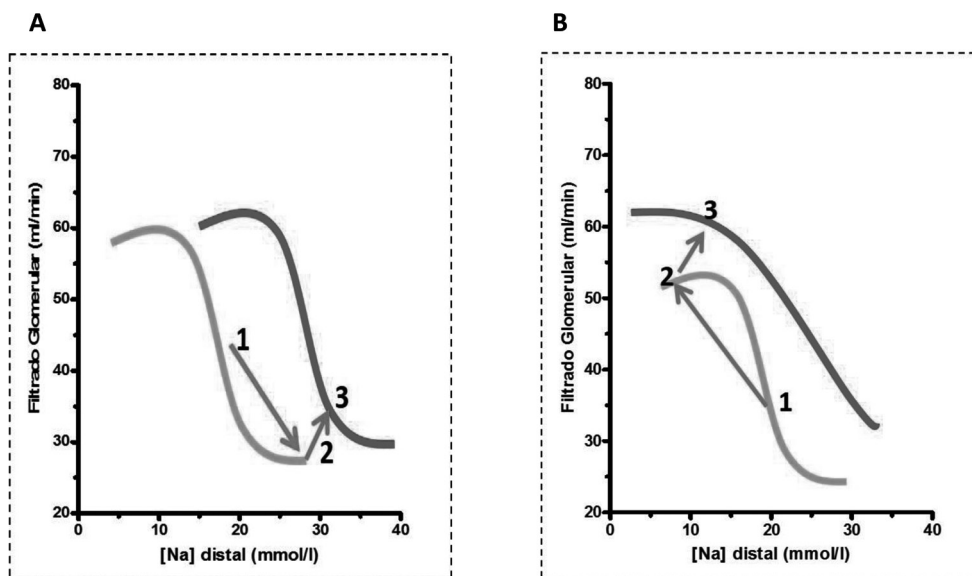
Figura 3

Relación de los diferentes estadios de la nefropatía diabética con la producción de NO. VEFG: Factor de crecimiento vascular endotelial, TGFβ: Factor transformador del crecimiento, NOS: Sintetasa de óxido nítrico, n: neuronal, e: endotelial, i: inducible, AGE: productos finales de glicosilación avanzada. FG: filtrado glomerular

La mayor parte de los estudios con inhibidores inespecíficos de las NOS normalizan los parámetros de HF ⁽¹¹⁵⁻¹¹⁶⁾, demostrando una actividad aumentada de nNOS y evidenciando que es un importante actor en la patogénesis de la HF en diferentes modelos de DBT ⁽⁸⁾. El rol del NO derivado de eNOS es más difícil de establecer experimentalmente por no existir inhi-

bidores específicos ⁽⁸⁾. El NO derivado de esta enzima desde la mácula densa, contrarresta la señal vasoconstrictora desde el FBTG sobre la AA. Esta acción moduladora del NO sobre las acciones del FBTG induce un desplazamiento hacia la derecha y atenuación de la pendiente de acción del FBTG ⁽¹¹⁷⁻¹¹⁸⁾ (**Figura 4**).

Figura 4



Adaptación del FBTG a cambios sostenidos en [ClNa] MD . (A) Un incremento en la [ClNa] MD (evento vascular primario), genera activación del FBTG con vasoconstricción de la arteriola aferente y caída del FG (punto 1 a 2). Si este incremento de [ClNa] MD se mantiene por más de 1 h, se produce el reajuste del FBTG con desplazamiento de la curva de función hacia la derecha (punto 2 a 3). Esto generará que a un mismo aumento en [ClNa] MD, la caída del FG será menor que antes del reajuste. (B) Un descenso en la [ClNa] MD (evento tubular primario), genera desactivación del FBTG con aumento del FG (punto 1 a 2). En la DBT temprana, el reajuste de la curva de función hacia arriba y a la izquierda generará que una misma reducción en la [ClNa] MD, se produzca un aumento mayor en el FG (punto 2 a 3). [ClNa] MD: Concentración de ClNa en la mácula densa, FG: Filtrado glomerular, FBTG: Feedback glomerulotubular.

En etapas más avanzadas de la DBT, aparentemente el daño glomerular se produce, al menos en parte, por la deficiencia progresiva de NO ⁽⁷⁾. Esta información, aparentemente contradictoria, fue revisada recientemente ⁽¹⁰⁶⁾. En breve, podría decirse que la DBT dispara mecanismos que en paralelo aumentan la biodisponibilidad del NO (hiperinsulinemia relativa, hiperglicemia, aumento en los niveles de VEGF, TGFβ y leptina, y también aumento de las fuerzas de rozamiento vascular) y lo suprimen (hiperglicemia excesiva, especies reactivas de oxígeno, AGEs).

Es probable que en las primeras fases de la NFDBT el balance entre estos dos mecanismos esté volcado hacia la producción de NO, contribuyendo a los cambios hemodinámicos y estructurales vistos en estas fases de la nefropatía k ⁽¹⁰⁶⁾ (**Figura 3**), y en etapas posteriores se produzca disminución de la biodisponibilidad del NO con una deficiencia generalizada de sus acciones. De hecho, el modelo animal con mayor similitud a la nefropatía humana es la del ratón knock-out de eNOS ⁽¹⁰⁴⁾.

Un problema metodológico que emerge

como dificultad para interpretar los resultados contradictorios se refiere al tipo de medición del NO, realizado habitualmente en forma indirecta con la medición de NO en orina o con el uso de inhibidores inespecíficos en lugar de las mediciones intrarrenales en forma directa y en tiempo real, como parece ser el estándar actual ⁽¹¹⁹⁾.

En forma breve podría decirse que es prácticamente imposible conciliar todas las pruebas complejas y controvertidas que existen en relación a la o las acciones del NO sobre las estructuras renales en la DBT y encontrar un esquema unificador que caracterice estos procesos. Una de las principales controversias se encuentra entre los resultados *in vitro*, que por lo general indican disminución de la biodisponibilidad del NO en la NFDBT, y en observaciones *in vivo*, que tienden a sugerir una mayor producción y/o actividad del NO renal en la DBT, principalmente las etapas tempranas de la enfermedad. Es evidente que el medio diabético es complejo y que los resultados obtenidos con métodos *in vitro* pueden pasar por alto alguno de los mecanismos importantes que comodulan la actividad del NO en un determinado sistema. No obstante, estos trabajos son indispensables para estudiar determinadas facetas específicas de la fisiopatología del NO en la DBT. No hay duda de que la DBT grave, con profunda insulinopenia puede ser vista como un estado general y renal de deficiencia de NO. Sin embargo, resultaría conveniente centrar las hipótesis y las conclusiones sobre los hechos ocurridos durante estados diabéticos con moderado control de los niveles de glucemia, con algún grado de tratamiento con insulina exógena. Esta situación representa un modelo de aplicación clínica más parecido a la situación de los pacientes destinados al desarrollo de la nefropatía. La DBT desencadena mecanismos que, paralelamente, pueden mejorar y suprimir la biodisponibilidad de NO en el riñón. La hipótesis probablemente más aceptada es que durante las primeras fases de la nefropatía, el equilibrio entre estas dos fuerzas opuestas se desplaza hacia la mayor biodisponibilidad de NO. Esto juega un rol en el desarrollo de los cambios hemodinámicos característicos, y puede contribuir a las posteriores alteraciones estructurales en los glomérulos. Ambas isoformas de sintetasas del NO, eNOS y nNOS, pueden

