

EFECTOS RENALES DE LOS AGONISTAS GLP-1 EN LA DIABETES TIPO 2

ALICIA ELBERT¹, CARLOS CASTELLARO², LEON LITWAK³, FELIPE INSERRA⁴,
ALFREDO WASSERMANN⁵, ISAAC SINAY⁶

¹Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial, Avellaneda, ²Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, ³Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁴Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial, Universidad Austral, Pilar, ⁵Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vascular Aterosclerótica, Buenos Aires, ⁶Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina

Resumen La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está en aumento, generando un gran impacto tanto a nivel individual como en salud pública. Cerca de la mitad de los pacientes con DM2 sufren un deterioro de la función renal, por esto la nefroprotección resulta de fundamental importancia. El conjunto de evidencia que cambió del enfoque terapéutico glucocéntrico al cardiorrenometabólico en la DM2 motivó la inclusión en las recomendaciones internacionales de nuevas terapias con beneficios cardiovasculares y renales. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) tienen efectos favorables sobre la función renal y sus posibles acciones protectoras son multifactoriales, más allá del control glucémico. Estos beneficios han sido demostrados en los estudios clínicos de eficacia y seguridad, así como también en los estudios de resultados cardiovasculares y de vida real. En esta revisión narrativa se describen los efectos directos e indirectos de estas moléculas, así como su evidencia en los principales estudios clínicos (LEADER, SUSTAIN 6 y REWIND) y de vida real que demuestran sus efectos beneficiosos sobre la función renal e introduce la expectativa de los resultados futuros de los estudios en curso con objetivos renales.

Palabras clave: agonistas del receptor de GLP-1, diabetes mellitus tipo 2, resultados renales

Abstract *Renal effects of GLP-1 agonists in type 2 diabetes.* The prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) is increasing, generating a great impact both at individual and public health level. Nearly half of the patients with DM2 develop impaired renal function, so nephron-protection is highly important. The robust body of evidence that shifted the therapeutic focus from glycemic to cardio-renal metabolic therapy in DM2 led to the inclusion of new therapies with cardiovascular and renal benefits in international guidelines. Type 1 glucagon (GLP-1) receptor agonists have showed favorable effects on renal function and their potential protective actions are multifactorial, beyond glycemic control. These benefits have been demonstrated in efficacy and safety clinical studies, as well as in cardiovascular outcomes and real-life studies. This comprehensive review describes the direct and indirect effects of these molecules, as well as evidence obtained from pivotal clinical (LEADER, SUSTAIN 6 and REWIND) and real-life studies demonstrating their beneficial effects on renal function, and also introduces expectations of future results from ongoing studies with renal endpoints.

Key words: GLP-1 receptor agonists, type 2 diabetes mellitus, renal outcomes

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y sus complicaciones crónicas tienen gran impacto sobre la calidad y expectativa de vida de los pacientes, así como sobre los costos del sistema de salud. En el informe 2019 del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), la enfermedad renal diabética contribuyó al 36.6% de los ingresos a diálisis¹, siendo también la causa más frecuente de consulta nefrológica en la actualidad en la mayoría de los países del mundo², incluyendo Argentina. Asimismo, el grado de compromiso

renal se considera el factor predictivo más importante para morbilidad y mortalidad precoz en los individuos con DM2, dada su asociación con la enfermedad cardiovascular (ECV)³. Esta asociación también se demostró en el reciente subanálisis del estudio multinacional CAPTURE, en el cual la prevalencia de ECV y ECV aterosclerótica se incrementó en paralelo con las categorías de riesgo de la enfermedad renal crónica (ERC) según las categorías de riesgo desde bajo a muy elevado de la guía *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*⁴.

El control de los factores de riesgo modificables y el uso generalizado de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, estatinas e inhibidores plaquetarios, han ofrecido una perspectiva más optimista para estos pacientes⁵. Sin embargo, si se considera que, en

Recibido: 7-I-2022

Aceptado: 13-IV-2022

Dirección postal: Alicia Elbert, Dr. Casazza 49, 1870 Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

e-mail: alicia.elbert.nd@gmail.com

PUNTOS CLAVE
Conocimiento actual

- La mitad de los pacientes con diabetes tipo 2 sufren un deterioro de la función renal. La evidencia reciente motivó un cambio del enfoque terapéutico glucocéntrico al cardiorrenometabólico con la inclusión en las recomendaciones internacionales de nuevas terapias con beneficios cardiovasculares y renales

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Se describen los efectos directos e indirectos de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) según los estudios clínicos y de la vida real, que confirman sus efectos beneficiosos sobre la función renal en diabetes e introducen la expectativa de los estudios en curso con objetivos renales.

La creciente evidencia sobre los beneficios cardiorrenales de terapias como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) (AR-GLP1), desafía sin dudas el *statu quo* e impulsa un cambio de paradigma. Sin embargo, en la práctica clínica, el uso de estos fármacos continúa siendo muy bajo; en Argentina representan alrededor del 12%, independientemente de la presencia o ausencia de ECV^{8,9}. En esta publicación, analizaremos el efecto de los AR-GLP1 en la fisiología renal, evaluando las vías directas e indirectas por las cuales pueden reducir la carga de la enfermedad renal diabética, así como la evidencia clínica que sustenta su relevancia en este grupo de pacientes.

Diagnóstico de ERC en la DM2

Argentina, la prevalencia de ERC en los sujetos con DM2 varía del 22.6% al 68.8%^{6,7}, es imperiosa la necesidad de un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado para mitigar la repercusión de esta enfermedad en las personas con DM2.

