

# Tubulopatías en Pacientes con Nefropatía Diabética

**Arlenía Montes y Beatriz H. Guevara**

*Unidad de Neurofarmacología y Farmacología Clínica. Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela*

*Correspondencia: arleniamontes@gmail.com, guevara.beatriz@gmail.com*

**Resumen** En la diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) se presentan complicaciones crónicas macroangiopáticas y microangiopáticas; que conducen a la nefropatía diabética, causa más frecuente de insuficiencia renal. Esta patología, tiene como primera manifestación clínica la aparición de microalbuminuria, la cual es, al menos en parte, de origen tubular. Estudios básicos y clínicos sugieren que la disfunción tubular presenta un papel importante en el desarrollo de nefropatía diabética. La disfunción tubular, se caracteriza por la alteración del sistema renina angiotensina (SRA), la producción de productos finales de glicosilación avanzada (AGE), el desarrollo de inflamación y el incremento de los niveles de adiponectina circulante. Además, la participación del SRA en el daño tubular, sugiere que fármacos tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de receptores AT1 de la angiotensina (ARA II) puedan ejercer un efecto protector en pacientes con nefropatía diabética.

**PALABRAS CLAVE:** Nefropatía diabética, Microalbuminuria, Inflamación, Daño tubular, Angiotensina II.

## **Abstract TUBULAR DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY**

In diabetes mellitus (type 1 and type 2) chronic macrovascular and microangiopathic complications can occur; leading to diabetic nephropathy, the most frequent cause of renal failure. Microalbuminuria is the first clinical characteristic, which is at least in part, of tubular origin. Basic and clinical studies suggest that tubular dysfunction has a significant role in the development of diabetic nephropathy. The tubular dysfunction is characterized by alteration of renin angiotensin system (RAS), production of AGE (advanced glycosylation products),

development of inflammation and increase of circulating adiponectin levels. Furthermore, the involvement of the RAS in tubular damage, suggests that drugs such as inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and AT1 receptor antagonists (angiotensin ARA II) have a protective effect in patients with diabetic nephropathy.

**KEY WORDS:** Diabetic nephropathy, Microalbuminuria, Inflammation, Tubular injury, Angiotensin II.

**Introducción** La diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) es una enfermedad cada vez más prevalente a nivel mundial. Esta patología se acompaña del desarrollo de complicaciones tanto macro como microangiopáticas, asociada a alta morbimortalidad. Las microangiopatías incluyen: nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética. El daño que ocurre en estos tejidos, se debe a que las células que lo constituyen, no tienen mecanismos de regulación adecuados para controlar la hiperglicemia, con el consecuente aumento de los niveles de glucosa a nivel intracelular, a diferencia de otros órganos. 1 Es bien conocido que la nefropatía diabética es la causa individual más frecuente de insuficiencia renal terminal, 2 que se presenta en pacientes diabéticos tipo 1 y 2 y su principal manifestación es la aparición de microalbuminuria, la cual se caracteriza por la excreción urinaria de albúmina entre 30 y 299 mg/24 h, la cual evoluciona posteriormente a proteinuria e insuficiencia renal terminal en un largo período de tiempo. 1 El adecuado control de la glicemia en esta etapa puede reducir la proteinuria y como consecuencia es posible mejorar significativamente la perspectiva para mantener la función renal por largo tiempo. 3 Las tubulopatías agrupan un número importante de entidades que tienen en común la disfunción tubular renal, sin afectar el filtrado, y se traducen generalmente en alteración de la reabsorción o excreción de electrolitos, minerales y solutos orgánicos, que explican la variabilidad clínica de las tubulopatías. Las anomalías en el transporte tubular se clasifican en primarias o secundarias y estas últimas aparecen como consecuencia de otras alteraciones. Las tubulopatías secundarias son las más habituales, presentándose en pacientes de cualquier grupo de edad en el curso de enfermedades generales o de malformaciones congénitas de las vías urinarias, o como un síntoma de enfermedades renales adquiridas. 4 Desde 1983 se ha demostrado la presencia de alteraciones a nivel tubular en la diabetes, por ejemplo; Rasch y Norgaard (1983) empleando la técnica de la autoradiografía, marcaron el tejido de la corteza renal de ratas con diabetes inducida por estreptozotocina (STZ) con 3[H]timidina y comprobaron, utilizando

