

¿Qué efecto metabólico y renal presenta la semaglutida en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2 en la vida real?

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;15:1593-600.

Análisis crítico: Clara García Carro, Daniela Valencia, Arianne Aiffil
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

NefroPlus 2022;14(2):37-39

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio clínico observacional, retrospectivo y multicéntrico. Seguimiento de los pacientes durante 12 meses \pm 4 semanas tras su inclusión.

■ Ámbito



Hospital Costa del Sol (Marbella, Málaga), Hospital Regional Universitario (Málaga) y Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz).

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

- Edad >18 años.
- Filtrado glomerular (según la Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; CKD-EPI) de 15-60 ml/min/1,73 m².
- Albuminuria > 30 mg/g de creatinina.
- Tratamiento con, al menos, dos fármacos hipoglucemiantes.

■ Intervención

Inicio de semaglutida subcutánea *de novo* o cambio en pacientes que recibían tratamiento con otro agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1). Se inició semaglutida a dosis de 0,25 mg una vez por semana, que se incrementó a dosis de 0,5 mg una vez por semana a las 4 semanas y posteriormente a 1 mg por semana a las 4 semanas siguientes. Se analizaron datos antropométricos, cardiovasculares y analíticos de manera basal previamente al inicio de semaglutida y a los 12 meses de inicio del fármaco.

■ Enmascaramiento



Ninguno.

■ Variables de resultado

■ Variables principales

- Porcentaje de pacientes que alcanzaron un control glucémico óptimo (definido como hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] < 7%) al final del período de seguimiento.
- Porcentaje de pacientes que presentaron una pérdida ponderal > 5% al final del periodo de seguimiento.

■ Variables secundarias

Cambios en los niveles de glucemia basal, índice de masa corporal (IMC), presión arterial, filtrado glomerular (CDK-EPI), albuminuria, episodios de hipoglucemia, retirada del tratamiento o reducción en las unidades de insulina requeridas al final del periodo de seguimiento.

■ Estadística

Se llevó a cabo un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencia para las cualitativas. Se utilizó la prueba de la *t* dependiente para variables cuantitativas y la prueba de McNemar para variables cualitativas a fin de estudiar las diferencias entre pares. Se realizó un estudio de modelo lineal generalizado para identificar las diferencias en las variables entre valores basales y valores a los 12 meses. Significación estadística: *p* < 0,05.

■ Financiación y conflicto de intereses

El estudio no recibió financiación externa. Los autores del trabajo refieren, en el conflicto de intereses, haber recibido honorarios y haber participado en comités de asesoría científica para Novo Nordisk sin relación con el presente trabajo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

En el estudio se incluyeron 122 pacientes, de los cuales 115 finalizaron el seguimiento, con una media de edad de 65 años, el 62% eran hombres y con una duración media de la diabetes de 12 años. La HbA_{1c} media basal fue del 7,5%. Cabe destacar que el IMC medio fue de 35,8, que el 50% de los pacientes recibían metformina y que el 64,8% de los pacientes que lo iniciaron cambiaron a semaglutida desde otro agonista del receptor GLP-1. El 42% recibían inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) y el 96%, bloqueo del eje renina-angiotensina. En cuanto a la función renal, el filtrado glomerular medio fue de 50 ml/min/1,73 m² y la albuminuria media, de 349 mg/g de creatinina. El 97% de los pacientes eran hipertensos y el 93% presentaban hipercolesterolemia. Como complicaciones, el 37% presentaban cardiopatía isquémica; el 34%, insuficiencia cardiaca; el 29%, polineuropatía diabética, y el 28%, retinopatía diabética.

A los 12 meses de tratamiento con semaglutida, se objetivó un descenso de HbA_{1c} del 0,73%, que resulta estadísticamente significativo, y el 57% alcanzó una HbA_{1c} < 7%. En cuanto a la pérdida de peso, se observa un descenso medio de prácticamente 7 kg a los 12 meses, y el 59% de los pacientes presentó una reducción > 5% de peso respecto al basal. Otro dato relevante de este trabajo es la reducción en la albuminuria: a los 12 meses, los pacientes con albuminuria basal > 300 mg/g presentaban una reducción del 51%. Los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de la evolución de los pacientes tratados con semaglutida desde el punto de vista nefrometabólico a los 6 y a los 12 meses de tratamiento