contribuir a la alteración en la producción de NO. Estas enzimas, en particular, eNOS puede ser activada por vías alternativas que puede ser difícil de determinar con los métodos tradicionales de investigación. Cuando la duración de la exposición al medio diabético se hace más prolongada, los factores que inhiben la biodisponibilidad de NO gradualmente prevalecen. El aumento en la producción y en la acumulación de AGEs puede ser uno de los culpables en este proceso. Otros posibles mecanismos que podrían ser parte de este proceso de deficiencia de NO y/o su reducida disponibilidad son los sostenidos niveles de hiperglucemia, aumento del estrés oxidativo, activación de la PKC y el factor de transformación del crecimiento (revisto en ⁽⁹⁹⁾). Además, cualquier equilibrio metabólico que se establezca es continuamente modificado por el control real del metabolismo y el grado de insulinopenia. Futuras investigaciones en esta área pueden ocuparse, entre otros temas, de realizar mediciones directas *in vivo* de la producción de NO en diferentes sectores del riñón diabético y sus cambios en respuesta a diversos estímulos, la bioquímica de la eNOS y nNOS con respecto a los cambios en su estructura cuaternaria y la localización celular, los cambios postransduccionales y la actividad de las vías de señalización, que conducen a la modulación de las actividades de NOS, así como en posibles alteraciones en la señalización de NO. Del mismo modo, teniendo en cuenta el incremento epidémico de los casos de DBT tipo 2 y la nefropatía asociada a este estado, también los estudios deberían centrarse en modelos de DBT tipo 2 ⁽¹⁰⁶⁾.

Interacción NO-SRAA

Además de los datos específicos sobre la actividad del NO, en varios modelos de animales diabéticos se han encontrado disfunción endotelial de grandes vasos y cambios en la rigidez arterial ⁽¹²⁰⁻¹²¹⁾. Resultados similares se han hallado en estudios de humanos con DBT tipo II ⁽¹²²⁻¹²³⁾, lo que sugeriría una disfunción vascular generalizada.

En un trabajo reciente, Cherney y col. demostraron que la infusión de un inhibidor de la NOS como el L-NMMA producía disminución del FG y del FPR en DBT tipo I con HF, pero no en el grupo de pacientes con DBT sin HF

⁽¹⁰⁹⁾. Por el contrario, el flujo basal de la arteria braquial inducido por vasodilatación fue menor en DBT con HF que en DBT con FG normal y en controles sanos, denotando la disfunción vascular generalizada antes referida. La infusión de L-NMMA no produjo cambios en este flujo, pero sí produjo disminución en los otros dos grupos ⁽¹⁰⁹⁾, indicando una disfunción endotelial por lo cual el NO tiene menor efecto en la vasodilatación arterial en los pacientes diabéticos con HF que en los no diabéticos o en diabéticos sin HF.

Es probable, también, que el efecto hemodinámico producido con la infusión de un inhibidor de la NOS sea debido no solo a la pérdida de bioactividad del NO, sino también al efecto liberado y sin contraparte de la angiotensina II (AngII) ⁽¹²⁴⁾. En este sentido, Montanari y col ⁽¹²⁴⁾ estudiaron la compleja relación entre el sistema NO-NOS y el SRAA en pacientes con DBT tipo I no complicada. Para ello, evaluaron la hemodinamia renal ante el uso de bajas dosis de L-NAME en voluntarios sanos y diabéticos tipo I luego de la administración de placebo y losartán, como bloqueante del receptor AT1 de la AngII. En el grupo control, la administración de L-NAME + placebo provocó caída del FG, del FPR y de la excreción renal de Na⁺, con aumento de la fracción de filtración (FF), evidenciando acción libre de la AngII, pero una respuesta similar se observó al administrar L-NAME + losartán. En los pacientes diabéticos, la administración de placebo + L-NAME provocó cambios hemodinámicos renales en el mismo sentido que en el grupo control pero mucho más exagerados, lo que evidencia una mayor bioactivación del NO en este grupo de enfermos. El uso de losartán bloqueó la respuesta al L-NAME en los diabéticos, confirmando la presunción anterior y también la alta actividad del SRAA. Estos resultados sugieren que en pacientes con DBT I no complicada, existe mayor bioactividad del NO, comparada con los controles. El losartán, sin efecto en los controles, impidió que el efecto del L-NAME fuera tan marcado sobre la hemodinamia renal, lo que implica una importante interrelación entre NO y SRAA en la función renal de personas diabéticas ⁽¹²⁴⁾.

En otro estudio realizado en humanos con activación del SRAA mediante la depleción de

Na⁺, la inhibición de NOS con L-NMMA tuvo poco efecto hemodinámico, comparado con los mismos casos con dietas altas en Na⁺ ⁽¹²⁵⁾.

Es probable que los efectos de la inhibición del SRAA sobre la inhibición de la NOS dependan del estado de activación del SRAA intrarrenal ⁽¹²⁶⁻¹²⁷⁾ y sean independientes de la ingesta de Na⁺, como ocurren en la DBT experimental y en la DBT humana ^(8, 108, 128-132).

A estas alteraciones sobre la biodisponibilidad de NO y la activación sistémica e intrarrenal del SRAA, se suman las alteraciones de numerosos mecanismos celulares y de factores locales y circulantes, que resultan en una disfunción general del endotelio en la DBT ⁽¹³³⁾.

Especies reactivas de oxígeno

Las ROS incluyen radicales libres como anión superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$), anión hidroxilo ($\cdot\text{OH}^-$) y peróxido ($\cdot\text{RO}_2$) y especies no radicales como peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el ácido hidrocioroso (OHCl). Otras especies reactivas radicales son los radicales NO ($\cdot\text{NO}$) y dióxido de nitrógeno ($\cdot\text{NO}_2$), así como los no radicales peroxinitrito (ONOO^-), óxido nitroso (HNO_2) y alquilperoxinitrato (RONOO) ^(8, 134). La formación de ROS ha sido estudiada como uno de los principales mecanismos de toxicidad celular inducida por glucosa ⁽¹⁰⁴⁾, resultando en oxidación de importantes macromoléculas como proteínas, lípidos, carbohidratos y ácido desoxirribonucleico. Las ROS también actúan como moléculas de señalización para factores de crecimiento y con propiedades vasoactivas, como la AngII ^(8, 135).

La producción aumentada de ROS ha sido implicada en los mecanismos de HF de la DBT. El mecanismo aparente de su acción sería provocando vasoconstricción al disminuir la biodisponibilidad del NO ⁽¹³⁶⁻¹³⁷⁾.

Si este efecto se aplicara sobre la AA, podría esperarse que el efecto de los ROS fuese de disminución del FG por su antagonismo con el NO. Sin embargo, un estudio in vivo en ratas tratadas con el antioxidante α -tocoferol redujo el FG y la FF en estos animales, lo cual lleva a pensar en una acción del tratamiento antioxidante sobre la AE, antes que sobre la AA ⁽¹³⁸⁾. Sin embargo, en otro estudio, Palm y col no encontraron modificaciones en los parámetros hemodinámicos tratando ratas

DBT con α -tocoferol ⁽¹³⁹⁾. Otro mecanismo potencial de acción de las ROS sobre la HF es por la acción directa de estabilización sobre la 5' nucleotidasa, que es la principal responsable de hidrólisis de la adenosina monofosfato a adenosina libre, principal mediador del FBTG por su acción sobre el receptor de adenosina A1 ⁽¹⁴⁰⁾.