microscopia de luz, la existencia de hiperplasia de células tubulares y glomerulares. 5 A su vez, Miltényi y col., (1983) han demostrado la proteinuria tubular en pacientes diabéticos con cetoacidosis hiperglicémica, que desaparece después de establecer un control metabólico adecuado, sugiriendo una posible insuficiencia tubulointersticial transitoria en casos metabólicamente descontrolados de diabetes.<sup>6</sup> De igual forma, Ditzel y col., en ese mismo año establecieron una relación entre la glucosuria presente en pacientes con diabetes tipo I y las alteraciones en el transporte tubular de sodio, calcio y fosfato. 7 Posteriormente, Miltényi y col., (1985) investigaron la función tubular en pacientes con cetoacidosis diabética y diabetes Tipo 1 mal controlada, observando una reducción significativa en la reabsorción tubular de sodio y fosfato (evaluada según el método de Haycock) en pacientes con diabetes Tipo 1 mal controlada, así como un aumento en la excreción en orina de enzimas de alto peso molecular relacionadas con daño tubular como la - glutamil- transferasa (evaluada según el método de Szász), leucina aminopeptidasa (evaluada según el método de Nagel) y N-acetil-D-glucosaminidasa (evaluada según el método de Maruhn); en pacientes con cetoacidosis diabética. Estos hallazgos, sugieren que la disfunción tubular podría contribuir al desarrollo de nefropatía diabética. 8 Estudios, como el realizado por Mogensen (1971), sugieren que la excreción excesiva de proteínas que se presenta entre un 10 al 20% de los pacientes con diabetes Tipo 1, participa en el daño tubular observado en la nefropatía diabética, 9 este hallazgo hizo pensar que la excreción de proteínas, especialmente la albúmina, se debía a un incremento de la permeabilidad proteica glomerular. 10 Sin embargo, la demostración de la presencia de proteínas de bajo peso molecular en la orina, socavó esta suposición, debido a que la excreción de las mismas se genera por disfunción tubular y no por permeabilidad proteica glomerular, sugiriendo entonces que la disfunción tubular generada en la nefropatía diabética puede dañar la reabsorción tubular de la albúmina favoreciendo su excreción.<sup>11</sup> En el año 1989 Gibb y col., estudiaron la eliminación urinaria de albúmina, de la proteína de unión a retinol y de la N-acetil- -D-glucosaminidasa en pacientes (niños y adolescentes, edad promedio 13.3 años) con diabetes Tipo 1, con la finalidad de demostrar si los túbulos renales participaban en el incremento temprano de la excreción urinaria de albúmina que ocurre en la diabetes tipo 1. En el estudio se observó un incremento en la excreción de la albúmina, de la proteína de unión a retinol y de la N-acetil-D-glucosaminidasa en los pacientes con diabetes tipo 1, el incremento de la excreción de estas últimas se asoció a daño tubular; sugiriendo que el incremento temprano en la excreción urinaria de albúmina en pacientes con diabetes tipo 1, puede ser al menos en parte, de origen tubular; 12 sin descartar, la posibilidad de que el incremento

en la carga filtrada de albúmina y otras proteínas, resultantes de un aumento en la permeabilidad glomerular o hiperfiltración, pueda ser responsable del exceso de la excreción de proteínas de bajo peso molecular en la orina, debido a la competencia del gran número de proteínas hiperfiltradas por los sitios de reabsorción en el túbulo proximal. Es así, como Lapsley y col., (1993), al estudiar pacientes diabéticos tipo 1 y 2, hombres (con edades comprendidas entre 18-85) y mujeres (con edades comprendidas entre 23-81), sin proteinuria clínica, detectaron que la excreción urinaria de N-acetil-D-glucosaminidasa (marcador de daño tubular), determinada por un procedimiento colorimétrico basado en el método de Yuen, es mayor en estos pacientes; comprobando la existencia de daño tubular en ausencia de evidencia de malfuncionamiento glomerular. 11 Estudios básicos realizados por Tucker y col., (1993), en ratas con diabetes inducida por STZ, en los cuales midieron las dimensiones del túbulo proximal renal, observaron una disminución en la altura del borde en cepillo del mismo, que se correlaciona con la reducción en la capacidad reabsortiva de la albúmina; debido a que esta proteína se reabsorbe en el túbulo proximal por procesos de endocitosis, donde se requiere la membrana apical para formar los lisosomas. Por lo tanto, la reducción de la altura del borde en cepillo podría indicar una disminución de la capacidad endocítica y en base a esta hipótesis se postuló que la disfunción de la reabsorción tubular de proteínas contribuye al desarrollo de microalbuminuria y proteinuria en la diabetes. 13 En resumen, las evidencias anteriormente expuestas, sugieren la participación de la disfunción tubular en la patogénesis y desarrollo de la nefropatía diabética.

