

Revisión

Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo

Aleix Cases*

Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de febrero de 2022

Aceptado el 23 de julio de 2022

Palabras clave:

Diabetes mellitus tipo 2

Enfermedad renal diabética

Cardioprotección

Nefroprotección

Agonistas del receptor del péptido

similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)

Semaglutida oral

R E S U M E N

La enfermedad renal diabética, frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se asocia con un marcado incremento de la morbimortalidad, especialmente cardiovascular, y de progresión a enfermedad renal crónica terminal. Hasta la fecha la reducción del riesgo cardiovascular y renal en esta población se ha basado en el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y en el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina. Mas recientemente los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han demostrado ofrecer protección cardiovascular y renal, pero el riesgo residual sigue siendo alto y su eficacia antihiperglucemiante es limitada en ERC moderada-severa.

Por ello se precisan fármacos con un potente efecto antihiperglucemiante, independiente del filtrado glomerular, con bajo riesgo de hipoglicemia, que reduzcan el peso en pacientes con sobrepeso/obesidad y que proporcionen una protección cardiovascular y renal, como los agonistas del receptor de GLP-1. Sin embargo, estos fármacos precisan de su administración subcutánea, lo que puede limitar su uso temprano. La reciente disponibilidad de semaglutida oral puede ayudar a la introducción precoz de esta familia con beneficios cardiovasculares y renales probados y excelente perfil de seguridad. En esta revisión se describe la familia y sus efectos cardiovasculares y renales.

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists in the management of the patient with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: An approach for the nephrologist

A B S T R A C T

Diabetic kidney disease, a common complication in patients with type 2 diabetes mellitus, is associated with a markedly increased morbidity and mortality, especially of cardiovascular origin, and faster progression to end-stage renal disease. To date, reducing cardiovascular and renal risk in this population was based on strict control of cardiovascular risk factors and

Keywords:

Type 2 diabetes mellitus

Diabetic kidney disease

Cardioprotection

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acases@ub.edu

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.07.008>

0211-6995/© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nephroprotection
Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)
receptor agonists
Oral semaglutide

the renin-angiotensin system blockade. More recently, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors have demonstrated to offer cardiovascular and renal protection, but the residual risk remains high and their antihyperglycemic efficacy is limited in moderate-severe CKD. Therefore, drugs with a potent antihyperglycemic effect, independent of the glomerular filtration rate, with a low risk of hypoglycemia, that reduce weight in overweight/obese patients and that provide cardiovascular and renal protection, such as GLP-1 receptor agonists, are needed. However, these drugs require subcutaneous administration, which may limit their early use. The recent availability of oral semaglutide may facilitate the early introduction of this family with proven cardiovascular and renal benefits and excellent safety profile. In this review the family is analyzed as well as their cardiovascular and renal effects.

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) afecta al 13,8% de la población española¹ y su prevalencia se espera que aumente en el futuro². La presencia de DM2 aumenta significativamente el riesgo de episodios cardiovasculares, enfermedad renal crónica (ERC) y muerte prematura^{3,4}, por lo que su creciente prevalencia previsiblemente aumentará la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares⁵. Hasta la última década el control glucémico, de la presión arterial, o de la dislipidemia y el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina (iSRA) han sido las únicas estrategias para reducir el riesgo cardiovascular y renal en esta población. Aunque el control glucémico estricto tiene efectos beneficiosos sobre las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía o neuropatía), no parece reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, y se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia en DM2^{3,6}. Los fármacos antihiperoglucemiantes disponibles hasta hace poco mejoraban el control glucémico, pero sin beneficios sobre el riesgo cardiovascular y/o renal. Asimismo, algunos se asociaban con potenciales efectos indeseables, como el riesgo de insuficiencia cardíaca o de fracturas (complicaciones especialmente prevalentes *per se* en pacientes con ERC), como las tiazolidindionas, o el aumento de peso o riesgo de hipoglucemia con sulfonilureas e insulina. Por otro lado, el efecto antihiperoglucemiante de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) disminuye a medida que lo hace el filtrado glomerular (FG), con $FGe < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ especialmente⁷⁻⁹.

La ERC afecta a un 20-40% de la población con diabetes¹⁰. En España su prevalencia actual oscila entre el 28-33%^{11,12}, y es un reconocido factor de riesgo cardiovascular y de mortalidad en esta población¹³⁻¹⁵. Además, en pacientes con DM2 y ERC avanzada existen limitaciones en la prescripción de determinados fármacos antihiperoglucemiantes (p. ej. metformina o sulfonilureas) y el riesgo de hipoglucemia con el tratamiento antihiperoglucemiante está aumentado¹⁶, complicación que se asocia con un mayor riesgo cardiovascular¹⁷ y dificulta la consecución de los objetivos de control glucémico.

El tratamiento intensivo y multifactorial de los factores de riesgo reduce el desarrollo/progresión de la enfermedad renal¹⁸, por lo que las guías insisten en un manejo integral

del paciente con diabetes (control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular, uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina, así como cambios en el estilo de vida, incluyendo el cese del tabaquismo o la pérdida de peso en personas con sobrepeso/obesidad, entre otros)¹⁹. Sin embargo, el riesgo residual renal sigue siendo muy alto en pacientes óptimamente tratados²⁰. Mas recientemente, los iSGLT2 han demostrado reducir el riesgo de episodios cardiovasculares y renales, pero aun así el riesgo residual de progresión de la enfermedad renal persiste elevado^{21,22}. Por otro lado, aunque las tasas de otras complicaciones relacionadas con la diabetes (como el infarto de miocardio, el ictus, las amputaciones de extremidades inferiores o la mortalidad) han disminuído significativamente en las últimas décadas, no ocurre lo mismo con la ERC que precisa tratamiento sustitutivo renal atribuida a enfermedad renal diabética (ERD)²³, por lo que se precisan nuevos tratamientos que mejoren el control glucémico independientemente del FG, con bajo riesgo de hipoglucemia y que reduzcan el riesgo cardiovascular y renal en esta población.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) son una familia de fármacos antihiperoglucemiantes que han demostrado una reducción potente de la HbA1c, con bajo riesgo de hipoglucemia, que reducen el peso y con beneficios cardiovasculares y renales demostrados²⁴. En esta revisión se describe la familia, sus beneficios cardiovasculares y renales, así como su potencial clínico en pacientes con ERD, especialmente con la nueva formulación de semaglutida oral, ya disponible en el mercado.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Efecto incretínico y efectos sistémicos del péptido similar al glucagón tipo 1 y sus agonistas

El efecto incretínico se refiere al fenómeno por el cual la respuesta secretora de insulina a la administración oral de glucosa es 2-3 veces superior respecto a la misma dosis de glucosa administrada por vía intravenosa²⁵. Ello se debe a las hormonas incretínicas, como el GLP-1 o el polipéptido insulínico dependiente de glucosa, que estimulan la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos. El GLP-1 es un péptido secretado por células enteroendocrinas tipo L

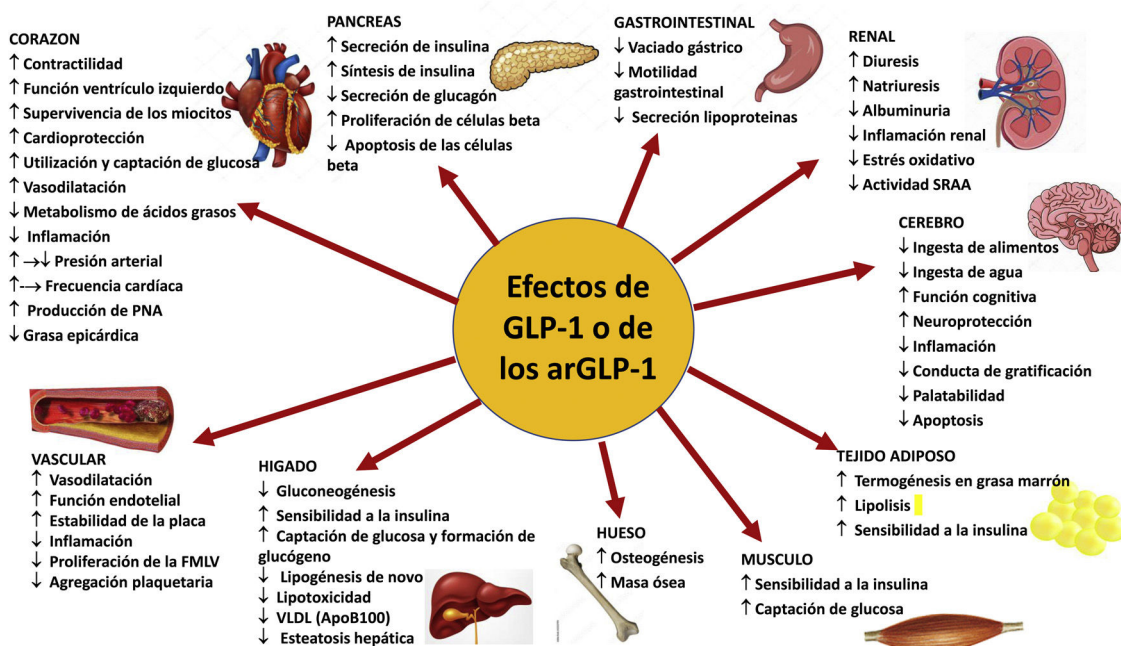


Figura 1 – arGLP-1: agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1; FMLV: fibra muscular lisa vascular; PNA: péptido natriurético auricular; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. Modificado de Müller et al.²⁹.