Otro posible mecanismo de acción de los ROS sobre la HF sería por efectos vasoactivos directos de las ROS por cambios en los canales de K⁺ que regulan el potencial transmembrana o de los canales de Ca²⁺ que responden a los cambios en el potencial de membrana. Estos canales juegan roles importantes en la regulación electromecánica del tono de la AA. Este efecto es mucho menor sobre la AE. Con estas consideraciones, es posible que el estrés oxidativo en la DBT pudiese activar los canales de K⁺ en las células del músculo liso de la AA, resultando en hiperpolarización y disminución del influjo de Ca²⁺ a través de los canales de Ca²⁺ activados por voltaje, generando de este modo, vasodilatación de la AA e HF ⁽³⁾. En la actualidad, el efecto de los ROS sobre la toxicidad renal inducida por la hiperglicemia parece ser más claro que sobre el proceso de HF glomerular en sí misma ⁽¹⁰⁴⁾.

Prostaglandinas

Por muchos años se consideró que las prostaglandinas (PGs) tenían implicancias en las alteraciones hemodinámicas de la DBT. Estos estudios se basaban en resultados obtenidos mediante la inhibición inespecífica de las PGs con drogas antiinflamatorias no esteroideas. Los métodos de investigación empleados actualmente han mejorado nuestra visión sobre el compromiso prostaglandínico en la HF. Komers y col encontraron aumento en la corteza renal de ratas diabéticas de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) inmunoreactiva, no así de la COX-1 ⁽¹⁴¹⁾. Estos niveles elevados de COX-2 cayeron casi a los niveles de los animales control con insulino terapia intensiva. El uso de un inhibidor específico de la COX-2 (NS398) provocó una caída del FG, sin afectar otros parámetros hemodinámicos sistémicos ni intrarrenales. En cambio, la inhibición específica de la COX-1 no tuvo efecto sobre el FG ⁽¹⁴¹⁾. Este aumento en la producción de PGs parece estar mediado a través de productos del estrés oxidativo ⁽¹⁴²⁻¹⁴³⁾.

Otro estudio usó un inhibidor específico de la COX-2 (celecoxib) durante 4 semanas en 2 grupos de pacientes diabéticos tipo I (1 grupo con HF y otro grupo normofiltrante), manteniéndose euglicémicos durante 2 días y luego hiperglicémicos por otros 2 días. Bajo condiciones de euglicemia, el celecoxib inhibió parcialmente la HF en pacientes hiperfiltrantes euglicémicos, pero provocó aumento del FG en los pacientes normofiltrantes. En el periodo de hiperglicemia, la droga disminuyó, pero no normalizó el FG en el primer grupo y potenció el efecto de aumento sobre el FG que tuvo la hiperglicemia en el segundo grupo, los normofiltrantes. Este comportamiento diferenciado de las PGs en los dos grupos estudiados orienta a pensar que los pacientes diabéticos hiper y normofiltrantes son fisiológicamente diferentes ⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁵⁾. En general podría decirse que los aspectos hemodinámicos de la HF glomerular en la DBT, vasodilatación aferente y vasoconstricción eferente, son solo parcialmente revertidos con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (lo que provocaría fundamentalmente vasoconstricción aferente), y con inhibición del SRAA (lo que provocaría vasodilatación eferente) ^(132, 144). Es lógico pensar, por tanto, que las PGs tiene algún rol en el proceso de HF, pero que existen mecanismos independientes de las PGs y del SRAA que perpetúan el aumento del FG ⁽¹⁶⁾.

Péptido auricular natriurético

El péptido auricular natriurético (PAN) provoca vasodilatación aferente y vasoconstricción eferente y podría contribuir a la HF. Los niveles suelen estar elevados en la DBT ⁽¹⁴⁶⁾ coincidiendo con estados de HF. El bloqueo de su acción con un anticuerpo ⁽¹⁴⁶⁾ o con un antagonista específico de su receptor ⁽¹⁴⁷⁾, bloquean la HF en ratas diabéticas.

Si bien las razones para un aumento de las concentraciones plasmáticas de PAN en DBT no están claras, es probable que se deban al aumento del Na⁺ total intercambiable y a estados hipervolémicos, lo cual asociaría la HF a alteraciones en el metabolismo del Na⁺. No obstante, debe tenerse presente que la HF es demostrable en la DBT mucho antes de que se produzcan estados hipervolémicos e incluso en las etapas tempranas en donde existe hipovolemia ⁽⁸⁾.

Por otro lado, Vervoort y col. estudiaron 54 pacientes con DBT tipo I, de los cuales 14 (25%) tenía HF. Los pacientes hiperfiltrantes no mostraron diferencias en el volumen extracelular, los niveles plasmáticos de PAN ni de su segundo mensajero, GMP-C con los 40 pacientes sin HF⁽¹⁴⁸⁾. Tampoco observaron diferencias en la reabsorción distal de sodio ni en la carga distal en el mismo sector. Sí observaron diferencias en la reabsorción proximal de sodio entre ambos grupos⁽¹⁴⁸⁾. El mismo grupo estudió las acciones hemodinámicas y tubulares del PAN en 9 pacientes con DBT tipo I. El efecto hemodinámico encontrado fue el producido por sus conocidos efectos sobre las arteriolas glomerulares (dilatación aferente y constricción eferente) resultando en aumento del FG, disminución del FPR y aumento de la FF. Pero además encontraron aumento en la excreción urinaria de albúmina, β_2 microglobulina y cadenas livianas kappa⁽¹⁴⁹⁾. Es evidente que harán falta más estudios para definir claramente el posible rol del PAN en la HF de la DBT.

Vasoconstrictores de la AE

Dado que la inhibición de sistemas vasoconstrictores como el SRAA⁽¹⁰⁴⁾, endotelina⁽¹⁵¹⁾ y en animales⁽¹⁵²⁾ tiene efectos beneficiosos sobre la HF y el desarrollo de la NFDBT, la explicación más lógica sería que este efecto se produciría por inhibición de las acciones vasoconstrictoras sobre la AE.

En acuerdo con estas consideraciones, varios trabajos en animales y humanos han demostrado una actividad aumentada del sistema SRAA (probablemente intrarrenal) en ambos tipos de DBT^(131, 153).

Considerando los patrones hemodinámicos que generan los inhibidores de los sistemas vasoconstrictores con disminución de la FF y de la P_{CG} , es probable que estas intervenciones tengan efectos sobre la señales vasoconstrictoras sobre las arteriolas aferente y eferente⁽⁸⁾.

Recientemente, Tikellis y col.⁽¹⁵⁴⁾ demostraron la importancia de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) renal en los procesos hemodinámicos de la HF. Esta enzima es una carboxipeptidasa zinc dependiente que es responsable de la degradación de AngII, y que no es inhibida por los IECA habituales⁽¹⁵⁵⁾. Estas

acciones hacen de la ACE2 un regulador de los niveles de AngII intrarrenales. La acción de la ACE2 deriva en la producción de Angiotensina 1-7, con acciones contrarias y de contrabalance con la AngII. La angiotensina 1-7 es vasodilatadora, con efecto directo en el balance de sodio, crecimiento tubular, en la producción de NO y en la síntesis de PGs. En el trabajo citado, Tikellis y col demuestran la falla de los animales sin ECA2 (estructuralmente o inhibida crónicamente) de generar HF o de aumentar la P_{CG} al desarrollar DBT⁽¹⁵⁴⁾, y que deberá ser reevaluada en estudios sucesivos en el futuro.