**Sistema renina angiotensina (SRA) y daño tubular en nefropatía diabética** El SRA ha sido implicado en la patogénesis de la nefropatía diabética, basándose en gran parte en la capacidad de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o en los antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II (Ang II) en disminuir la proteinuria y retardar la glomeruloesclerosis progresiva. 14

Estudios básicos, como el realizado por Kagami y col., (1994), indican que el incremento en la síntesis de Ang II, además de inducir hipertensión sistémica e intraglomerular, aumenta la permeabilidad capilar glomerular, actúa como un factor de crecimiento, y ocasiona hipertrofia de células mesangiales y tubulares epiteliales. 15 En la nefropatía diabética se observa un incremento de la actividad de la Ang II intrarrenal, siendo el túbulo proximal un área de alta producción de la misma 16 y un blanco para la producción de TGF- (factor de crecimiento tumoral) e hipertrofia, 17 esto último sugerido por Wolf y col.,(1993) en su estudio in vitro en células de línea celular de células de túbulo proximal murinas (MCT), en este estudio se observó que la aplicación de un anticuerpo anti TGF atenúa el efecto hipertrófico mediado por la

aplicación exógena de Ang II al cultivo celular de las células MCT. 17

Con el objetivo de comprobar que la alteración del SRA a nivel del túbulo proximal participa en el desarrollo de la nefropatía diabética, Zimpelmann y col., (2000) evaluaron el efecto de la diabetes temprana en la expresión del ARNm de la renina, el angiotensinógeno y la ECA, así como los niveles de Ang II y del receptor AT1 en el túbulo proximal de ratas tratadas con STZ. Para ello, estos investigadores en su diseño experimental establecieron tres grupos de ratas Sprague-Dawley (todas macho): 1) control (C), 2) ratas con diabetes inducida por STZ y 3) ratas con diabetes inducida por estreptozotocina (STZ) con implantes de insulina (STZ + I); demostrando que las ratas diabéticas por STZ presentaban tendencia al aumento de los niveles plasmáticos de Ang II con respecto a los controles, y que las ratas tratadas con STZ + I presentaban una reducción de los niveles de Ang II hasta los valores controles (Figura 1). 16 De igual forma, en el caso de los niveles renales de Ang II, hubo un aumento significativo en las ratas tratadas con STZ en comparación con las ratas control y las ratas tratadas con STZ + I. En las ratas tratadas con STZ, se produce un incremento significativo del ARNm de la renina con respecto a las ratas controles y las tratadas con insulina (STZ +1), lo cual sugiere que la hiperglicemia puede estimular directamente la expresión de renina en el túbulo proximal y que existe una sobre-expresión selectiva del ARNm de la renina en el túbulo proximal, en la diabetes temprana ocasionada por STZ, que puede ser revertida por terapia con insulina. Además, estos investigadores postularon que la sobre-expresión del ARNm de la renina conduce a un incremento en la síntesis local de Ang II renal y que esta se asocia con una reducción en la expresión del receptor AT1 tubular, lo que puede ocasionar un ascenso en la señalización intracelular, dando lugar a la hipertrofia túbulointersticial, característica de la nefropatía diabética. 16 En consecuencia, se propone que el uso de los antagonistas de los receptores AT1 de la Ang II en nefropatía diabética podría tener un efecto protector. Para la fecha, se ha demostrado que los fármacos que bloquean los receptores AT1 de Ang II, generan un incremento en la síntesis de Ang II en el túbulo proximal y esta Ang II libre activa los receptores AT2 renales, favoreciendo de esta forma la disminución de la presión sanguínea 18 y la inhibición de la fibrosis intersticial renal, 19 efectos deseables en el tratamiento de la nefropatía diabética. Con el interés de conocer el rol del túbulo proximal en la microalbuminuria generada en los estados iniciales de la diabetes, Tojo y col., en el año 2003, evaluaron el efecto del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (quinapril) y el antagonista de receptores de Ang II (ARAI) (candesartán) en la reabsorción de albúmina y expresión del receptor de albúmina megalina (encargado de reabsorber por endocitosis en el túbulo proximal las proteínas de bajo

peso molecular, tal como la albúmina, que son filtradas a través del glomérulo), 20 en el túbulo proximal de las ratas con diabetes inducida por STZ, encontrando que: a) La reabsorción tubular de albúmina es reducida en el túbulo proximal de ratas diabéticas en comparación a los controles, y el tratamiento con quinapril y candesartán restauran la reabsorción de albúmina en esta área, b) La excreción urinaria de albúmina se reduce en forma significativa por el tratamiento con quinapril (IECA) y candesartán (ARA), c) Los IECA y los ARA, restauran la expresión de la megalina y por tanto podrían reducir la microalbuminuria en pacientes con nefropatía diabética, d) La infusión de Ang II, disminuye la expresión de megalina y la reabsorción de albúmina en el túbulo proximal. Estos resultados sugieren que la disminución en la endocitosis de la albúmina en el túbulo proximal, puede deberse a la reducción en la expresión de receptores de albúmina (megalina) en las ratas diabéticas, y que el bloqueo de la síntesis de Ang II o del receptor AT1, mejora la expresión de la megalina y por tanto, el empleo de estos agentes podría restaurar la endocitosis en las ratas diabéticas 21 (Figura 2). Con base en lo anteriormente mencionado, podría sugerirse que la disfunción tubular está involucrada en el mecanismo de microalbuminuria en etapas iniciales de la nefropatía diabética 25 y que los IECA y los ARA podrían presentar un efector protector renal en pacientes diabéticos con esta patología. 22