en el íleon y el colon, en respuesta a diferentes nutrientes, principalmente glucosa y lípidos, mientras que el polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa es producido por las células K presentes en el duodeno y la primera porción del yeyuno. El GLP-1, actuando sobre su receptor, tiene acciones fisiológicas sobre múltiples órganos diana: aumenta la secreción de insulina estimulada por glucosa en las células beta pancreáticas, reduce la secreción de glucagón por las células α , mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la ingesta de alimentos²⁶. En modelos celulares y murinos el GLP-1 promueve la neogénesis de células β e inhibe su apoptosis²⁷. La secreción de insulina inducida por el GLP-1 es dependiente de la glucemia, por lo que no induce hipoglucemia (fig. 1). En pacientes con DM2 la respuesta incretínica está disminuida, pero el efecto insulino-trópico de GLP-1 está conservado²⁸. En condiciones normales el GLP-1 tiene una vida media corta (~2 min), pues es rápidamente degradado por la dipeptidil-peptidasa 4, por lo que se han desarrollado análogos del GLP-1 resistentes a esta enzima para el tratamiento de la DM2²⁹.

El receptor de GLP-1 (rGLP-1) pertenece a la familia B de receptores acoplados a la proteína G y se expresan en el páncreas, el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso central (SNC), los riñones, los pulmones o el corazón. También se expresan en otros tejidos, como los vasos sanguíneos o el tejido adiposo^{29,30}, aunque su localización en diferentes tejidos y órganos arroja resultados discrepantes³¹.

El GLP-1 o sus agonistas enlentecen el vaciado gástrico. También actúan sobre el SNC promoviendo la saciedad, reduciendo la ingesta de alimentos y favoreciendo la pérdida de peso^{27,29}. Los agonistas del rGLP-1(arGLP-1) también han demostrado efectos neuroprotectores, antiapoptóticos, reducen el estrés oxidativo y la inflamación y mejoran la función cognitiva y de memoria (fig. 1)^{29,32}.

Con respecto al sistema vascular la activación del rGLP-1 induce descensos modestos de la presión arterial^{33,34}, tiene un efecto vasodilatador, mejora la rigidez arterial y previene la formación de la placa aterosclerótica —y tiene efectos estabilizadores de la misma— a través de sus efectos antiinflamatorios y antiapoptóticos demostrados en modelos animales^{29,32,35–38}. A pesar de las controversias sobre la expresión del rGLP-1 en el músculo liso vascular y las células endoteliales, los estudios han demostrado que los arGLP-1 tienen efectos antiproliferativos sobre estas células³⁹, reducen el estrés oxidativo, mejoran la función endotelial y aumentan la producción de óxido nítrico en modelos experimentales^{35,40}.

En el corazón producen aumentos discretos de la frecuencia cardíaca (2-4 ppm), aunque ello no parece asociarse con un incremento de arritmias o de episodios cardiovasculares. Aumentan la captación y utilización de glucosa y mejoran el metabolismo cardíaco, así como la función del ventrículo izquierdo^{36,41}, aumentan la liberación de péptido natriurético auricular; tienen efectos antiinflamatorios, anti-isquémicos y antifibróticos e inhiben la apoptosis de los miocardiocitos^{29,32,42}. Más recientemente se ha descrito que también reducen la grasa epicárdica⁴³. Asimismo, inhiben la agregación plaquetaria y la trombosis⁴⁴.

En los pulmones la activación del rGLP-1 confería protección frente a la lesión pulmonar aguda inducida por lipopolisacáridos⁴⁵.

En el tejido adiposo favorecen la diferenciación de los adipocitos, disminuyen el depósito de lípidos en la grasa blanca y facilitan su conversión en grasa marrón, así como la termogénesis y el consumo energético^{29,32,46–48}; en el intestino reducen la lipidemia posprandial y la secreción de quilomicrones^{48,49}. En los músculos mejoran la sensibilidad a la insulina y aumentan la captación de glucosa²⁹.

La expresión renal de los rGLP-1 no se ha caracterizado completamente debido a la insuficiente especificidad y sensibilidad de los anticuerpos utilizados, aunque se han detectado de manera variable en células endoteliales, macrófagos, células yuxtglomerulares y túbulo proximal en varios modelos animales y tejido humano³¹. La infusión de GLP-1 aumenta la natriuresis al reducir la reabsorción tubular de sodio y reduce la hiperfiltración en los sujetos obesos⁵⁰. El tratamiento crónico con arGLP-1 en pacientes con DM2 no ha mostrado efectos sobre el FG medido y el flujo plasmático renal efectivo en ayunas o estado posprandial, pero mantiene su efecto natriurético⁵¹. El GLP-1 y sus agonistas inducen natriuresis por inhibición del intercambiador Na⁺/H⁺ tipo 3 en el túbulo proximal, aunque no pueden excluirse interacciones con el sistema renina, insulina, o glucagón⁵²⁻⁵⁴, pues reducen los niveles circulantes de componentes del SRA^{51,53-55} (fig. 1).

Efectos metabólicos de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Los arGLP-1 muestran un potente efecto antihiper glucemiantes con descensos entre 0,5% y 1,3% de la HbA1c, que es mayor con aquellos de vida media larga⁵⁶ con bajo riesgo de hipoglucemia, como han demostrado los estudios de seguridad cardiovascular, donde no hubo diferencias en las tasas de hipoglucemia frente a placebo, salvo cuando se asociaban con sulfonilureas o insulina⁵⁷⁻⁶⁴. El bajo riesgo de hipoglucemia se ha observado incluso en pacientes con ERD⁶⁵⁻⁶⁷, más susceptibles de presentar esta complicación¹⁶.

Es importante destacar también la pérdida de peso y del perímetro de cintura con los arGLP-1, como consecuencia principalmente de una reducción de la grasa corporal y no de la masa magra, la cual se mantiene durante el seguimiento a largo plazo⁶⁸. Esta pérdida ponderal se atribuye al enlentecimiento del vaciado gástrico, que incrementa la saciedad, al aumento del gasto energético en reposo y a sus efectos directos sobre los centros de control del apetito y la saciedad en el SNC²⁹.

La obesidad y el sobrepeso, frecuentes en los pacientes con DM2, son un factor de desarrollo/progresión de ERC por efectos tanto directos como indirectos⁶⁹. Aunque los mecanismos de la asociación entre obesidad y ERC no están claros se ha sugerido la hipertensión, la hiperfiltración glomerular, la hiperglucemia, la lipotoxicidad, la inflamación o el papel del tejido adiposo y sus adipocinas⁷⁰. La reducción ponderal mediante cirugía bariátrica, tratamiento farmacológico o dieta se han asociado con un efecto nefroprotector⁷¹⁻⁷³, por lo que la reducción ponderal es un objetivo fundamental en la nefroprotección de los pacientes con ERD.

La esteatosis hepática está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus o el síndrome metabólico, y se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular y renal⁷⁴. La esteatosis hepática se ha asociado con enfermedad renal prevalente e incidente, y la presencia de un FG disminuido o de albuminuria se han asociado con la presencia de esteatohepatitis no alcohólica o la severidad de la fibrosis, mientras que la mejoría en la histología hepática se asocia con una mejora de la ERC⁷⁵. Los arGLP1 mejoran los niveles de insulina, regulan la autofagia, inhiben la neogluco génesis hepática, reducen el contenido de grasa

hepática, los niveles de enzimas hepáticas plasmáticas y se han descrito mejoras histológicas hepáticas con liraglutida y semaglutida^{49,76}. Asimismo, la grasa epicárdica y perirrenal se asocian con un incremento del riesgo cardiorenal⁷⁷, por lo que la reducción de la grasa ectópica⁴³ que han demostrado los arGLP-1 podría ser beneficiosa en la ERD.