Abreviaturas usadas en el texto

Diabetes: DBT
 Filtrado glomerular: FG
 Arteriolas aferentes: AA
 Arteriolas eferentes: AE
 Coeficiente de ultrafiltración: CUF
 Presión capilar glomerular: PCG
 Hiperfiltración: HF
 Flujo plasmático renal: FPR
 Nefropatía diabética: NFDBT
 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II: IECA
 Túbulo contorneado proximal: TCP
 Productos finales de glicosilación avanzada: (AGEs)
 Proteína quinasa C: PKC
 Especies reactivas de oxígeno: ROS
 Sistema renina angiotensina aldosterona: SRAA
 Receptor AGE: RAGE
 Óxido Nítrico: NO
 Óxido Nítrico Sintetasa: NOS
 Factor de crecimiento similar insulina-1: IGF-1
 Angiotensina II: AngII
 Prostaglandinas: PGs
 Ciclooxygenasa: COX
 Péptido auricular natriurético: PAN
 Fracción de filtración: FF
 Enzima convertidora de angiotensina 2: ACE2
 Enzima ornitilcarboxilasa: ODC
 Factor de crecimiento del endotelio vascular: (VEGF)
 Concentración de ClNa en la mácula densa: [ClNa] MD
 Balance glomerulotubular: BGT

BIBLIOGRAFÍA

1. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 1981;19:410-5.
2. O'Donnell MP, Kasiske BL, Keane WF. Glomerular hemodynamic and structural alterations in experimental diabetes mellitus. *FASEB J* 1988;2:2339-47.
3. Carmines PK BJ, Ishii N. Altered renal microvascular function in early diabetes. In: Cortes P MC, ed. *The diabetic kidney*. Totowa, NJ: Humana Press; 2006. p. 23-36.
4. Tucker BJ, Collins RC, Ziegler MG, Blantz RC. Disassociation between glomerular hyperfiltration and extracellular volume in diabetic rats. *Kidney Int* 1991;39:1176-83.
5. Miracle CM, Rieg T, Mansoury H, Vallon V, Thomson SC. Ornithine decarboxylase inhibitor eliminates hyperresponsiveness of the early diabetic proximal tubule to dietary salt. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F995-F1002.
6. Blantz RC, Singh P. Glomerular and Tubular Function in the Diabetic Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:297-303.
7. Carmines PK. The renal vascular response to diabetes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:85-90.
8. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol* 2011;1:1175-232.
9. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)* 2013;124:139-52.
10. Jerums G, Premaratne E, Panagiotopoulos S, MacIsaac RJ. The clinical significance of hyperfiltration in diabetes. *Diabetologia* 2010;53:2093-104.
11. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Fogarty DG. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia* 2009;52:691-7.
12. Mogensen CE. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes* 1990;39:761-7.
13. Persson P, Hansell P, Palm F. Tubular reabsorption and diabetes-induced glomerular hyperfiltration. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;200:3-10.
14. Frische S. Glomerular filtration rate in early diabetes: ongoing discussions of causes and mechanisms. *J Nephrol* 2011;24:537-40.
15. Satirapoj B. Nephropathy in diabetes. *Adv Exp Med Biol* 2012;771:107-22.
16. Wesson DE. Moving closer to an understanding of the hyperfiltration of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R973-4.
17. Melsom T, Mathisen UD, Ingebretsen OC, et al. Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population. *Diabetes Care* 2011;34:1546-51.
18. Mogensen CE, Andersen MJ. Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes* 1973;22:706-12.
19. Schmitz RA, Gaffney FA, Scandling DM, McKenzie JE. Effects of orthostatic and anti-orthostatic stress on patent and stenotic coronary arteries in swine. *Aviat Space Environ Med* 1993;64:839-44.
20. Damsgaard EM, Mogensen CE. Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls. *Diabet Med* 1986;3:430-5.
21. Gragnoli G, Signorini AM, Tanganelli I, et al. Prevalence of glomerular hyperfiltration and nephromegaly in normo- and microalbuminuric type 2 diabetic patients. *Nephron* 1993;65:206-11.
22. Vora J, Cooper J, Thomas JP. Polyarteritis nodosa presenting with hypertensive encephalopathy. *Br J Clin Pract* 1992;46:144-5.
23. Rius F, Rey MJ. [Behavioral disturbances and disorientation in a 67-year-old woman]. *Med Clin (Barc)* 1994;103:229-35.
24. Vedel P, Obel J, Nielsen FS, et al. Glomerular hyperfiltration in microalbuminuric NIDDM patients.

- Diabetologia 1996;39:1584-9.
25. Sasson AN, Cherney DZ. Renal hyperfiltration related to diabetes mellitus and obesity in human disease. *World J Diabetes* 2012;3:1-6.
26. Thomas MC, Moran JL, Harjutsalo V, et al. Hyperfiltration in type 1 diabetes: does it exist and does it matter for nephropathy? *Diabetologia* 2012;55:1505-13.
27. Rius FC, Massaguer Avelli JM. [Classification of cervical adenopathies]. *Acta Otorinolaryngol Iber Am* 1969;20:246-50.
28. Premaratne E, Macisaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith T, Jerums G. Renal hyperfiltration in type 2 diabetes: effect of age-related decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2005;48:2486-93.
29. Chagnac A, Herskovitz P, Weinstein T, et al. The peritoneal membrane in peritoneal dialysis patients: estimation of its functional surface area by applying stereologic methods to computerized tomography scans. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:342-6.
30. Monami M, Pala L, Bardini G, et al. Glomerular hyperfiltration and metabolic syndrome: results from the Firenze-Bagno A Ripoli (FIBAR) Study. *Acta Diabetol* 2009;46:191-6.
31. Knight SE, Imig JD. Obesity, insulin resistance, and renal function. *Microcirculation* 2007;14:349-62.
32. Myers BD, Nelson RG, Williams GW, et al. Glomerular function in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. *J Clin Invest* 1991;88:524-30.
33. Palmisano JJ, Lebovitz HE. Renal function in black Americans with type II diabetes. *J Diabet Complications* 1989;3:40-4.
34. Vora JP, Dolben J, Williams JD, Peters JR, Owens DR. Impact of initial treatment on renal function in newly-diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:734-40.
35. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Renal Disease Study Group. N Engl J Med* 1996;335:1636-42.
36. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49:1774-7.
37. Stanton RC. Sodium glucose transport 2 (SGLT2) inhibition decreases glomerular hyperfiltration: is there a role for SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease? *Circulation* 2014;129:542-4.
38. Amin R, Turner C, van Aken S, et al. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int* 2005;68:1740-9.
39. Dahlquist G, Stattin EL, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy; a long-term follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1382-6.
40. Mogensen CE. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46:201-6.
41. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy--an 8-year prospective study. *Kidney Int* 1992;41:822-8.
42. Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, Suissa S, Chavers BM, Mauer M. The early natural history of nephropathy in Type 1 Diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes* 2005;54:2164-71.
43. Caramori ML, Gross JL, Pecis M, de Azevedo MJ. Glomerular filtration rate, urinary albumin excretion rate, and blood pressure changes in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients: an 8-year follow-up study. *Diabetes Care* 1999;22:1512-6.
44. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984;311:89-93.
45. Lervang HH, Jensen S, Brochner-Mortensen J, Ditzel J. Early glomerular hyperfiltration and the development of late nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988;31:723-9.
46. Ruggenti P, Porrini EL, Gaspari F, et al. Glomerular

- hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2061-8.
47. Yip JW, Jones SL, Wiseman MJ, Hill C, Viberti G. Glomerular hyperfiltration in the prediction of nephropathy in IDDM: a 10-year follow-up study. *Diabetes* 1996;45:1729-33.
48. Ficociello LH, Perkins BA, Roshan B, et al. Renal hyperfiltration and the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:889-93.
49. Cotroneo P, Manto A, Todaro L, et al. Hyperfiltration in patients with type I diabetes mellitus: a prevalence study. *Clin Nephrol* 1998;50:214-7.
50. Rossing P, Tarnow L, Nielsen FS, Hansen BV, Brenner BM, Parving HH. Low birth weight. A risk factor for development of diabetic nephropathy? *Diabetes* 1995;44:1405-7.
51. Chang S, Caramori ML, Moriya R, Mauer M. Having one kidney does not accelerate the rate of development of diabetic nephropathy lesions in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2008;57:1707-11.
52. Rudberg S, Osterby R, Dahlquist G, Nyberg G, Persson B. Predictors of renal morphological changes in the early stage of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:265-71.
53. Berg UB, Torbjornsdotter TB, Jaremko G, Thalme B. Kidney morphological changes in relation to long-term renal function and metabolic control in adolescents with IDDM. *Diabetologia* 1998;41:1047-56.
54. Drummond K, Mauer M. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002;51:1580-7.
55. Andrianesis V, Doupis J. The role of kidney in glucose homeostasis--SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:519-39.
56. Guyton AC, Hall JE. Urine Formation by the Kidneys: II Tubular processing of the Glomerular Filtrate. In: Guyton AC HJ, ed. *Textbook Of Medical Physiology*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2006:327-47.
57. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007;261:32-43.
58. Chen LH, Leung PS. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:392-402.
59. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev* 2011;91:733-94.
60. Barfuss DW, Schafer JA. Differences in active and passive glucose transport along the proximal nephron. *Am J Physiol* 1981;241:F322-32.
61. Vallon V, Platt KA, Cunard R, et al. SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:104-12.
62. Rieg T, Masuda T, Gerasimova M, et al. Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacologic SGLT2 inhibition in euglycemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306:F188-93.
63. Kumpers P, Hafer C, Lukasz A, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2010;14:R9.
64. Mogensen CE. Maximum tubular reabsorption capacity for glucose and renal hemodynamics during rapid hypertonic glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1971;28:101-9.
65. Vestri S, Okamoto MM, de Freitas HS, et al. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. *J Membr Biol* 2001;182:105-12.
66. Marks J, Carvou NJ, Debnam ES, Srari SK, Unwin RJ. Diabetes increases facilitative glucose uptake and GLUT2 expression at the rat proximal tubule brush border membrane. *J Physiol* 2003;553:137-45.
67. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54:3427-34.
68. Guder WG, Ross BD. Enzyme distribution along the nephron. *Kidney Int* 1984;26:101-11.
69. Wirthensohn G, Guder WG. Renal substrate metabolism. *Physiol Rev* 1986;66:469-97.
70. Schoolwerth AC, Smith BC, Culpepper RM. Renal gluconeogenesis. *Miner Electrolyte Metab* 1988;14:347-61.
71. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25.
72. Heilig CW, Kreisberg JI, Freytag S, et al. Antisense GLUT-1 protects mesangial cells from glucose induction of GLUT-1 and fibronectin expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F657-66.
73. Morrissey K, Steadman R, Williams JD, Phillips AO. Renal proximal tubular cell fibronectin accumulation in response to glucose is polyol pathway dependent. *Kidney Int* 1999;55:160-7.
74. Kanwar YS, Wada J, Sun L, et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression. *Exp Biol Med* (Maywood) 2008;233:4-11.
75. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
76. Tan AL, Forbes JM, Cooper ME. AGE, RAGE,

- and ROS in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007;27:130-43.
77. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 Suppl 1:S30-3.
78. Jandeleit-Dahm K, Cooper ME. Hypertension and diabetes: role of the renin-angiotensin system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:469-90,vii.
79. Christiansen JS, Gammelgaard J, Orskov H, Andersen AR, Telmer S, Parving HH. Kidney function and size in normal subjects before and during growth hormone administration for one week. *Eur J Clin Invest* 1981;11:487-90.
80. Christiansen JS, Gammelgaard J, Tronier B, Svendsen PA, Parving HH. Kidney function and size in diabetics before and during initial insulin treatment. *Kidney Int* 1982;21:683-8.
81. Parving HH, Christiansen JS, Noer I, Tronier B, Mogensen CE. The effect of glucagon infusion on kidney function in short-term insulin-dependent juvenile diabetics. *Diabetologia* 1980;19:350-4.
82. Stackhouse S, Miller PL, Park SK, Meyer TW. Reversal of glomerular hyperfiltration and renal hypertrophy by blood glucose normalization in diabetic rats. *Diabetes* 1990;39:989-95.
83. Tucker BJ, Anderson CM, Thies RS, Collins RC, Blantz RC. Glomerular hemodynamic alterations during acute hyperinsulinemia in normal and diabetic rats. *Kidney Int* 1992;42:1160-8.
84. Hills CE, Brunskill NJ, Squires PE. C-peptide as a therapeutic tool in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2010;31:389-97.
85. Huang DY, Richter K, Breidenbach A, Vallon V. Human C-peptide acutely lowers glomerular hyperfiltration and proteinuria in diabetic rats: a dose-response study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002;365:67-73.
86. Rebsomen L, Khammar A, Raccach D, Tsimaratos M. C-Peptide effects on renal physiology and diabetes. *Exp Diabetes Res* 2008;2008:281536.
87. Forst T, Kunt T, Pfutzner A, Beyer J, Wahren J. New aspects on biological activity of C-peptide in IDDM patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:270-6.
88. Horwitz DL, Starr JI, Mako ME, Blackard WG, Rubenstein AH. Proinsulin, insulin, and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. *J Clin Invest* 1975;55:1278-83.
89. Samnegard B, Jacobson SH, Jaremko G, Johansson BL, Sjoquist M. Effects of C-peptide on glomerular and renal size and renal function in diabetic rats. *Kidney Int* 2001;60:1258-65.
90. Johansson BL, Sjoberg S, Wahren J. The influence of human C-peptide on renal function and glucose utilization in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992;35:121-8.
91. Samnegard B, Jacobson SH, Jaremko G, et al. C-peptide prevents glomerular hypertrophy and mesangial matrix expansion in diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:532-8.
92. Samnegard B, Jacobson SH, Johansson BL, et al. C-peptide and captopril are equally effective in lowering glomerular hyperfiltration in diabetic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1385-91.
93. Nordquist L, Wahren J. C-Peptide: the missing link in diabetic nephropathy? *Rev Diabet Stud* 2009;6:203-10.
94. Nordquist L, Lai EY, Sjoquist M, Patzak A, Persson AE. Proinsulin C-peptide constricts glomerular afferent arterioles in diabetic mice. A potential renoprotective mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294:R836-41.
95. Pihl L, Persson P, Fasching A, Hansell P, DiBona GF, Palm F. Insulin induces the correlation between renal blood flow and glomerular filtration rate in diabetes: implications for mechanisms causing hyperfiltration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;303:R39-47.
96. Troncoso Brindeiro CM, Fallet RW, Lane PH, Carmines PK. Potassium channel contributions to afferent arteriolar tone in normal and diabetic rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F171-8.
97. Carmines PK, Ohishi K, Ikenaga H. Functional impairment of renal afferent arteriolar voltage-gated calcium channels in rats with diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996;98:2564-71.
98. Hetrick EM, Schoenfisch MH. Analytical chemistry of nitric oxide. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)* 2009;2:409-33.
99. Prabhakar SS. Role of nitric oxide in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2004;24:333-44.
100. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
101. Munger Kea. The Renal Circulations and Glomerular Ultrafiltration. In: Taal MW, Chertow, G. M., Marsden, P. A., Skorecki, K., Yu, A., Brenner, B. M., ed. *Brenner and Rector's The Kidney 9th Edition*. Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier, Saunders; 2012:94 - 137.
102. Blantz RC, Deng A, Lortie M, et al. The complex role of nitric oxide in the regulation of glomerular ultrafiltration. *Kidney Int* 2002;61:782-5.
103. Mount PF, Power DA. Nitric oxide in the kidney:

- functions and regulation of synthesis. *Acta Physiol (Oxf)* 2006;187:433-46.
104. Artificial kidney bibliography. Michigan: University of Michigan Library, 2009.
105. Levin-Iaina N, Iaina A, Raz I. The emerging role of NO and IGF-1 in early renal hypertrophy in STZ-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:235-43.
106. Komers R, Anderson S. Paradoxes of nitric oxide in the diabetic kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F1121-37.
107. Brands MW, Bell TD, Gibson B. Nitric oxide may prevent hypertension early in diabetes by counteracting renal actions of superoxide. *Hypertension* 2004;43:57-63.
108. Cherney DZ, Scholey JW, Miller JA. Insights into the regulation of renal hemodynamic function in diabetic mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:280-90.
109. Cherney DZ, Reich HN, Jiang S, et al. Hyperfiltration and effect of nitric oxide inhibition on renal and endothelial function in humans with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;303:R710-8.
110. Komers R, Oyama TT, Chapman JG, Allison KM, Anderson S. Effects of systemic inhibition of neuronal nitric oxide synthase in diabetic rats. *Hypertension* 2000;35:655-61.
111. O'Byrne S, Forte P, Roberts LJ, 2nd, et al. Nitric oxide synthesis and isoprostane production in subjects with type 1 diabetes and normal urinary albumin excretion. *Diabetes* 2000;49:857-62.
112. Chiarelli F, Cipollone F, Romano F, et al. Increased circulating nitric oxide in young patients with type 1 diabetes and persistent microalbuminuria: relation to glomerular hyperfiltration. *Diabetes* 2000;49:1258-63.
113. Montanari A, Biggi A, Cabassi A, et al. Renal hemodynamic response to L-arginine in uncomplicated, type 1 diabetes mellitus: the role of buffering anions and tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;303:F648-58.
114. Goligorsky MS, Chen J, Brodsky S. Workshop: endothelial cell dysfunction leading to diabetic nephropathy : focus on nitric oxide. *Hypertension* 2001;37:744-8.
115. Mattar AL, Fujihara CK, Ribeiro MO, de Nucci G, Zatz R. Renal effects of acute and chronic nitric oxide inhibition in experimental diabetes. *Nephron* 1996;74:136-43.
116. Tolins JP, Shultz PJ, Raij L, Brown DM, Mauer SM. Abnormal renal hemodynamic response to reduced renal perfusion pressure in diabetic rats: role of NO. *Am J Physiol* 1993;265:F886-95.
117. Vallon V, Thomson S. Inhibition of local nitric oxide synthase increases homeostatic efficiency of tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol* 1995;269:F892-9.
118. Vallon V, Traynor T, Barajas L, Huang YG, Briggs JP, Schnermann J. Feedback control of glomerular vascular tone in neuronal nitric oxide synthase knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1599-606.
119. Levine DZ. Hyperfiltration, nitric oxide, and diabetic nephropathy. *Curr Hypertens Rep* 2006;8:153-7.
120. Brooks B, Delaney-Robinson C, Molyneaux L, Yue DK. Endothelial and neural regulation of skin microvascular blood flow in patients with diabetic peripheral neuropathy: effect of treatment with the isoform-specific protein kinase C beta inhibitor, ruboxistaurin. *J Diabetes Complications* 2008;22:88-95.
121. Lockhart CJ, Agnew CE, McCann A, et al. Impaired flow-mediated dilatation response in uncomplicated Type 1 diabetes mellitus: influence of shear stress and microvascular reactivity. *Clin Sci (Lond)* 2011;121:129-39.
122. Henry RM, Ferreira I, Kostense PJ, et al. Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not; The Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2004;174:49-56.
123. Hiragushi K, Sugimoto H, Shikata K, et al. Nitric oxide system is involved in glomerular hyperfiltration in Japanese normo- and micro-albuminuric patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;53:149-59.
124. Montanari A, Pela G, Musiari L, et al. Nitric oxide-angiotensin II interactions and renal hemodynamic

function in patients with uncomplicated type 1 diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305:F42-51.

125. Bech JN, Nielsen CB, Ivarsen P, Jensen KT, Pedersen EB. Dietary sodium affects systemic and renal hemodynamic response to NO inhibition in healthy humans. *Am J Physiol* 1998;274:F914-23.

126. Llinas MT, Gonzalez JD, Nava E, Salazar FJ. Role of angiotensin II in the renal effects induced by nitric oxide and prostaglandin synthesis inhibition. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:543-50.

127. Sigmon DH, Carretero OA, Beierwaltes WH. Angiotensin dependence of endothelium-mediated renal hemodynamics. *Hypertension* 1992;20:643-50.

128. Hollenberg NK, Price DA, Fisher ND, et al. Glomerular hemodynamics and the renin-angiotensin system in patients with type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2003;63:172-8.

129. Lansang MC, Hollenberg NK. Renal perfusion and the renal hemodynamic response to blocking the renin system in diabetes: are the forces leading to vasodilation and vasoconstriction linked? *Diabetes* 2002;51:2025-8.

130. Miller JA. Impact of hyperglycemia on the renin-angiotensin system in early human type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1778-85.

131. Price DA, Porter LE, Gordon M, et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2382-91.

132. Sochett EB, Cherney DZ, Curtis JR, Dekker MG, Scholey JW, Miller JA. Impact of renin-angiotensin system modulation on the hyperfiltration state in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1703-9.

133. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Pissas G, Liakopoulos V, Stefanidis I. The renal endothelium in diabetic nephropathy. *Ren Fail* 2013;35:592-9.

134. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008;57:1446-54.

135. Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin II signaling in vascular smooth

muscle. New concepts. *Hypertension* 1997;29:366-73.

136. Ohishi K, Carmines PK. Superoxide dismutase restores the influence of nitric oxide on renal arterioles in diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1559-66.

137. Schnackenberg CG, Wilcox CS. The SOD mimetic tempol restores vasodilation in afferent arterioles of experimental diabetes. *Kidney Int* 2001;59:1859-64.

138. Koya D, Lee IK, Ishii H, Kanoh H, King GL. Prevention of glomerular dysfunction in diabetic rats by treatment with d-alpha-tocopherol. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:426-35.

139. Palm F, Cederberg J, Hansell P, Liss P, Carlsson PO. Reactive oxygen species cause diabetes-induced decrease in renal oxygen tension. *Diabetologia* 2003;46:1153-60.

140. Chen YF, Li PL, Zou AP. Oxidative stress enhances the production and actions of adenosine in the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R1808-16.

141. Komers R, Lindsley JN, Oyama TT, et al. Immunohistochemical and functional correlations of renal cyclooxygenase-2 in experimental diabetes. *J Clin Invest* 2001;107:889-98.