**Productos finales de glicosilación avanzada (AGE) y daño tubular en nefropatía diabética** Los productos finales de glicosilación avanzada (AGE), tales como: albúmina glicosilada y carboximetil-lisina (CML) han sido implicados en la patogénesis de la nefropatía diabética. 23 Gugliucci y Bendayan (1996), demuestran en ratas, empleando la técnica de inmuno-citoquímica (proteína AOro), que las proteínas con AGE son reabsorbidas por el túbulo proximal en las ratas, sugiriendo que la manipulación renal de AGE es efectuada a través de la captación por las células epiteliales tubulares, donde se lleva a cabo su catabolismo. 24 Si bien, en condiciones fisiológicas, los AGE son captados por el aparato lisosomal de las células tubulares para ser metabolizados; en la diabetes este proceso conduce a hipertrofia celular, debido a la disminución de la degradación de proteínas, que se genera por una actividad proteinasa lisosomal reducida, y una concomitante estimulación de la síntesis de proteínas. 25 Este efecto de hipertrofia celular a nivel tubular parece producirse a través de la unión de los AGE a sus receptores (RAGE) a nivel de las células endoteliales y las epiteliales tubulares, en donde se encuentra sobre-expresado en la nefropatía diabética; tal como es demostrado por Youssef y col., (1999), quienes al evaluar el riñón de ratas con diabetes inducida con STZ, en cuanto a cambios en unión de AGE, a través de técnicas de autoradiografía, observaron que la mayoría de los sitios específicos de