Finalmente, los arGLP-1 han demostrado mejorar el perfil lipídico pre y posprandial, con una reducción de los niveles de ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol LDL, así como de la fracción de LDL pequeñas y densas y una disminución del incremento de triglicéridos y apo-B48 posprandiales⁷⁸⁻⁸². Asimismo, se ha descrito que disminuyen los marcadores de inflamación, del inhibidor del activador plasminógeno tipo 1 y de leptina y aumentan los niveles de adiponectina^{47,78}.

Respecto a los efectos adversos de esta familia los más importantes son de tipo gastrointestinal, especialmente náuseas y vómitos de intensidad leve-moderada, y que disminuyen con el tiempo.

Todo ello se traduce en una mejoría del control glucémico y de la dislipidemia, una reducción de la presión arterial y del peso, de los depósitos ectópicos de grasa visceral, así como de la inflamación y de la coagulación, lo que podría traducirse en una mayor protección cardiovascularrenal con estos fármacos.

Aspectos diferenciales clave de la familia de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Existen varios arGLP-1 aprobados o en estudio para su uso en DM2: exenatida (exenatida y exenatida LAR o semanal), liraglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, albiglutida (retirada del mercado) y efpeglenatida (en desarrollo clínico). Casi todos se administran por vía subcutánea, aunque actualmente está disponible en España la semaglutida oral (véase más adelante). Estos fármacos se dividen en: incretinmiméticos, derivados de exendina-4 (péptido obtenido de la saliva del monstruo de Gila [*Heloderma suspectum*]); o análogos del GLP-1 humano, con cambios en la secuencia de aminoácidos que los hacen resistentes a la dipeptidilpeptidasa 4. Estos últimos presentan mayor homología estructural con el GLP-1 humano y tienen menor riesgo de inmunogenicidad que los incretinmiméticos. Los arGLP-1 presentan otras diferencias en sus propiedades biológicas clínicamente relevantes (vida media, intervalo de dosificación y peso molecular).

Los agentes de vida media corta (exenatida 2 veces al día o lixisenatida) inducen picos con aumentos transitorios de los niveles plasmáticos del arGLP-1, produciendo una activación intermitente del receptor y tienen un potente efecto sobre el vaciado gástrico y la glucemia posprandial al reducir la tasa de entrada de glucosa al duodeno.

Los de vida media larga (exenatida semanal, efpeglenatida, liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida) producen una activación sostenida del rGLP1, lo que resulta en una mayor reducción de la HbA1c, de la glucemia basal y del peso y tendrían menores efectos secundarios gastrointestinales; no tienen un efecto importante sobre el vaciado gástrico debido a un fenómeno de taquifilaxis, y presentan un efecto modesto sobre la glucemia posprandial^{24,78}.

Los de peso molecular pequeño (exenatida, lixisenatida, liraglutida y semaglutida) pueden penetrar mejor la barrera

hematoencefálica que los de alto peso molecular (dulaglutida, albiglutida y efpeglenatida) y podrían generar efectos diferenciales sobre las vías de señalización del apetito a nivel central y la pérdida de peso^{24,33,83}.

Los análogos de exendina 4 se eliminan por vía renal, por lo que no se aconseja su uso en pacientes con ERC avanzada (FGe < 30 ml/min/1,73 m²), mientras los análogos de GLP-1 tienen otras vías de eliminación y pueden prescribirse hasta ERC estadio 4 (FGe > 15 ml/min/1,73 m²)⁷⁸.

Todo ello hace que existan diferencias entre ellos en cuanto a su potencia en reducción de HbA1c, glucemia basal o la reducción ponderal, entre otros factores, que deben considerarse al elegir fármacos de esta familia^{78,83,84}.

Protección cardiovascular de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Diversos ensayos clínicos aleatorizados han analizado la seguridad cardiovascular (CVOT) de los arGLP1 frente al tratamiento estándar. Todos analizaron el compuesto de 3 episodios adversos cardiovasculares mayores (MACE), que incluía muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal, excepto el estudio con lixisenatida que consideró el MACE de 4 puntos, que incluía además hospitalización por insuficiencia cardíaca (tabla 1)⁵⁷⁻⁶⁴.

Aunque todos los estudios con arGLP-1 han demostrado su seguridad cardiovascular (no inferioridad vs. placebo), la mayoría de ellos (liraglutida, semaglutida SC, dulaglutida, albiglutida y efpeglenatida) han demostrado además una reducción de los MACE respecto a placebo, mientras exenatida semanal o semaglutida oral mostraron una tendencia a reducir los MACE. En el estudio LEADER con liraglutida, en pacientes con ERC estadio ≥ 3 , este beneficio cardiovascular resultó ser mayor⁵⁸. Aunque los estudios de seguridad cardiovascular no tenían poder para detectar diferencias en los componentes individuales del MACE, se vieron algunas diferencias entre los estudios en estos componentes individuales; así liraglutida y semaglutida oral redujeron significativamente la muerte cardiovascular, semaglutida subcutánea y dulaglutida redujeron significativamente el ictus no mortal, albiglutida redujo el riesgo de infarto de miocardio no mortal y efpeglenatida redujo la incidencia de insuficiencia cardíaca, mientras exenatida semanal o lixisenatida no mostraron beneficio significativo sobre ningún componente del MACE.

Sin embargo, es difícil discernir si estas diferencias entre estudios obedecen a diferencias reales entre las moléculas en cuanto a sus efectos cardiovasculares. Las potenciales explicaciones incluyen diferencias en el tipo de pacientes incluidos, la adherencia al tratamiento del estudio, el tamaño muestral, la duración de la exposición al fármaco y la activación del receptor GLP1 con una mayor reducción de HbA1c con análogos basados en GLP1 humano de acción más prolongada que con algunos análogos de exendina 4 de acción corta. Los recientes resultados del ensayo AMPLITUDE-O con efpeglenatida⁶⁴ sugieren que los beneficios cardiovasculares de esta familia no son exclusivos de los análogos de GLP-1 humano. Asimismo, el beneficio cardiovascular de efpeglenatida fue independiente del FG o del uso concomitante de iSGLT-2, lo que sugiere su

efecto aditivo e independiente con estos últimos⁸⁵, como se ha visto también en el estudio EXSCEL⁸⁶.

Un reciente metaanálisis de los 8 ensayos clínicos de seguridad cardiovascular publicados, y que incluyó un total de 60.080 pacientes, concluyó que, en general, los arGLP-1 reducen los MACE en un 14% (HR 0,86; IC 95%: 0,80-0,93, $p < 0,0001$), sin diferencias significativas respecto a la homología estructural con el GLP-1 humano, riesgo de episodios cardiovasculares (basado en el riesgo de MACE en el grupo placebo como bajo, medio o alto), presencia o no de enfermedad cardiovascular, HbA1c basal, índice de masa corporal, duración del seguimiento, intervalo de administración (diario o semanal) o función renal. Analizando los componentes individuales del MACE, el uso de arGLP-1 redujo el riesgo de muerte cardiovascular (HR 0,87, IC 95%: 0,80-0,94; $p = 0,0010$), infarto de miocardio mortal y no mortal (HR 0,90, IC 95%: 0,83-0,98; $p = 0,020$) e ictus mortal o no mortal (HR 0,83, IC 95%: 0,76-0,92; $p = 0,0002$). Los arGLP-1 también redujeron la mortalidad total (HR 0,88; IC 95%: 0,82-0,94; $p = 0,0001$) y el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (HR 0,89; IC 95%: 0,82-0,98, $p = 0,013$), todo ello sin aumentar el riesgo de hipoglucemia grave, de problemas pancreáticos o de retinopatía⁸⁷. Un reciente análisis *post hoc* de los CVOT con semaglutida ha objetivado una ganancia de tiempo libre de enfermedad cardiovascular de 1,7 años en aquellos pacientes con ERC vs. 0,2 años en pacientes diabéticos con factores de riesgo cardiovascular únicamente, sugiriendo un beneficio adicional de semaglutida en esta población de alto riesgo cardiovascular⁸⁸.

Los mecanismos implicados en los beneficios cardiovasculares de esta familia son varios. Un estudio de metarregresión sugirió una relación lineal entre la reducción de la HbA1c y el riesgo de MACE con los arGLP-1⁸⁹. Los análisis de mediación publicados también indican que el beneficio cardiovascular podría estar mediado en parte por los efectos sobre la HbA1c, presión arterial o reducción del cociente albúmina-creatinina^{90,91} (véase más adelante), así como por su efecto sobre el perfil lipídico⁸¹. Sin embargo, en los análisis de subgrupos de los estudios de seguridad cardiovascular la HbA1c basal, el peso, la enfermedad cardiovascular previa o la función renal no predecían los efectos beneficiosos sobre los MACE de estos fármacos⁸⁷, por lo que se ha sugerido que otros mecanismos, como los efectos antiinflamatorios, antifibróticos, antiaterogénicos, vasodilatadores o de mejora de la función endotelial, previamente mencionados, influyen en el beneficio cardiovascular de estos fármacos^{29,78} (fig. 1).

