



CO-001 - EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 AUMENTA LOS NIVELES SÉRICOS Y URINARIOS, Y LA EXPRESIÓN GÉNICA DE KLOTHO, EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

J. Navarro González^a, M. Sánchez Niño^b, A. Martín Olivera^a, C. Ferri^a, A. González Luis^a, N. Pérez Delgado^a, J. Donate Correa^a, B. Fernández Fernández^b, A. Ortiz^b y C. Mora Fernández^a

^aHospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. ^bIIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Resumen

Objetivos: Klotho es una proteína expresada principalmente en las células tubulares renales, existiendo además una forma soluble que puede medirse en sangre y orina. Los niveles adecuados de Klotho se han relacionado con un papel protector a nivel renal. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) se asocian a beneficios renales, siendo el objetivo del presente estudio analizar el efecto de los iSGLT2 sobre la concentración de Klotho soluble, así como sobre los niveles de expresión de proteína y de ARNm del gen *Klotho* en células tubulares renales.

Material y métodos: Cincuenta y siete pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica estadio G2-A2, subsidiarios de intensificación de su tratamiento antidiabético, fueron incluidos en el estudio. Según la práctica clínica habitual seguida por sus médicos, 45 pacientes recibieron tratamiento con iSGLT2 (Grupo iSGLT2: canagliflozina, N = 15; dapagliflozina, N = 15; empagliflozina, N = 15) y 12 con inhibidores DPP4 (grupo control). Los niveles séricos y urinarios de Klotho y del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) fueron medidos por ELISA, mientras que los niveles de proteína y de expresión génica de Klotho fueron estudiados *in vitro* en células tubulares renales.

Resultados: Los niveles basales de Klotho sérico y urinario fueron similares en ambos grupos. La concentración urinaria de Klotho se correlacionó inversamente con la albuminuria ($r = -0,45$, $p < 0,001$) y el TNFα urinario ($r = -0,40$, $p < 0,01$). Al final del estudio, el descenso de HbA_{1c} fue similar en ambos grupos; sin embargo, solo el grupo iSGLT2 presentó una reducción ($p < 0,01$) de la excreción urinaria de albúmina y TNFα. Los niveles de Klotho en suero y orina aumentaron solo en los pacientes tratados con iSGLT2: respectivamente, un 5,2% y un 38,9% vs. niveles basales ($p < 0,001$ vs. basal y $p < 0,01$ vs. grupo control). No hubo diferencias entre los diferentes iSGLT2. Los cambios en la albuminuria ($\beta = -0,35$, $p < 0,01$) y en la excreción urinaria de TNFα ($\beta = -0,57$, $p < 0,001$) se asociaron de forma independiente con el aumento de Klotho urinario, mientras que la variación de albuminuria se asoció con el cambio de Klotho sérico ($\beta = -0,39$, $p < 0,05$). El cultivo de células tubulares renales con altas concentraciones de glucosa, con albúmina o con la citoquina inflamatoria TWEAK resultó en una represión de Klotho, tanto en la expresión de ARNm como de

proteína, un efecto que fue totalmente abolido por la adición de iSGLT2 al cultivo.

Conclusiones: El tratamiento con iSGLT2 tiene efectos antialbuminúricos y anti-inflamatorios, lo cual se asocia con un incremento significativo en las concentraciones de Klotho soluble en sangre y orina. El estudio *in vitro* demuestra que los iSGLT2 previenen el descenso de Klotho inducido por estímulos nocivos (alta glucosa, albúmina, inflamación) en células tubulares renales, tanto a nivel de ARNm como de proteína.