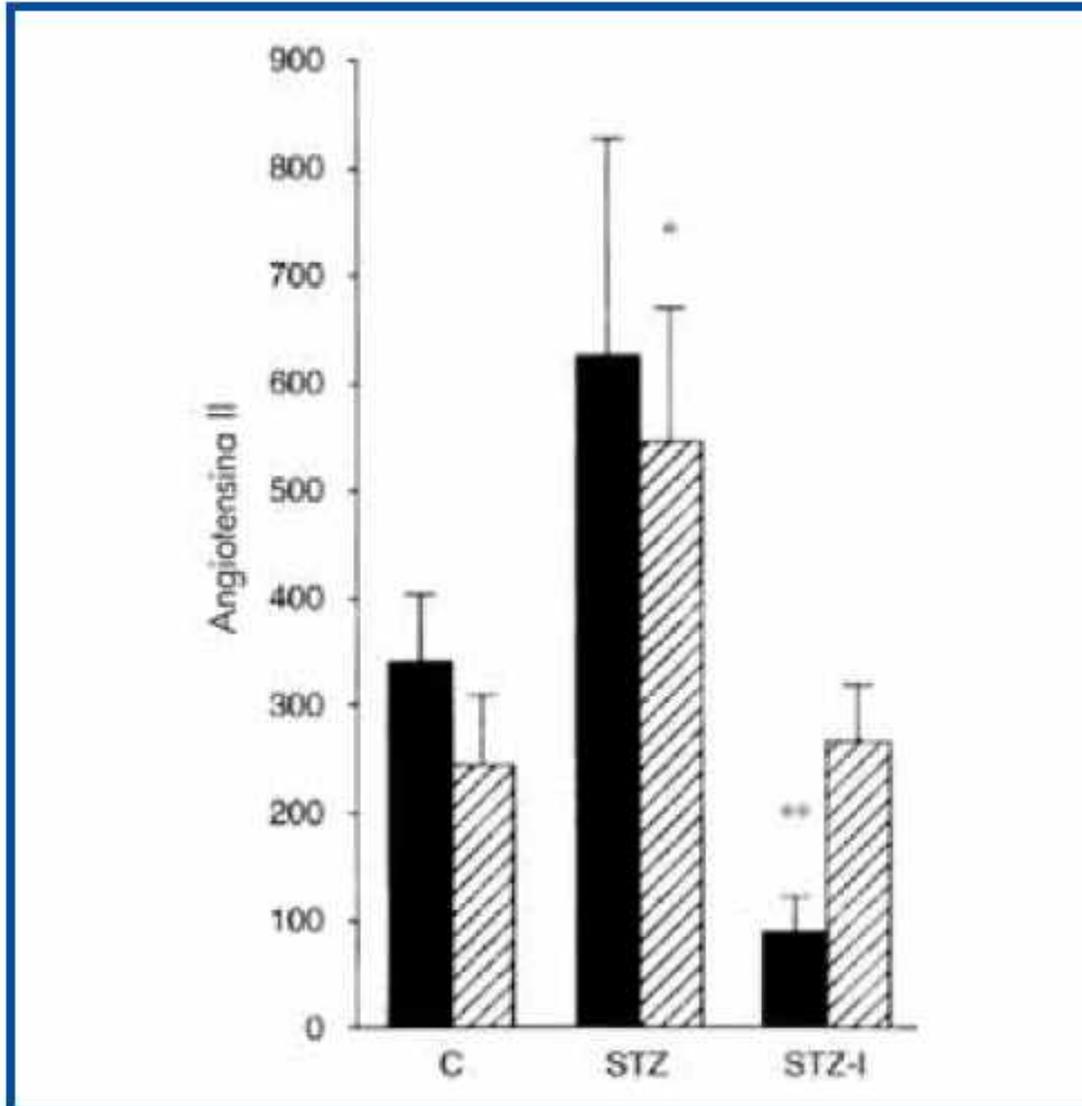
unión a AGE en el riñón diabético se encuentran en el túbulo proximal de la corteza renal, 26 proponiendo entonces que la formación de AGE podría jugar un rol central en el desarrollo de disfunción tubular en nefropatía diabética. En el año 2006 Tang y col., estudiaron el efecto de la albúmina glicosilada (AGE) en el fenotipo proinflamatorio de las células epiteliales del túbulo proximal humanas, en cultivo celular, ellos evaluaron la expresión tubular, por técnicas de PCR e inmunoensayo, de moléculas proinflamatorias, tales como: interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), MCP-1(proteína-1 quimioatrayente de monocitos), ICAM-1(molécula-1 de adhesión) en presencia y ausencia de la rosiglitazona, un agonista del receptor PPAR(receptores activados por proliferadores de peroxisomas) 27 (Figura 3). El motivo por el cual estos investigadores evaluaron el efecto de la rosiglitazona, se debe a que los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (isoformas:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ), además de regular la adipogénesis, el metabolismo lipídico, la sensibilidad a la insulina, la inflamación y la presión sanguínea; parecen jugar un rol importante en el desarrollo de la nefropatía en la diabetes tipo 2. 28 Los hallazgos obtenidos por Tang y col., (2006) sugieren que los AGE, en este caso la albúmina glicosilada, estimulan la expresión tubular de moléculas de adhesión y citoquinas, que juntas participan en la trans migración de células inflamatorias dentro del espacio intersticial durante la nefropatía diabética. La estimulación de la expresión de estas moléculas proinflamatorias, se debe a la activación de diferentes vías: MAPK, STAT-1 y factor nuclear kappa beta (NF- $\kappa$ ); y este fenotipo proinflamatorio, puede ser parcialmente modificado por la acción de la rosiglitazona, a través de la inhibición de la STAT-1, independientemente de la actividad transcripcional del factor NF- $\kappa$  y la señalización de la vía MAPK. Por lo tanto, los agonistas de los receptores PPAR- pueden ser importantes herramientas farmacológicas para el manejo de la tubulopatía diabética. 27 Otros estudios como el de Morcos y col., (2002) evaluaron la activación del NF- $\kappa$ , *in vivo* e *in vitro*, en células epiteliales tubulares al emplear albúmina glicosilada y CML, detectando por medio de inmunohistoquímica fuerte expresión del factor de transcripción NF- $\kappa$  en las células tubulares renales tratadas con estos AGE 25 y demostraron que los AGE median la activación de células tubulares epiteliales proximales, a través de la activación del factor NF- $\kappa$  y el incremento de la IL-6. La liberación de IL-6 es reducida por el inhibidor específico del NF- $\kappa$ , por tanto el aumento en la expresión de IL-6 es dependiente de la activación de RAGE, ya que los anticuerpos contra RAGE y la presencia de receptores truncados (RAGEs) reducen la liberación de IL-6. En base a la información generada por estos investigadores, se puede especular que el incremento en la activación de genes proinflamatorios como el de la IL-6, es dependiente de la