Protección renal con los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

En los CVOT de los arGLP1 los resultados renales se preespecificaron como resultados secundarios clave en 4 estudios con liraglutida, semaglutida subcutánea, dulaglutida y efpeglenatida^{58,59,63,64}, o se recogieron como parámetros de seguridad en otros estudios⁶⁰. En general, la prevalencia de ERC estadio ≥ 3 en estos estudios fue baja (20-30%) (tabla 1).

En aquellos que evaluaron prospectivamente los objetivos renales como criterios de valoración secundarios clave, se analizó un episodio compuesto renal que incluyó desarrollo de macroalbuminuria, ERC terminal o necesidad de tratamiento

Tabla 1 – Ensayos clínicos de seguridad cardiovascular con arGLP1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Fármaco/estudio	Tamaño muestral/seguimiento	Tipo de paciente	Comparador	Episodios	HR (IC 95%)
Liraglutida/LEADER ⁵⁸	9.340/3,8 años	72,4% con enfermedad CV establecida ERC ≥ 3, 24,7%	Placebo	MACE 3P	0,87 (0,78-0,97)
				Mortalidad total	0,85 (0,74-0,97)
				Muerte CV	0,78 (0,66-0,93)
				IM	0,86 (0,73-1,00)
				Ictus	0,86 (0,71-1,06)
				HIC	0,87 (0,73-1,05)
Semaglutida SC/SUSTAIN 6 ⁵⁹	3.297/2,1 años	72,2% con enfermedad CV establecida ERC ≥ 3, 24,1%	Placebo	MACE 3P	0,74 (0,58-0,95)
				Mortalidad total	1,05 (0,74-1,50)
				Muerte CV	0,98 (0,65-1,48)
				IM no fatal	0,74 (0,51-1,08)
				Ictus no fatal	0,61 (0,38-0,99)
				HIC	1,11 (0,77-1,61)
Lixisenatida/ELIXA ⁵⁷	6.068/2,1 años	Síndrome coronario agudo reciente ERC ≥ 3, 23,2%	Placebo	MACE 4P	1,02 (0,89-1,17)
				Mortalidad total	0,94 (0,78-1,13)
				Muerte CV	0,98 (0,78-1,22)
				IM	1,03 (0,87-1,22)
				Ictus	1,12 (0,79-1,58)
				HIC	0,96 (0,75-1,23)
Exenatida SR/EXSCEL ⁶⁰	14.752/3,2 años	73,1% con enfermedad CV ERC ≥ 3, 21,7%	Placebo	MACE 3P	0,91 (0,83-1,00)
				Mortalidad total	0,86 (0,77-0,97)
				Muerte CV	0,88 (0,76-1,02)
				IM	0,97 (0,85-1,10)
				Ictus	0,85 (0,70-1,03)
				HIC	0,94 (0,78-1,13)
Albiglutida/HARMONY outcomes ⁶¹	9463/1,6 años	Enfermedad CV establecida (100%) ERC ≥ 3 23,5%	Placebo	MACE 3P	0,78 (0,68-0,90)
				Mortalidad total	0,95 (0,79-1,16)
				Muerte CV	0,93 (0,73-1,19)
				IM	0,75 (0,61-0,90)
				Ictus	0,86 (0,66-1,14)
				HIC y muerte CV	0,85 (0,70-1,04)
Semaglutida oral/PIIONEER 6 ⁶²	3183/15,9 meses	Enfermedad CV 84,7% ERC ≥ 3, 26,9%	Placebo	MACE 3P	0,79 (0,57-1,11)
				Mortalidad total	0,51 (0,31-0,84)
				Muerte CV	0,49 (0,27-0,92)
				IM no fatal	1,18 (0,73-1,90)
				Ictus no fatal	0,74 (0,35-1,57)
				HIC	0,86 (0,48-1,55)
Dulaglutida/REWIND ⁶³	9.901/5,4 años	31,5% con enfermedad CV establecida ERC ≥ 3, 22,2%	Placebo	MACE 3P	0,88 (0,79-0,99)
				Mortalidad total	0,90 (0,80-1,01)
				Muerte CV	0,91 (0,78-1,06)
				IM	0,96 (0,79-1,15)
				Ictus	0,76 (0,62-0,94)
				HIC	0,93 (0,77-1,12)
Efpeglenatida/AMPLITUDE-O ⁶⁴	4.076/1,81 años	89,6% con enfermedad CV establecida ERC ≥ 3, 31,6%	Placebo	MACE 3P	0,73 (0,58-0,92)
				Mortalidad total	0,78 (0,58-1,06)
				Muerte CV	0,72 (0,50-1,03)
				IM	0,75 (0,54-1,05)
				Ictus	0,74 (0,47-1,17)
				HIC	0,61 (0,38-0,98)

CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica estadio ≥ 3 (FGe < 60 ml/min/1,73 m²); HIC: hospitalización por insuficiencia CARDIACA; IM: infarto de miocardio; MACE 3P: episodio compuesto cardiovascular de 3 puntos; MACE 4P: episodio compuesto cardiovascular de 4 puntos, incluyendo además hospitalización por angina inestable.

sustitutivo renal o reducción significativa de la función renal respecto a la basal, que incluía un FGe < 45 ml/min/1,73 m² y una duplicación de la creatinina sérica^{58,59} o una disminución del FGe ≥ 30%⁶³ o ≥ 40%⁶⁴. El objetivo renal combinado se redujo aproximadamente entre un 15% y un 35% con liraglutida, semaglutida SC, dulaglutida o efpeglenatida comparado con placebo, básicamente a expensas de la reducción del riesgo de desarrollar macroalbuminuria, sin alcanzar significación estadística para los demás componentes (tabla 2). Sin

embargo, en un análisis de sensibilidad del estudio REWIND con dulaglutida, la reducción del riesgo relativo para una disminución del FGe del 40% o 50% fue del 30% y 44%, ambos significativos, en el grupo de dulaglutida comparado con placebo, respectivamente⁹². Este menor riesgo de desarrollar macroalbuminuria se confirmó también en un análisis exploratorio del estudio ELIXA (lixisenatida)⁹³. En el estudio EXSCEL (exenatida LAR) se analizaron los episodios renales como episodios microvasculares adicionales, y no se observaron