142. Li J, Chen YJ, Quilley J. Effect of tempol on renal cyclooxygenase expression and activity in experimental diabetes in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:818-24.

143. Chen YJ, Li J, Quilley J. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on renal cyclooxygenase in the diabetic rat. *Eur J Pharmacol* 2006;541:80-6.

144. Cherney DZ, Miller JA, Scholey JW, et al. The effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal hemodynamic function in humans with type 1 diabetes. *Diabetes* 2008;57:688-95.

145. Cherney DZ, Miller JA, Scholey JW, et al. Renal hyperfiltration is a determinant of endothelial function responses to cyclooxygenase 2 inhibition in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1344-6.

146. Ortolola FV, Ballermann BJ, Anderson S, Mendez RE, Brenner BM. Elevated plasma atrial natriuretic peptide levels in diabetic rats. Potential mediator of hyperfiltration.

- J Clin Invest 1987;80:670-4.
147. Zhang PL, Mackenzie HS, Troy JL, Brenner BM. Effects of an atrial natriuretic peptide receptor antagonist on glomerular hyperfiltration in diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1564-70.
148. Vervoort G, Veldman B, Berden JH, Smits P, Wetzels JF. Glomerular hyperfiltration in type 1 diabetes mellitus results from primary changes in proximal tubular sodium handling without changes in volume expansion. *Eur J Clin Invest* 2005;35:330-6.
149. Jacobs EM, Vervoort G, Branten AJ, Klasen I, Smits P, Wetzels JF. Atrial natriuretic peptide increases albuminuria in type I diabetic patients: evidence for blockade of tubular protein reabsorption. *Eur J Clin Invest* 1999;29:109-15.
150. Benigni A, Colosio V, Brena C, Bruzzi I, Bertani T, Remuzzi G. Unselective inhibition of endothelin receptors reduces renal dysfunction in experimental diabetes. *Diabetes* 1998;47:450-6.
151. Kontessis PS, Jones SL, Barrow SE, et al. Effect of selective inhibition of thromboxane synthesis on renal function in diabetic nephropathy. *J Lab Clin Med* 1993;121:415-23.
152. Uriu K, Kaizu K, Hashimoto O, Komine N, Etoh S. Acute and chronic effects of thromboxane A2 inhibition on the renal hemodynamics in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kidney Int* 1994;45:794-802.
153. Lansang MC, Price DA, Laffel LM, et al. Renal vascular responses to captopril and to candesartan in patients with type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2001;59:1432-8.
154. Tikellis C, Brown R, Head GA, Cooper ME, Thomas MC. Angiotensin Converting Enzyme 2 and hyperfiltration associated with diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014.
155. Li N, Zimpelmann J, Cheng K, Wilkins JA, Burns KD. The role of angiotensin converting enzyme 2 in the generation of angiotensin 1-7 by rat proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F353-62.
156. Rasch R. Tubular lesions in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1984;27:32-7.
157. Christiansen JS, Gammelgaard J, Frandsen M, Parving HH. Increased kidney size, glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term insulin-dependent diabetics. *Diabetologia* 1981;20:451-6.
158. Rasch R, Dorup J. Quantitative morphology of the rat kidney during diabetes mellitus and insulin treatment. *Diabetologia* 1997;40:802-9.
159. Seyer-Hansen K, Hansen J, Gundersen HJ. Renal hypertrophy in experimental diabetes. A morphometric study. *Diabetologia* 1980;18:501-5.
160. Huang HC, Preisig PA. G1 kinases and transforming growth factor-beta signaling are associated with a growth pattern switch in diabetes-induced renal growth. *Kidney Int* 2000;58:162-72.
161. Burns KD. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney. *Am J Kidney Dis* 2000;36:449-67.
162. Satriano J, Mansoury H, Deng A, et al. Transition of kidney tubule cells to a senescent phenotype in early experimental diabetes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;299:C374-80.
163. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annual review of physiology* 2012;74:351-75.
164. Meier M, Park JK, Overheu D, et al. Deletion of protein kinase C-beta isoform in vivo reduces renal hypertrophy but not albuminuria in the streptozotocin-induced diabetic mouse model. *Diabetes* 2007;56:346-54.
165. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011.
166. Lorenzen JM, Kielstein JT, Hafer C, et al. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1540-6.
167. Lorenzen JM, Hafer C, Faulhaber-Walter R, et al. Osteopontin predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:531-7.

168. Pedersen SB, Flyvbjerg A, Richelsen B. Inhibition of renal ornithine decarboxylase activity prevents kidney hypertrophy in experimental diabetes. *Am J Physiol* 1993;264:C453-6.
169. Pedersen SB, Flyvbjerg A, Gronbaek H, Richelsen B. Increased ornithine decarboxylase activity in kidneys undergoing hypertrophy in experimental diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 1992;86:67-72.
170. Deng A, Munger KA, Valdivielso JM, et al. Increased expression of ornithine decarboxylase in distal tubules of early diabetic rat kidneys: are polyamines paracrine hypertrophic factors? *Diabetes* 2003;52:1235-9.
171. Thomson SC, Deng A, Bao D, Satriano J, Blantz RC, Vallon V. Ornithine decarboxylase, kidney size, and the tubular hypothesis of glomerular hyperfiltration in experimental diabetes. *J Clin Invest* 2001;107:217-24.
172. Vallon V, Rose M, Gerasimova M, et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;304:F156-67.
173. Rasch R, Norgaard JO. Renal enlargement: comparative autoradiographic studies of ³H-thymidine uptake in diabetic and uninephrectomized rats. *Diabetologia* 1983;25:280-7.
174. Bak M, Thomsen K, Christiansen T, Flyvbjerg A. Renal enlargement precedes renal hyperfiltration in early experimental diabetes in rats. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1287-92.
175. Satriano J, Vallon V. Primary kidney growth and its consequences at the onset of diabetes mellitus. *Amino Acids* 2006;31:1-9.
176. Bognetti E, Zoja A, Meschi F, Paesano PL, Chiumello G. Relationship between kidney volume, microalbuminuria and duration of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996;39:1409.
177. Baumgartl HJ, Sigl G, Banholzer P, Haslbeck M, Standl E. On the prognosis of IDDM patients with large kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:630-4.
178. Lawson ML, Sochett EB, Chait PG, Balfé JW, Daneman D. Effect of puberty on markers of glomerular hypertrophy and hypertension in IDDM. *Diabetes* 1996;45:51-5.
179. Zerbini G, Bonfanti R, Meschi F, et al. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006;55:2620-5.
180. Kleinman KS, Fine LG. Prognostic implications of renal hypertrophy in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:179-89.
181. Tobar A, Ori Y, Benchetrit S, et al. Proximal tubular hypertrophy and enlarged glomerular and proximal tubular urinary space in obese subjects with proteinuria. *PLoS One* 2013;8:e75547.
182. Cupples WA. Interactions contributing to kidney blood flow autoregulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:39-45.
183. Taal MW, Brenner BM, Rector FC. Brenner & Rector's the kidney. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2012.
184. Cupples WA, Braam B. Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1105-23.
185. Bayliss W. On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure. *J Physiol* 1902.
186. Just A. Mechanisms of renal blood flow autoregulation: dynamics and contributions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R1-17.
187. Walker M, 3rd, Harrison-Bernard LM, Cook AK, Navar LG. Dynamic interaction between myogenic and TGF mechanisms in afferent arteriolar blood flow autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F858-65.
188. Parving HH, Kasstrup H, Smidt UM, Andersen AR, Feldt-Rasmussen B, Christiansen JS. Impaired autoregulation of glomerular filtration rate in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia* 1984;27:547-52.
189. Ishida K, Ishibashi F, Takashina S. Comparison of renal hemodynamics in early non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabet*

Complications 1991;5:143-5.