activación del NF- $\kappa$ , y podría tener un rol importante en el daño tubular; tomando en cuenta que dicho factor de transcripción no sólo controla citoquinas, sino también metaloproteinasas como la MMP9, la cual está implicada en el desarrollo de proteinuria en otras patologías, y por ende involucrada en la destrucción de las células tubulares en el curso de la nefropatía diabética. 25 Adiponectina y daño tubular en nefropatía diabética La adiponectina es una proteína derivada del tejido adiposo, que presenta propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas, además de un efecto sensibilizador a la insulina. La disminución del nivel de adiponectina en plasma ha sido implicada en el desarrollo de resistencia a la insulina. No obstante, el estudio clínico de Fujita y col., (2006), realizado en diabéticos tipo 2; demuestra que los niveles en suero y orina de adiponectina se elevan en pacientes con nefropatía diabética manifiesta, aunque no en pacientes con normoalbuminuria o microalbuminuria. 29 Estos investigadores, evaluaron la relación entre adiponectina y daño tubular en la nefropatía diabética, analizando la correlación existente entre los niveles de adiponectina, un marcador de daño tubular (NAG: Nacetilglicosaminidasa) y un marcador de inflamación (MCP-1: proteína-1 quimioatrayente de monocitos) en pacientes diabéticos tipo 2 con normoalbuminuria (NA), microalbuminuria (MA) y nefropatía diabética (ND). Demostrando que los pacientes con nefropatía diabética manifiesta, exhibían niveles elevados de NAG y MCP-1, lo cual evidencia la presencia de daño tubular e inflamación tubulointersticial. Los valores elevados de dichos marcadores de daño tubular e inflamación presentan una correlación positiva con los niveles de adiponectina sérica y urinaria, es decir los niveles de adiponectina en suero se incrementan en proporción al grado de daño tubular e inflamación tubulointersticial (Figura 4). Estos resultados sugieren que el daño tubular renal desencadena el incremento de los niveles de adiponectina circulante, como una respuesta compensadora, con la finalidad de prevenir la progresión de la nefropatía diabética, debido a los efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos que presenta esta molécula. 29

**Conclusiones** Hay importante evidencia que sugiere que el daño tubular es el mayor rasgo en el desarrollo de disfunción renal en la diabetes. Las vías metabólicas dependientes de la glucosa y las hormonas vaso-activas pueden afectar directamente las células tubulares e intersticiales, al conducir a una disfunción renal por mecanismos no glomerulares. En consecuencia, se debe considerar las células tubulares como posibles blancos primarios patológicos en diabetes. 25

# Figura 1

## NIVELES DE ANG II EN PLASMA Y RIÑÓN DE RATAS SPRAGUE DAWLEY



Los niveles de Ang II en plasma (niveles expresados en pmol/L, barra negra) y riñón (niveles expresados en fmol/g, barra a rayas) se incrementan significativamente en ratas STZ y el tratamiento con insulina de las ratas STZ (STZ + I) reduce significativamente dicho incremento. \*P < 0,04 vs. STZ + I, \*\*P < 0,02. C: grupo control, ratas con diabetes inducida por STZ y ratas con diabetes inducida por STZ con implantes de insulina (STZ + I).<sup>16</sup>

## Figura 2

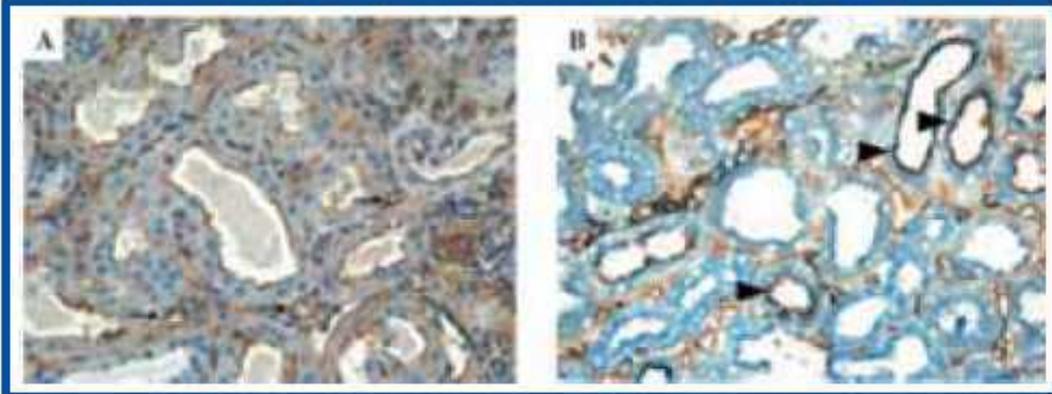
### INMUNOTINCIÓN DE LA ALBÚMINA MARCADA-FITC REABSORBIDA EN TÚBULO PROXIMAL



Se evaluó la endocitosis de la albúmina marcada-FITC vía la megalina en el túbulo proximal de ratas Sprague-Dawley (A) ratas control, (B) DM: ratas diabéticas inducidas por STZ, (C) DM+qui: ratas diabéticas tratadas con quinapril y (D) DM+can: ratas diabéticas tratadas con candesartán (modificado de Tojo y col. 2003).<sup>21</sup> En las ratas controles (A) se observa la albúmina marcada-FITC en el área citoplasmática apical del túbulo proximal, en (B) la albúmina marcada-FITC se localiza débilmente en la membrana apical y está casi ausente en el citoplasma de los túbulos proximales de las ratas diabéticas, mientras que en las ratas diabéticas tratadas con quinapril (C) y candesartán (D) por dos semanas, se observa una restauración de la reabsorción de la albúmina marcada-FITC en el túbulo proximal de las ratas diabéticas.