Tabla 2 – Resultados renales con arGLP1 en los ensayos clínicos

Agente	Ensayo	Episodios renales
Liraglutida ^{58,100}	LEADER	Resultado renal secundario: reducción del evento renal combinado de macroalbuminuria persistente de nueva aparición, duplicación persistente de la creatinina sérica, insuficiencia renal terminal o muerte renal en el grupo de liraglutida (HR 0,78; IC 95%: 0,67-0,92; p = 0,003) Disminución del FGe a los 36 meses fue 2% menor con liraglutida vs. placebo (1,02; IC 95%: 1,00-1,03; p = 0,01) CAC a los 36 meses un 17% menor con liraglutida vs. placebo (0,83; IC 95%: 0,79-0,88; p < 0,001)
Semaglutida SC ⁵⁹	SUSTAIN-6	Resultado renal secundario: reducción del evento renal combinado de macroalbuminuria persistente de nueva aparición, duplicación persistente de la creatinina sérica, insuficiencia renal terminal o muerte renal en el grupo semaglutida vs. placebo (HR 0,64; IC 95%: 0,46-0,88; p = 0,005)
Dulaglutida ^{63,92}	REWIND	Resultado renal secundario: macroalbuminuria de nueva aparición, disminución sostenida del FGe \geq 30% desde el inicio o tratamiento sustitutivo renal crónico en el grupo de dulaglutida vs. placebo (HR 0,85; IC 95%: 0,77-0,93, p = 0,0004) Nueva macroalbuminuria (HR 0,77, IC 95%: 0,68-0,87; p < 0,0001) Disminución sostenida del FGe \geq 30% (HR 0,89, IC 95%: 0,78-1,01; p = 0,066) Análisis de sensibilidad: disminución sostenida de FGe \geq 40% (HR 0,70, IC 95%: 0,57-0,85) y \geq 50% (HR 0,56, IC 95%: 0,41-0,76) Cambio en el CAC (MMC 0,82, IC 95%: 0,78-0,86; p < 0,0001)
Exenatida LAR ^{60,94,95}	EXSCEL	Resultados renales secundarios preespecificados: Nueva macroalbuminuria: 2,2% vs. 2,5% en los grupos de exenatida y placebo, respectivamente (HR 0,87; IC 95%: 0,70-1,07). Cambio del CAC vs. placebo -25% No diferencias en el evento renal compuesto 1 (disminución del 40% del FGe, tratamiento sustitutivo renal o muerte renal) (HR 0,88, IC 95%: 0,74-1,05) No diferencias para el compuesto renal 2 (Disminución del 40% del FGe, tratamiento sustitutivo renal, muerte renal o macroalbuminuria) (HR 0,88; IC 95%: 0,76-1,01), aunque fue significativo tras ajustar (HR 0,85; IC 95%: 0,74-0,98) En pacientes con CAC basal > 100 mg/g diferencias en la caída del FGe vs. placebo (0,79 ml/min/1,73 m ² /año, IC 95%: 0,24-1,34) y CAC > 200 mg/g (1,32 ml/min/1,73 m ² /año, IC 95%: 0,57-2,06), pero no en umbrales de CAC más bajos
Efpeglenatida ⁶⁴	AMPLITUDE-O	Resultado compuesto renal secundario preespecificado: macroalbuminuria incidente, disminución sostenida del FGe \geq 40%, enfermedad renal terminal o necesidad de tratamiento sustitutivo renal (HR 0,68, IC 95%: 0,57-0,79, p < 0,001) Evento de función renal (disminución sostenida del FGe \geq 40%, enfermedad renal terminal o necesidad de tratamiento sustitutivo renal o muerte) (HR 0,77, IC 95%: 0,57-1,02) CAC 21% menor (IC 95%: 14-28) y el FGe 0,9 ml/min/1,73 m ² (IC 95%: 0,3-1,5) mayor con efpeglenatide vs. placebo
Lixisenatida ^{57,93}	ELIXA	Cambio del CAC respecto al basal: 24% vs. 34%, p = 0,004 (lixisenatide vs. placebo) Análisis exploratorio: cambio porcentual del CAC en orina vs. placebo: -1,69% (IC 95%: -11,69-8,30) en normoalbuminúricos -21,10% (IC 95%: -42,25-0,04; p = 0,0502) en microalbuminúricos y -39,18% (IC 95%: -68,53 a -9,84; p = 0,007) en macroalbuminúricos Reducción del riesgo de macroalbuminuria de nueva aparición vs. placebo ajustado por la HbA1c basal (HR 0,808, IC 95%: 0,660-0,991; p = 0,0404) o ajustado para la HbA1c inicial y en el ensayo (HR 0,815, IC 95%: 0,665-0,999; p = 0,0491). No diferencias en la disminución del FGe, ni en el porcentaje de pacientes que doblaron la creatinina durante el seguimiento (1% en cada grupo)
Albiglutida ⁶¹	HARMONY Outcomes	Diferencia FGe -1,11 (IC 95%: -1,84 a -0,39) mes 8 y -0,43 (IC 95%: -1,26 a 0,41) en el mes 16 vs. placebo Afectación renal: HR 0,87 (IC 95%: 0,75-1,02) (IRA 70 vs. 80 casos)
Dulaglutida ⁶⁶	AWARD-7	Resultados renales secundarios: el FGe fue mayor a las 52 semanas con dulaglutida 1,5 mg (MMC 34,0 ml/min/1,73 m ²) (p = 0,005), así como con dulaglutida 0,75 mg (MMC 33,8 ml/min/1,73 m ²) (p = 0,009) vs. insulina glargina (MMC 31,3 ml/min/1,73 m ²) Reducción del FGe en pacientes con macroalbuminuria: -5,5 ml/min/1,73 m ² en el grupo de insulina glargina vs. -0,7 ml/min/1,73 m ² y -0,5 ml/min/1,73 m ² en los grupos dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg, respectivamente La reducción del CAC en orina con dulaglutida no fue estadísticamente diferente a la de insulina glargina a las 52 semanas, pero hubo una reducción dosis-dependiente en pacientes con macroalbuminuria (14% insulina glargina, 23% dulaglutida 0,75 mg y 43% dulaglutida 1,5 mg)
Liraglutida ⁶⁷	LIRA-RENAL	Resultados renales: la proporción estimada de la semana 26 al valor inicial para el FGe (MDRD) fue de 0,99 (-1%) para liraglutida y de 1,01 (+1%) en el grupo placebo (NS). La proporción estimada de la semana 26 al valor inicial para el CAC fue de 0,87 con liraglutida y 1,05 con placebo (NS) ratio estimada de tratamiento 0,83 (IC 95%: 0,62-1,10, p = 0,19)

CAC: cociente albúmina creatinina; FGe: filtrado glomerular estimado, IRA: insuficiencia renal aguda; MMC: media de mínimos cuadrados.

diferencias en el riesgo de episodios relacionados con disminución del FGe, pero sí en el episodio compuesto, que incluía disminución del FG y macroalbuminuria, aunque solo tras ajustar⁹⁴ (tabla 2).

Los efectos sobre la evolución del FGe durante el seguimiento son variables entre los diferentes ensayos, con mínimas diferencias entre el grupo activo y placebo^{57,63,64}, aunque un análisis exploratorio del estudio EXSCCEL demostró una menor caída del FGe en pacientes con albuminurias superiores a 100 mg/g y 200 mg/g de creatinina⁹⁵. Asimismo, en un análisis *post-hoc* de los estudios LEADER y SUSTAIN se observó, en aquellos con FGe < 60 ml/min/1,73 m², una menor caída del FGe⁹⁶. La reducción de la albuminuria (o menor incremento) es el hallazgo más constante en estos estudios^{58,59,64,93}, así como en un análisis *post hoc* de los ensayos SUSTAIN 1-7 con semaglutida SC⁹⁷ y de aquellos con dulaglutida⁹⁸.

En el metaanálisis de Sattar antes mencionado el objetivo renal compuesto de deterioro de la función renal, necesidad de tratamiento sustitutivo renal, muerte renal y desarrollo de macroalbuminuria se redujo en un 21% (HR 0,79, IC 95%: 0,73-0,87; $p < 0,0001$), pero no fue significativo para los episodios de deterioro de la función renal (HR 0,86, IC 95%: 0,72-1,02, $p = 0,089$), aunque también se redujeron significativamente tras excluir el estudio ELIXA⁸⁷.

Los efectos renales de los arGLP1 en pacientes con ERC se han evaluado en otros estudios. El estudio «Liraglutida versus placebo como complemento de la terapia para reducir la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada» (LIRA-RENAL) no demostró un beneficio de liraglutida en la disminución del FGe, aunque la duración del estudio (26 semanas) podría haber sido insuficiente para mostrar un efecto. En este también se observó una reducción no significativa del 17% de la albuminuria⁶⁷. El estudio AWARD-7 analizó la eficacia de dulaglutida en pacientes con DM2 y ERC moderada-severa (FGe medio 38 ml/min/1,73 m²). La disminución del FGe medio a las 52 semanas fue menor en los grupos de tratamiento con dosis altas (1,5 mg) y bajas de dulaglutida (0,75 mg) (ambos -0,7 ml/min/1,73 m²) vs. el grupo de insulina glargina (-3,3 ml/min/1,73 m²). Este beneficio fue mayor en los pacientes con macroalbuminuria⁶⁶ (tabla 2).

Así pues, los arGLP-1 reducen la albuminuria en pacientes con ERD, pero sus efectos sobre la progresión de la enfermedad renal no son tan concluyentes. Sin embargo, la albuminuria es un potente predictor de la caída del FGe, por lo que estos fármacos podrían retrasar su progresión en la ERD al reducirla⁹⁹. En un análisis de subgrupos del ensayo LEADER el efecto de liraglutida vs. placebo sobre la caída del FGe fue mejor entre los pacientes con macroalbuminuria o en aquellos con FGe entre 30-60 ml/min/1,73 m²¹⁰⁰, y en el ensayo AWARD-7 el efecto de dulaglutida sobre los resultados clínicos renales y la disminución del FGe fue más pronunciado en los participantes con macroalbuminuria al inicio del estudio⁶⁶. Asimismo, en un análisis *post hoc* del estudio LEADER aquellos que experimentaron una reducción del 30% de la albuminuria durante el seguimiento tuvieron menos episodios cardiovasculares y renales¹⁰¹, confirmando que la reducción de la albuminuria se asocia con una reducción de eventos cardiovasculares y renales^{99,102}.

Finalmente, los beneficios renales de los arGLP-1 parecen aditivos a los de los iSGLT2, lo que es especialmente interesante en pacientes con ERD^{85,86,103}.