	Situación basal (n = 120)	12 meses (n = 115)	Diferencia (12 meses – basal)	p
Glucosa basal (mg/dl)	148 ± 52,44	122,84 ± 25,96	-25,95 ± 47,53	< 0,001
HbA _{1c} (%)	7,57 ± 1,36	6,83 ± 0,85	-0,73 ± 1,09	< 0,001
Hipoglucemia leve (%)	–	9 (7,4)	–	–
Insulina basal (UI)	44,19 ± 8,37	32,41 ± 8,98	-11,78 ± 15,17	< 0,005
Insulina rápida (UI)	22,35 ± 9,35	14,58 ± 9,89	-7,77 ± 11,93	0,43
IMC (kg/m ²)	35,8 ± 4,79	33,33 ± 4,77	-2,54 ± 2,22	< 0,001
Pérdida ponderal > 5%	–	68 (59)	–	–
Albuminuria (mg/g de creatinina)	349,49 ± 863,16	187,28 ± 497,39	-162,21 ± 365,77	< 0,001
FG (CDK-EPI) (ml/min/1,73 m ²)	50,32 ± 19,21	52,55 ± 19,26	2,2 ± 0,38	0,07
PAS (mmHg)	129,95 ± 11,27	120,09 ± 09	-9,85 ± 13,34	< 0,001
PAD (mmHg)	77,05 ± 8,95	71,12 ± 7,83	-5,92 ± 7,43	< 0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	80,47 ± 32,50	69,68 ± 23,67	-10,79 ± 28,21	< 0,001
Retirada de semaglutida (%)	–	7 (5,7)	–	–
Causa de la retirada (%)				
Intolerancia digestiva	–	65	–	–
Ausencia de pérdida ponderal	–	30	–	–
Decisión del paciente	–	5	–	–

CDK-EPI: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; FG: filtrado glomerular; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoprotein*); PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; UI: unidades internacionales.

Traducida de Beatriz Avilés Bueno, María José Soler, Luis Pérez-Belmonte, Anabel Jiménez Millán, Francisco Rivas Ruiz, María Dolores García de Lucas, "Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression—real-world clinical practice", *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, núm. 8, pp. 1593-1600, con permiso de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En la práctica clínica real, el tratamiento con semaglutida subcutánea durante 12 meses en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica con alto riesgo de progresión mejora el control metabólico y el peso. Además, se demuestra una reducción de la albuminuria en más del 50% de la población con macroalbuminuria, mejora de la presión arterial y del control lipídico, y disminución de la necesidad de insulina.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 está recomendado en las guías de práctica clínica como opción terapéutica de segunda línea tras metformina e SGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica. Los datos que avalan este uso se basan en estudios realizados con objetivos cardiovasculares, en los que se incluyen pacientes con diferentes grados de enfermedad renal, pero hasta la fecha no se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes renales crónicos con objetivos primarios metabólicos (control glucémico o descenso de peso) o renales en sí mismos.

Este trabajo resulta interesante porque evalúa el uso de semaglutida durante 12 meses en un grupo de pacientes con enfermedad renal crónica con alto riesgo de progresión en la vida real por primera vez, con excelentes resultados en cuanto a control glucémico (bajada del 0,7% de HbA_{1c}), sin gran número de episodios de hipoglucemia, y pérdida ponderal (el 59% de los pacientes pierden más del 5% de peso y el IMC basal es superior a 35). Asimismo, se observa una reducción significativa de la albuminuria, principalmente a expensas de los pacientes que presentan albuminuria A3 basal, y de las cifras de presión arterial y colesterol LDL (colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad). La mejora del control glucémico permite la reducción significativa de las dosis de insulina lenta. La tasa de retirada del fármaco es baja (5,7%) y los autores no describen efectos secundarios graves. Cabe destacar que el uso de SGLT2 en la población de análisis es bajo (45%).

A la espera de los resultados de ensayos clínicos de distribución aleatoria en marcha sobre el uso de semaglutida específicamente en pacientes con enfermedad renal crónica con alto riesgo de progresión (estudio FLOW), este estudio nos avanza que semaglutida parece mostrar excelentes resultados en control metabólico en este subgrupo de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica, con datos similares a los que anticipaban ensayos clínicos no focalizados en pacientes renales.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico que, pese a sus limitaciones metodológicas por no tratarse de un ensayo clínico de distribución aleatoria, presenta unos resultados excelentes en control glucémico y pérdida ponderal tras el uso de semaglutida durante 12 meses en una población seleccionada con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica con alto riesgo de progresión, así como una disminución significativa de la albuminuria.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Enfermedad renal asociada a la diabetes

Tipo de artículo: Tratamiento. Observacional, retrospectivo en la vida real

Palabras clave: Diabetes mellitus de tipo 2. Enfermedad renal crónica. Progresión de la enfermedad renal. Albuminuria. Nefropatía diabética

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Moderado

Conflicto de intereses

Clara García Carro no ha recibido ayudas externas para la realización de este trabajo. Clara García Carro ha recibido financiación para desplazamientos e inscripción a congresos y eventos científicos por parte de AstraZeneca, Esteve, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim Lilly, Astellas, Otsuka, Novartis y Baxter, y ha realizado conferencias científicas y ha participado en asesoría científica remunerada por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim Lilly, Mundipharma y Novo Nordisk. Daniela Valencia y Arianne Aiffil declaran no tener conflictos de interés.