### Figura 3

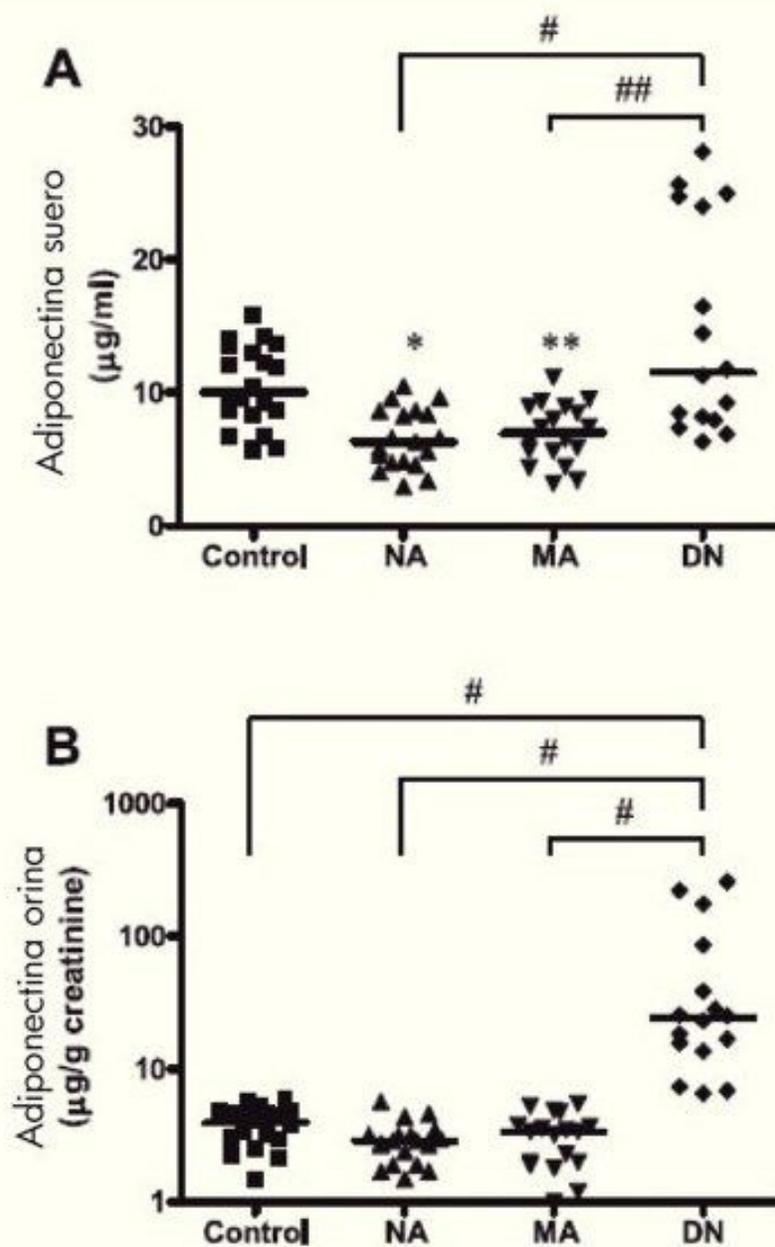
#### TINCIÓN DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA ICAM-1 EN TEJIDO RENAL HUMANO



(A) tinción representativa de pacientes con nefropatía diabética, mostrando tinción intensa para ICAM-1 (azul) en túbulo proximal, principalmente en la membrana apical y en capilares peritubulares (flechas), (B) doble tinción de inmunohistoquímica para AGE (marrón) y ICAM-1 (azul), se muestra colocalización en los túbulos (flechas).<sup>27</sup>

Figura 4

NIVELES DE ADIPONECTINA EN SUERO Y ORINA, EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2