Los beneficios cardiovasculares y renales de estos fármacos también se están demostrando en estudios de vida real^{104,105}.

Las causas de esta nefroprotección con algunos arGLP-1 no están claras. El ajuste *post hoc* para HbA1C y otros factores de riesgo renal tradicionales no tuvo una influencia importante en el beneficio renal con liraglutida, semaglutida o dulaglutida en los CVOT, ni hubo diferencias en el control glucémico en el estudio AWARD-7⁶⁶. De hecho, los análisis de mediación realizados sugirieron que solo aproximadamente el 25% del beneficio sobre los resultados renales puede estar mediado por un mejor control glucémico y un 9-22% por los cambios sobre la presión arterial^{92,106}, lo que sugiere el papel de mecanismos directos: reducción de la hiperfiltración, del estrés oxidativo y de la inflamación, efectos antifibróticos, mejora de la disfunción endotelial y/o posible reducción de niveles de angiotensina II^{52,54,107-109}. En estudios experimentales de ERD el tratamiento con arGLP-1 se ha asociado con mejoras histológicas (reducción de la hipertrofia glomerular, de la expansión mesangial, del engrosamiento de la membrana basal glomerular y del daño tubulointersticial)^{110,111}.

De hecho, las guías KDIGO para el manejo de pacientes con diabetes y ERC posicionan a los arGLP-1 como segunda línea de tratamiento y los indican para pacientes con DM2 y ERC que no han alcanzado los objetivos glucémicos individualizados a pesar del uso de metformina e iSGLT2, o en los que no pueden utilizar estos medicamentos porque liraglutida, semaglutida y dulaglutida (no se habían publicado los resultados con efglenatida) han demostrado beneficios cardiovasculares, especialmente entre pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, asociado a beneficios renales favorables con una reducción sustancial de la albuminuria y probable preservación del FGe¹¹², así como otras guías en pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular alto/muy alto, como son los pacientes con ERD^{19,113}. Además, los arGLP-1 son agentes antihiperoglucemiantes más potentes comparados con los iSGLT2s en la población con ERD, y algunos también confieren un mayor potencial de pérdida de peso, como semaglutida. Finalmente, algunos estudios de casos clínicos y series cortas sugieren sus beneficios también en pacientes con ERC estadio 5D, aunque debe recordarse que esta indicación no está incluida en la ficha técnica de los arGLP-1^{114,115}.

Actualmente está en marcha el estudio *Effect of semaglutide versus placebo on the progression of renal impairment in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease* (FLOW), un ensayo clínico de fase 3 que incluye más de 3.000 pacientes con DM tipo 2 y ERC moderada-severa (FGe 25-75 ml/min/1,73 m² y CAC 300-5.000 mg/g) (NCT03819153). El objetivo principal es un episodio compuesto renal definido por una disminución del FGe $\geq 50\%$, insuficiencia renal terminal y muerte de causa renal o muerte de causa cardiovascular, y cuya finalización se prevé en 2024. Este ensayo, el primero en incluir resultados de enfermedad renal como objetivo primario con esta familia, definirá la eficacia clínica y la seguridad renal de un arGLP-1 y, por lo tanto, informará de las futuras recomendaciones de tratamiento basadas en evidencia para la ERD.

Semaglutida oral

La semaglutida oral es el primer arGLP-1 oral. Semaglutida oral está coformulada con sodio N-(8-[2 hidroxibenzoil]amino) caprilato (salcaprozato sódico o SNAC, por sus siglas en inglés) que permite la absorción de semaglutida a través de la mucosa gástrica. Semaglutida oral ha sido aprobada y recientemente comercializada en España tras las evidencias aportadas por el programa de ensayos clínicos de fase 3 *Peptide InnOvation for Early diabEtes tReatment* (PIONEER). Este programa evaluó la eficacia y seguridad de semaglutida oral en pacientes con DM2 desde la monoterapia hasta la adición de insulina, incluyendo resultados de reducción de la HbA1c y del peso corporal, además de otros criterios de valoración relevantes de eficacia y seguridad, comparado tanto con placebo como con otros fármacos antihiper glucemiantes comunes. A dosis de 7 y 14 mg/día semaglutida oral redujo la HbA1c y el peso corporal en todo el espectro de la DM2, así como otros criterios de valoración, como la glucemia en ayunas. La semaglutida oral fue superior a placebo y otros fármacos antihiper glucemiantes, como los iDPP4 (sitagliptina), los iSGLT2 (empagliflozina) u otros arGLP-1 (liraglutida) para reducir la HbA1c o el peso¹¹⁶. Semaglutida oral fue bien tolerada, con un perfil de seguridad similar al de otros arGLP-1. Los efectos secundarios reportados con mayor frecuencia fueron los gastrointestinales de intensidad leve-moderada y transitorios en el tiempo. Su seguridad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular o alto riesgo cardiovascular quedó demostrada en el estudio PIONEER-6 antes mencionado⁶². En el estudio PIONEER 5, en pacientes con ERC estadio 3, se evaluó la eficacia y seguridad de la dosis de 14 mg, resultando superior a placebo en cuanto a reducción de la HbA1c (-0,8% vs. placebo) y del peso corporal (-2.5 kg vs. placebo), con mayor porcentaje de pacientes que consiguen niveles de HbA1c < 7,0% (57,8% vs. 22,6% en placebo) y pérdidas de peso \geq 5% (35,7% vs. 9,7% en placebo). Los efectos adversos más frecuentes consistieron en náuseas leves-moderadas que disminuyeron con el tiempo (19% vs. 8% en el placebo) y con bajo riesgo de hipoglucemia sintomática o confirmada (5,5% vs. 1,9% con placebo). No hubo diferencias en el FGe entre ambos grupos, pero hubo una reducción de la albuminuria con semaglutida oral vs. un aumento en el grupo placebo¹¹⁷.

Los resultados del programa PIONEER demuestran que la semaglutida oral es eficaz, segura y bien tolerada para el control glucémico de pacientes con DM2, incluso en aquellos con ERD, con los beneficios propios de la familia. La disponibilidad de semaglutida oral puede ayudar a ampliar las opciones de tratamiento y facilitar la adopción de un tratamiento más precoz con arGLP-1 en el manejo de la DM2. Actualmente está en marcha el estudio *A heart disease study of semaglutide in patients with type 2 diabetes* (SOUL, NCT03914326) que evalúa el beneficio cardiovascular de la semaglutida oral.

Conclusiones

- La prevalencia de la ERC es elevada en la DM2 y la ERD y se asocia con un mayor riesgo cardiovascular, de mortalidad y

de progresión a ERC terminal, lo que requiere un tratamiento precoz e intensivo para minimizar estas complicaciones.

- Los arGLP-1 han demostrado un beneficio CV en pacientes con DM2 que parece extenderse a pacientes con función renal reducida.
- Algunos arGLP-1 reducen la progresión a albuminuria abierta, disminuyen la albuminuria durante el seguimiento y podrían retrasar la progresión de la disfunción renal en ERD, especialmente en el subgrupo con ERC establecida.
- La semaglutida oral es eficaz, segura y bien tolerada en pacientes con DM2, incluso en aquellos con ERD, con los beneficios propios de esta familia de fármacos, lo que puede facilitar la introducción más precoz de un arGLP-1 en el manejo de la DM2.

Conflicto de intereses

Alex Cases declara haber recibido una beca, honorarios por consultoría y ponencias de Vifor Pharma, honorarios por charlas y consultoría de Astellas, Astra Zeneca, Bayer y Novo Nordisk; honorarios por consultoría de Boehringer Ingelheim, GSK y Otsuka y honorarios por charlas de Amgen y Sanofi (México), pero no ha percibido financiación en relación con la redacción de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin Pract.* 2018;138:271-81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al., American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203, <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-9025>.
4. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, di Angelantonio E, et al. Emerging risk factors. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9).
5. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and microvascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26 2 Suppl:25-32, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487319878371>.
6. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*.