190. Bell TD, DiBona GF, Wang Y, Brands MW. Mechanisms for renal blood flow control early in diabetes as revealed by chronic flow measurement and transfer function analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2184-92.

191. Hashimoto S, Yamada K, Kawata T, Mochizuki T, Schnermann J, Koike T. Abnormal autoregulation and tubuloglomerular feedback in prediabetic and diabetic OLETF rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F598-604.

192. Hashimoto Y, Ideura T, Yoshimura A, Koshikawa S. Autoregulation of renal blood flow in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1989;38:1109-13.

193. Lau C, Sudbury I, Thomson M, Howard PL, Magil AB, Cupples WA. Salt-resistant blood pressure and salt-sensitive renal autoregulation in chronic streptozotocin diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;296:R1761-70.

194. Taejoon Hwang P, Kwon OD, Kim HJ, et al. Hyperglycemia Decreases the Expression of ATP Synthase beta Subunit and Enolase 2 in Glomerular Epithelial Cells. *Tohoku J Exp Med* 2012;231:45-56.

195. Wei J, Shi Y, Hou Y, et al. Knockdown of thioredoxin-interacting protein ameliorates high glucose-induced epithelial to mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells. *Cell Signal* 2013.

196. Scherban T. [Neutrophils expression of adhesion molecules in diabetic nephropaty patients]. *Georgian Med News* 2013;24-7.

197. Reddy MA, Tak Park J, Natarajan R. Epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2013;33:341-53.

198. Jensen PK, Christiansen JS, Steven K, Parving HH. Renal function in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1981;21:409-14.

199. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77:1925-30.

200. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM.

Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:5963-7.

201. Ohishi K, Okwueze MI, Vari RC, Carmines PK. Juxtamedullary microvascular dysfunction during the hyperfiltration stage of diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1994;267:F99-105.

202. O'Donnell MP, Kasiske BL, Daniels FX, Keane WF. Effects of nephron loss on glomerular hemodynamics and morphology in diabetic rats. *Diabetes* 1986;35:1011-5.

203. Mauer SM, Steffes MW, Azar S, Sandberg SK, Brown DM. The effects of Goldblatt hypertension on development of the glomerular lesions of diabetes mellitus in the rat. *Diabetes* 1978;27:738-44.

204. Brochner-Mortensen J, Stockel M, Sorensen PJ, Nielsen AH, Ditzel J. Proximal glomerulo-tubular balance in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984;27:189-92.

205. Hannedouche TP, Delgado AG, Gnionsahe DA, Boitard C, Lacour B, Grunfeld JP. Renal hemodynamics and segmental tubular reabsorption in early type 1 diabetes. *Kidney Int* 1990;37:1126-33.

206. Mbanya JC, Thomas TH, Taylor R, Alberti KG, Wilkinson R. Increased proximal tubular sodium reabsorption in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 1989;6:614-20.

207. Vidotti DB, Arnoni CP, Maquigussa E, Boim MA. Effect of long-term type 1 diabetes on renal sodium and water transporters in rats. *Am J Nephrol* 2008;28:107-14.

208. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300:R1009-22.

209. Bank N, Aynedjian HS. Progressive increases in luminal glucose stimulate proximal sodium absorption in normal and diabetic rats. *J Clin Invest* 1990;86:309-16.

210. O'Hagan M, Howey J, Greene SA. Increased proximal tubular reabsorption of sodium in childhood diabetes mellitus. *Diabet Med* 1991;8:44-8.

211. Pollock CA, Lawrence JR, Field MJ. Tubular sodium

- handling and tubuloglomerular feedback in experimental diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1991;260:F946-52.
212. Vallon V, Blantz RC, Thomson S. Homeostatic efficiency of tubuloglomerular feedback is reduced in established diabetes mellitus in rats. *Am J Physiol* 1995;269:F876-83.
213. Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2569-76.
214. Singh P, Thomson SC. Renal homeostasis and tubuloglomerular feedback. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:59-64.
215. Vallon V, Blantz R, Thomson S. The salt paradox and its possible implications in managing hypertensive diabetic patients. *Curr Hypertens Rep* 2005;7:141-7.
216. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F8-15.
217. Vallon V, Blantz RC, Thomson S. Glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early [corrected] type 1 diabetes mellitus: a tubulo-centric view. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:530-7.
218. Gonzalez E, Salomonsson M, Muller-Suur C, Persson AE. Measurements of macula densa cell volume changes in isolated and perfused rabbit cortical thick ascending limb. I. Isosmotic and anisosmotic cell volume changes. *Acta Physiol Scand* 1988;133:149-57.
219. Gonzalez E, Salomonsson M, Muller-Suur C, Persson AE. Measurements of macula densa cell volume changes in isolated and perfused rabbit cortical thick ascending limb. II. Apical and basolateral cell osmotic water permeabilities. *Acta Physiol Scand* 1988;133:159-66.
220. Vallon V. Tubuloglomerular feedback and the control of glomerular filtration rate. *News Physiol Sci* 2003;18:169-74.
221. Persson AE, Lai EY, Gao X, Carlstrom M, Patzak A. Interactions between adenosine, angiotensin II and nitric oxide on the afferent arteriole influence sensitivity of the tubuloglomerular feedback. *Front Physiol* 2013;4:187.
222. Al-Mashhadi RH, Skott O, Vanhoutte PM, Hansen 2010;375:2196-8.
259. Washburn WN, Poucher SM. Differentiating sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in development for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:463-86.
260. Rizos EC, Elisaf MS. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibition in Diabetes Treatment: Current Evidence and Future Perspectives. *Curr Pharm Des* 2013.
261. Said S, Hernandez GT. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibition with canagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry* 2013;11:203-6.
262. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *Journal of diabetes investigation* 2014;5:265-75.
263. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, Saggiocca A, Conte G, Minutolo R. Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Prevention of Diabetic Nephropathy: Targeting the Renal Tubule in Diabetes. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 16-24.
264. Barnett AH. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgraduate medicine* 2013;125:92-100.
265. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
266. Kurosaki E, Ogasawara H. Ipragliflozin and other sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2013;139:51-9.
267. Cangoz S, Chang YY, Chempakaseril SJ, et al. The kidney as a new target for antidiabetic drugs: SGLT2 inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:350-9.
268. Boyle LD, Wilding JP. Emerging sodium/glucose co-transporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013;18:375-91.
269. Toderika Y, Ferguson N. Canagliflozin: a new

class of antidiabetic agent targeting the sodium-glucose cotransporter. *Cardiology in review* 2014;22:97-104.

270. Nisly SA, Kolanczyk DM, Walton AM. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of diabetes. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:311-9.

271. Sallstrom J, Eriksson T, Fredholm BB, Persson AE, Palm F. Inhibition of sodium-linked glucose reabsorption normalizes diabetes-induced glomerular hyperfiltration in conscious adenosine A₂-receptor deficient mice. *Acta Physiol (Oxf)* 2013.

272. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306:F194-204.

273. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:853-62.

274. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Med*

2012;44:375-93.

275. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:650-7.

276. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:405-15.

277. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;382:941-50.

278. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014;85:962-71.

279. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587-97.