## Referencias

1. Sanzana MG. Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus I: Fisiopatología, Nefropatía diabética. Medwave 2009;10.
2. Tong Z, Yang Z, Patel S et Al. Promoter polymorphism of the erythropoietin gene in severe diabetic eye and kidney complications. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:6998-7003.
3. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. Lancet 1986;2(8519):1300-4.
4. González-Lam uño D, García Fuentes M. Tubulopatías. Pediatr Integral 2005;9:363-378.
5. Rasch R, Nørgaard JO. Renal enlargement: comparative autoradiographic studies of 3H-thymidine uptake in diabetic and uninephrectomized rats. Diabetologia. 1983;25:280-7.
6. Miltényi M, Körner A, Dobos M, Tichy M. Reversible tubular proteinuria associated with hyperglycemic ketoacidosis in type 1 diabetes mellitus. Int J Pediatr Nephrol. 1983;4:247-50.
7. Ditzel J, Brochner-Mortensen J. Tubular reabsorption rates as related to elevated glomerular filtration in diabetic children. Diabetes 1983; 32(suppl 2):28-33.
8. Miltényi M, Korner A, Tulassay T, and Szabó A. Tubular dysfunction in type I diabetes mellitus. Arch of Dis in Childhood 1985;60:929-931.
9. Mogensen CE. Urinary albumin excretion in early and longterm juvenile diabetes. Scand J Clin Lab Invest 1971;28:183-93.
10. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int. 1987;31:673-89.
11. Lapsley M, Flynn FV, Sansom PA.  $\beta$ 2-Glycoprotein-1 (apolipoprotein H) excretion and renal tubular malfunction in diabetic patients without

- clinical proteinuria. *F Clin Pathol* 1993;46:465-469.
12. Gibb DM, Tomlinson PA, Dalton NR, Turner C, Shah V and Barratt TM. Renal tubular proteinuria and microalbuminuria in diabetic patients. *Arch of Dis in Child* 1989;64:129-134.
  13. Tucker BJ, Rasch R, and Roland C. Blantz RC. Glomerular Filtration and Tubular Reabsorption of Albumin in Preproteinuric and Proteinuric Diabetic Rats. *J Clin Invest* 1993;92:686-694.
  14. Villa E, Rabano A, Cazes M, Ruilope LM, Garcia-Robles R: Effects of UP269-6, a new angiotensin II receptor antagonist, and captopril on the progression of rat diabetic nephropathy. *Am J Hypertens* 1997;10:275-281.
  15. Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor- $\beta$  expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994;93:2431-2437.
  16. Zimpelmann J, Kumar D, Levine DZ, Wehbi G, Imig JD, Navar LG, and Burns DK. Early diabetes mellitus stimulates proximal tubule renin mRNA expression in the rat. *Kidney Intern* 2000;58:2320-2330.
  17. Wolf G, Mueller E, Stahl RaK, Ziyadeh FN. Angiotensin II induced hypertrophy of cultured murine proximal tubular cells is mediated by endogenous transforming growth factor- $\beta$ . *J Clin Invest* 1993;92:1366-1372.
  18. Morissey JJ, Klahr S: Effect of AT<sub>2</sub> receptor blockade on the pathogenesis of renal fibrosis. *Am J Physiol* 1999;276:F39-F45.
  19. Siragy HM, Inagami T, Ichiki T, Carey RM: Sustained hypersensitivity to angiotensin II and its mechanism in mice lacking the subtype-2 (AT<sub>2</sub>) angiotensin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6506-6510.
  20. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:256-266.
  21. Tojo A, Onozato ML, Kurihara H, Sakai T, Goto A, Fujita T. Angiotensin II Blockade Restores Albumin Reabsorption in the Proximal Tubules of Diabetic Rats. *Hypertens Res* 2003;26:413-419.
  22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
  23. Brownlee M. Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994;43:836-841.
  24. Gugliucci A, Bendayan M: Renal fate of circulating advanced glycosylated end products (AGE): Evidence for reabsorption and catabolism of AGE-peptides by renal proximal tubular cells. *Diabetologia* 1996;39:149-160.
  25. Morcos M, Sayed AA, Bierhaus A, Yard B, Waldherr R, Merz W, Kloeting I, Schleicher E, Mentz S, Abd el Baki RF, Tritschler H, Kasper M, Schwenger V, Hamann A, Dugi KA, Schmidt AM, Stern D, Ziegler R, Haering HU, Andrassy M, van der Woude F, Nawroth PP. Activation of Tubular Epithelial Cells in Diabetic Nephropathy. *Diabetes* 2002;51:3532-44.
  26. Youssef S, Nguyen DT, Soulis T, Panagiotopoulos S, Jerums G, Cooper ME. Effect of diabetes and aminoguanidine therapy on renal advanced glycation end-product binding. *Kidney Int* 1999;55:907-916.
  27. Tang SC, Leung JC, Chan LY, Tsang AW, Lai KN. Activation of Tubular Epithelial Cells in Diabetic Nephropathy and the Role of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  Agonist. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1633-1643.
  28. Guan Y. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Family and Its Relationship to Renal Complications of the Metabolic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2801-2815.
  29. Fujita H, Morii T, Koshimura J, Ishikawa M, Kato M, Miura T, Sasaki H, Narita T, Ito S, Kakei M. Possible relations between adiponectin and renal tubular injury in diabetic nephropathy. *Endocrine journal* 2006;53(6):745-752.