- 2017;5:431–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3).
7. Petrykiv S, Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors at varying degrees of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:751–9, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10180916>.
 8. Khurana M, Vaidyanathan J, Marathe A, Mehrotra N, Sahajwalla CG, Zineh I, et al. Canagliflozin use in patients with renal impairment: Utility of quantitative clinical pharmacology analyses in dose optimization. *J Clin Pharmacol*. 2015;55:647–56, <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.466>.
 9. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al., EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:369–84, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70208-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70208-0).
 10. Gheith O, Farouk NN, Nampooray N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: World wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephroarmacol*. 2015;5:49–56.
 11. Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal F, Diez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-de la Puente J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol*. 2013;14:46, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-46>.
 12. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Vlachos B, Gómez-García A, Mauricio D. Evaluation of clinical and antidiabetic treatment characteristics of different sub-groups of patients with type 2 diabetes: Data from a Mediterranean population database. *Prim Care Diabetes*. 2021;15:588–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2021.02.003>.
 13. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: A collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:514–25, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00040-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00040-6).
 14. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:302–8, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2012070718>.
 15. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720–32, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504347>.
 16. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1121–7, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00800209>.
 17. Sanon VP, Sanon S, Kanakia R, Yu H, Araj F, Oliveros R, et al. Hypoglycemia from a cardiologist's perspective. *Clin Cardiol*. 2014;37:499–504, <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22288>.
 18. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383–93, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021778>.
 19. American Diabetes Association. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41 Suppl 1:S38–50. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc18-S004>.
 20. Fioretto P, Dodson PM, Ziegler D, Rosenson RS. Residual microvascular risk in diabetes: Unmet needs and future directions. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:19–25, <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2009.213>.
 21. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. CREDESCENCE Trial investigators. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–306, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
 22. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–46, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
 23. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: A review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3–16, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>.
 24. Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF, García-Carro C, Puchades MJ, D'Marco L, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: A call of attention to nephrologists. *J Clin Med*. 2020;9:947, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9040947>.
 25. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: Studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest*. 1967;46:1954–62, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI105685>.
 26. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:5–21, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13129>.
 27. Lim GE, Brubaker PL. Glucagon-like peptide 1 secretion by the l-cell. The view from within. *Diabetes*. 2006;55 Suppl 2:S70–7, <http://dx.doi.org/10.2337/db06-S020>.
 28. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, Hilsted LM, Hughes TE, Michelsen BK, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3717–23, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.8.7750>.
 29. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30:72–130, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>.
 30. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Ørskov C, Reedtz-Runge S, Kastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*. 2014;155:1280–90, <http://dx.doi.org/10.1210/en.2013-1934>.
 31. McLean BA, Wong CK, Campbell JE, Hodson DJ, Trapp S, Drucker DJ. Revisiting the complexity of GLP-1 action from sites of synthesis to receptor activation. *Endocr Rev*. 2021;42:101–32, <http://dx.doi.org/10.1210/endo/bnaa032>.
 32. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 receptor agonists: Beyond their pancreatic effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:721135, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.721135>.
 33. Hu M, Cai X, Yang W, Zhang S, Nie L, Ji L. Effect of hemoglobin A1c reduction or weight reduction on blood pressure in glucagon-like peptide-1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor treatment in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015323, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.015323>.
 34. Dalsgaard NB, Vilsbøll T, Knop FK. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk factors: A narrative review of head-to-head comparisons. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:508–19, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13128>.
 35. Almutairi M, Al Batran R, Ussher JR. Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature. *Peptides*. 2019;111:26–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2018.09.002>.
 36. Ikonomidis I, Pavlidis G, Thymis J, Birba D, Kalogeris A, Kousathana F, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and their combination on endothelial glycocalyx,

- arterial function, and myocardial work index in patients with type 2 diabetes mellitus after 12-month treatment. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e015716, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.015716>.
37. Gaspari T, Welungoda I, Widdop RE, Simpson RW, Dear AE. The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits progression of vascular disease via effects on atherogenesis, plaque stability and endothelial function in an ApoE(−/−) mouse model. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10:353–60, <http://dx.doi.org/10.1177/1479164113481817>.
 38. Tashiro Y, Sato K, Watanabe T, Nohtomi K, Terasaki M, Nagashima M, et al. A glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses macrophage foam cell formation and atherosclerosis. *Peptides.* 2014;54:19–26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2013.12.015>.
 39. Shi L, Ji Y, Jiang X, Zhou L, Xu Y, Li Y, et al. Liraglutide attenuates high glucose-induced abnormal cell migration, proliferation, and apoptosis of vascular smooth muscle cells by activating the GLP-1 receptor, and inhibiting ERK1/2 and PI3K/Akt signaling pathways. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:18, <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-015-0177-4>.
 40. Ding L, Zhang J. Glucagon-like peptide-1 activates endothelial nitric oxide synthase in human umbilical vein endothelial cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33:75–81, <http://dx.doi.org/10.1038/aps.2011.149>.
 41. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L, et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2004;110:955–61, <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000139339.85840>.
 42. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes.* 2009;58:975–83, <http://dx.doi.org/10.2337/db08-1193>.
 43. Rasmussen IKB, Zobel EH, Ripa RS, von Scholten BJ, Curovic VR, Jensen JK, et al. Liraglutide reduces cardiac adipose tissue in type 2 diabetes: A secondary analysis of the LIRAFLAME randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:2651–9, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14516>.
 44. Cameron-Vendrig A, Reheman A, Siraj MA, Xu XR, Wang Y, Lei X, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation attenuates platelet aggregation and thrombosis. *Diabetes.* 2016;65:1714–23, <http://dx.doi.org/10.2337/db15-1141>.
 45. Lim SB, Rubinstein I, Sadikot RT, Artwohl JE, Önyüksel H. A novel peptide nanomedicine against acute lung injury: GLP-1 in phospholipid micelles. *Pharm Res.* 2011;28:662–72, <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-010-0322-4>.
 46. Nogueiras R, Pérez-Tilve D, Veyrat-Durebex C, Morgan DA, Varela L, Haynes WG, et al. Direct control of peripheral lipid deposition by CNS GLP-1 receptor signaling is mediated by the sympathetic nervous system and blunted in diet-induced obesity. *J Neurosci.* 2009;29:5916–25, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5977-08.2009>.
 47. Zhang F, Chen Z, Wu D, Tian L, Chen Q, Ye Y, et al. Recombinant human GLP-1 beinaglutide regulates lipid metabolism of adipose tissues in diet-induced obese mice. *iScience.* 2021;24:103382, <http://dx.doi.org/10.1016/j.isci.2021.103382>.
 48. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27:740–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>.
 49. Farr S, Taher J, Adeli K. Glucagon-like peptide-1 as a key regulator of lipid and lipoprotein metabolism in fasting and postprandial states. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2014;14:126–36, <http://dx.doi.org/10.2174/1871529x14666140505125300>.
 50. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3055–61, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031403>.
 51. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, Smits MM, Hoekstra T, Kramer MHH, et al. Postprandial renal haemodynamic effect of lixisenatide vs once-daily insulin-gulisine in patients with type 2 diabetes on insulin-glargine: An 8-week, randomised, open-label trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:1669–80, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12985>.
 52. Muskiet M, Tonneijck L, Smits M, van Bar MJB, Kramer MHH, Hoorn EJ, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:605–28, <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.123>.
 53. Tonneijck L, Muskiet MHA, Blijdorp CJ, Smits MM, Twisk JW, Kramer MHH, et al. Renal tubular effects of prolonged therapy with the GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316:F231–40, <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00432.2018>.
 54. Skov J, Pedersen M, Holst JJ, Madsen B, Goetze JP, Rittig S, et al. Short-term effects of liraglutide on kidney function and vasoactive hormones in type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:581–9, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12651>.
 55. Asmar A, Cramon PK, Simonsen L, Asmar M, Sorensen CM, Madsbad S, et al. Extracellular fluid volume expansion uncovers a natriuretic action of GLP-1: A functional GLP-1-renal axis in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:2509–19, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-00004>.
 56. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol.* 2019;181:R211–34, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-19-0566>.
 57. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247–57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>.
 58. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in Type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
 59. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
 60. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson V, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228–39, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>.
 61. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392:1519–29, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X).
 62. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:841–51, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>.
 63. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised

- placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121–30, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3).
64. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:896–907, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>.
65. Mann JFE, Fonseca VA, Poulter NR, Raz I, Idorn T, Rasmussen S, et al., LEADER Trial Investigators. Safety of liraglutide in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:465–73, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11881019>.
66. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:605–17, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9).
67. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, Shamkhalova MS, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): A randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2016;39:222–30.
68. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:843–54, <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2011.158>.
69. Chen Y, Dabbas W, Gangemi A, Benedetti E, Lash J, Finn PW, et al. Obesity management and chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2021;41:392–402, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2021.06.010>.
70. Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294:F685–96, <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00324.2007>.
71. Lee Y, Anvari S, Chu MM, Lovrics O, Khondker A, Malhan R, et al. Improvement of kidney function in patients with chronic kidney disease and severe obesity after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2022;27:44–56, <http://dx.doi.org/10.1111/nep.13958>.
72. Scirica BM, Bohula EA, Dwyer JP, Qamar A, Inzucchi SE, McGuire DK, et al. CAMELLIA-TIMI 61 Steering Committee and Investigators. Lorcaserin and renal outcomes in obese and overweight patients in the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. *Circulation*. 2019;139:366–75, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038341>.
73. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: A secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:801–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70156](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70156).
74. Muthiah MD, Cheng Han N, Sanyal AJ. A clinical overview of non-alcoholic fatty liver disease: A guide to diagnosis, the clinical features, and complications—What the non-specialist needs to know. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24 Suppl 2:3–14, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14521>.
75. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Friedman SL, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Villa-Jimenez O, et al. Improvement in liver histology due to lifestyle modification is independently associated with improved kidney function in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:332–44, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13860>.
76. Petit JM, Vergès B. GLP-1 receptor agonists in NAFLD. *Diabetes Metab*. 2017;43:2S28–33S, [http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636\(17\)30070-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636(17)30070-8).
77. D'Marco L, Puchades MJ, Panizo N, Romero-Parra M, Gandía L, Giménez-Civera E, et al. Cardiorenal fat: A cardiovascular risk factor with implications in chronic kidney disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:640814, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.640814>.
78. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation*. 2017;136:849–70, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136>.
79. Rizvi AA, Stoian AP, Janez A, Rizzo M. Lipoproteins and cardiovascular disease: An update on the clinical significance of atherogenic small, dense ldl and new therapeutic options. *Biomedicines*. 2021;9:1579, <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9111579>.
80. Bunck MC, Cornér A, Eliasson B, Heine RJ, Shaginian RM, Wu Y, et al. One-year treatment with exenatide vs. insulin glargine: Effects on postprandial glycemia, lipid profiles, and oxidative stress. *Atherosclerosis*. 2010;212:223–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.024>.
81. Nikolic D, Giglio RV, Rizvi AA, Patti AM, Montalto G, Maranta F, et al. Liraglutide reduces carotid intima-media thickness by reducing small dense low-density lipoproteins in a real-world setting of patients with type 2 diabetes: A novel anti-atherogenic effect. *Diabetes Ther*. 2021;12:261–74, <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-020-00962-3>.
82. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015;37:225–41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.11.008>.
83. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020;173:278–86, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-0864>.
84. Caruso I, Cignarelli A, Giorgino F. Heterogeneity and similarities in GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcomes trials. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30:578–89, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.004>.
85. Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, Sattar N, Rosenstock J, Pratley R, et al. Efpeglenatide and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose cotransporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: Exploratory analysis of the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation*. 2022;145:565–74.
86. Clegg LE, Penland RC, Bachina S, Boulton DW, Thuresson M, Heerspink HJL, et al. Effects of exenatide and open-label SGLT2 inhibitor treatment, given in parallel or sequentially, on mortality and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: Insights from the EXSCEL trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:138, <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0942-x>.
87. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:653–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5).
88. Westerink J, Matthiessen KS, Nuhoho S, Fainberg U, Lyng Wolden M, Østergaard HB, et al. Estimated life-years gained free of new or recurrent major cardiovascular events with the addition of semaglutide to standard of care in people

- with type 2 diabetes and high cardiovascular risk. *Diabetes Care*. 2022;45:1211–8, <http://dx.doi.org/10.2337/dc21-1138>.
89. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Cardiovascular outcome trials and major cardiovascular events: does glucose matter? A systematic review with meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:1165–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-019-01047-0>.
 90. Buse JB, Bain SC, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, et al. LEADER Trial Investigators. Cardiovascular risk reduction with liraglutide: An exploratory mediation analysis of the LEADER Trial. *Diabetes Care*. 2020;43:1546–52, <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-2251>.
 91. König M, Riddle MC, Colhoun HM, Branch KR, Atisso CM, Lakshmanan MC, et al. Exploring potential mediators of the cardiovascular benefit of dulaglutide in type 2 diabetes patients in REWIND. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:194, <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01386-4>.
 92. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al., REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: An exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:131–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31150-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31150-X).
 93. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, Liu M, Saremi A, Heerspink HJL, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: An exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:859–69, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30268-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30268-7).
 94. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, Buse JB, Chan JC, Goodman SG, et al. Microvascular and Cardiovascular Outcomes According to Renal Function in Patients Treated with once-weekly exenatide: Insights from the EXSCEL trial. *Diabetes Care*. 2020;43:446–52, <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-1065>.
 95. Van der Aart-van der Beek AB, Clegg LE, Penland RC, Boulton DW, Sjöström CD, Mentz RJ, et al. Effect of once-weekly exenatide on estimated glomerular filtration rate slope depends on baseline renal risk: A post hoc analysis of the EXSCEL trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:2493–8, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14175>.
 96. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, Buse JB, Idorn T, Mahaffey KW, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER trials. *Circulation*. 2022;145:575–85, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055459>.
 97. Mann JFE, Hansen T, Idorn T, Leiter LA, Marso SP, Rossing P, et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: A post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:880–93, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30313-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30313-2).
 98. Tuttle KR, McKinney TD, Davidson JA, Anglin G, Harper KD, Botros FT. Effects of once-weekly dulaglutide on kidney function in patients with type 2 diabetes in phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:436–41, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12816>.
 99. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, Gansevoort RT, Coresh J, Simon AL, et al., Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: A meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:128–39, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30314-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30314-0).
 100. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al., LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839–48, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>.
 101. Persson F, Bain SC, Mosenzon O, Heerspink HJL, Mann JFE, Pratley R, et al., LEADER Trial Investigators. Changes in albuminuria predict cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the LEADER trial. *Diabetes Care*. 2021;44:1020–6, <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-1622>.
 102. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, et al. The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2021;44:1805–15, <http://dx.doi.org/10.2337/dc21-0076>.
 103. Van Ruiten CC, van der Aart-van der Beek AB, IJzerman RG, Nieuwdorp M, Hoogenberg K, van Raalte DH, et al. Effect of exenatide twice daily and dapagliflozin, alone and in combination, on markers of kidney function in obese patients with type 2 diabetes: A prespecified secondary analysis of a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:1851–8.
 104. Xu Y, Fu EL, Clase CM, Mazhar F, Jardine MJ, Carrero JJ. GLP-1 receptor agonist versus DPP-4 inhibitor and kidney and cardiovascular outcomes in clinical practice in type-2 diabetes. *Kidney Int*. 2022;101:360–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.10.033>.
 105. Aviles Bueno B, Soler MJ, Perez-Belmonte L, Jimenez Millan A, Rivas Ruiz F, Garcia de Lucas MD. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression—real-world clinical practice. *Clin Kidney J*. 2022:sfac096, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfac096>.
 106. Mann JFE, Buse JB, Idorn T, Leiter LA, Pratley RE, Rasmussen S, et al. Potential kidney protection with liraglutide and semaglutide: Exploratory mediation analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23:2058–66, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14443>.
 107. Tsimihodimos V, Elisaf M. Effects of incretin-based therapies on renal function. *Eur J Pharmacol*. 2018;818:103–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.049>.
 108. Li YK, Ma DX, Wang ZM, Hu XF, Li SL, Tian HZ, et al. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide attenuates renal fibrosis. *Pharmacol Res*. 2018;131:102–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.004>.
 109. Jia Y, Zheng Z, Guan M, Zhang Q, Li Y, Wang L, et al. Exendin-4 ameliorates high glucose-induced fibrosis by inhibiting the secretion of miR-192 from injured renal tubular epithelial cells. *Exp Mol Med*. 2018;50:1–13, <http://dx.doi.org/10.1038/s12276-018-0084-3>.
 110. Alicic RZ, Cox EJ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Incretin drugs in diabetic kidney disease: biological mechanisms and clinical evidence. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17:227–44, <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-00367-2>.
 111. Yin W, Xu S, Wang Z, Liu H, Peng L, Fang Q, et al. Recombinant human GLP-1(rhGLP-1) alleviating renal tubulointestinal injury in diabetic STZ-induced rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495:793–800, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.076>.
 112. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1–115, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>.
 113. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255–323, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
 114. Saito S, Nakao T. Semaglutide, a newly available glucagon-like peptide receptor agonist, shows remarkable

- favorable effects in hemodialysis patients with obesity and Type 2 diabetes. *Ther Apher Dial.* 2022;26:242-3, <http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.13651>.
115. Hiramatsu T, Ozeki A, Asai K, Saka M, Hobo A, Furuta S. Liraglutide improves glycemc and blood pressure control and ameliorates progression of left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes mellitus on peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial.* 2015;19:598-605, <http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12319>.
116. Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1263-77, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14054>.
117. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. PIONEER 5 Investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:515-27, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30192-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30192-5).