La ERC se define como la alteración de la estructura o la función renal que persiste durante al menos 3 meses y que ocasiona repercusiones sobre la salud. Se categoriza en función de la etiología, la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) y el nivel de albuminuria (Figura 1)¹⁰.

Fig. 1.– Categoría de enfermedad renal crónica de acuerdo con la tasa de filtrado glomerular y el nivel de albuminuria y frecuencia de visitas y derivación a nefrólogo

El estadio de riesgo de ERC se evalúa por				Albuminuria		
				Descripción y rango		
				A1	A2	A3
				Normal a leve aumento	Moderado aumento	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1.73m ²)	E1	Normal a alto	≥ 90	Si hay ERC 1 control/año	1 control/año	2 controles/año
	E2	Levemente disminuido	60-90	Si hay ERC 1 control/año	1 control/año	2 controles/año
	E3a	Moderadamente disminuido	45-59	1 control/año	2 controles/año	3 controles/año Referir al nefrólogo
	E3b	Mod/gravemente disminuido	30-44	2 controles/año	3 controles/año Referir al nefrólogo	3 controles/año Referir al nefrólogo
	E4	Gravemente disminuido	15-29	3 controles/año Referir al nefrólogo	3 controles/año Referir al nefrólogo	≥ 4 controles/año Referir al nefrólogo
	E5	Falla renal avanzada	< 15	≥ 4 controles/año Referir al nefrólogo	≥ 4 controles/año Referir al nefrólogo	≥ 4 controles/año Referir al nefrólogo

Los recuadros de TFG y albuminuria muestran el riesgo de progresión, morbilidad y mortalidad por color, de menor a mayor (verde, amarillo, naranja, rojo, rojo intenso)

- El color verde puede tener ERC a pesar de tener TFG y albuminuria normales, solo si tiene otros marcadores, como ecografías o biopsias renales alteradas, el amarillo requiere precaución y medidas al menos una vez al año; naranja requiere mediciones dos veces al año; el rojo requiere 3 controles/año y el rojo intenso 4 veces al año.
- Los números en los cuadros sugieren la frecuencia de visitas con su médico tratante (número de veces por año), o consultas especializadas con nefrólogos cuando el riesgo está en cualquiera de los dos rojos

ERC: enfermedad renal crónica; TFG: Tasa de filtrado glomerular
Adaptado y modificado de A Levin and PE Stevens: Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline. *Kidney International* (2014) 85, 49–61. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD; National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Practical approach to detection and management of chronic kidney disease for the primary care clinician. *Am J Med* 2016; 129:153-62.e7.

La enfermedad renal diabética hace referencia a cambios renales estructurales y alteraciones funcionales en el contexto de la diabetes mellitus; se caracteriza por albuminuria, hipertensión arterial y reducción progresiva de la TFGe¹¹.

Las vías y los procesos que conducen a la enfermedad renal diabética son heterogéneos e incluyen inflamación, fibrosis y lesión túbulo-glomerular. La hiperglucemia crónica (a través de la inflamación y de productos finales de glicosilación avanzada) así como la obesidad, la dislipidemia, la hiperuricemia y la hipertensión arterial no controlada, que acompañan frecuentemente a la DM2, contribuyen al daño renal¹².

El diagnóstico de la ERC es un procedimiento simple, económico y no invasivo que asocia dos mediciones de laboratorio que brindan información complementaria: la TFGe que valora función renal y la albuminuria que evalúa principalmente lesión de las estructuras glomerulares. La TFGe y los niveles de albuminuria son predictores de progresión de la enfermedad, como así también de las complicaciones asociadas. Sin embargo, tanto las lesiones patológicas^{1,13} como la progresión pueden ocurrir en ausencia de albuminuria o con niveles bajos¹⁴ en cerca de la mitad de los casos.

En la enfermedad renal diabética establecida, se han descrito recientemente otros biomarcadores plasmáticos proinflamatorios y profibróticos, tales como: la molécula de injuria renal 1, el receptor de factor de necrosis tumoral tipo 1 y tipo 2, la proteína quimiotáctica de monocitos-1 y la glicoproteína de unión a heparina y quitina. Estas moléculas se relacionan con el inicio y la progresión de la enfermedad renal. El nivel elevado de receptor de factor de necrosis tumoral tipo 2 parece ser el marcador más adecuado de alto riesgo de progresión; sin embargo, todavía se requieren más estudios para confirmar su utilidad y costo/efectividad en la práctica clínica¹⁴.

La Sociedad Argentina de Nefrología y las sociedades científicas nacionales^{15,16} que nuclean a los bioquímicos recomiendan la evaluación sistemática de la función renal y la albuminuria una vez al año¹⁵ en los pacientes con DM sin antecedentes de anormalidades previas; en caso de presentar alguna alteración, la evaluación debería ser más frecuente¹⁷. Es aquí donde radica la gran responsabilidad de los médicos del primer nivel de atención sobre la detección inicial o *screening* de la enfermedad renal en diabetes.

El rol metabólico y renal del GLP-1 nativo

El GLP-1 es una hormona secretada por las células L del íleon distal y el colon tras la ingesta. Forma parte de las llamadas genéricamente incretinas. Entre otras acciones, el GLP-1 estimula la secreción pancreática de insulina y reduce la liberación de glucagón, con la consecuente

reducción de la glucemia posprandial; asimismo, se describe un entecimiento del vaciamiento gástrico, una supresión de la producción hepática de glucosa y un incremento de la saciedad¹⁸. Localmente en el intestino, regulan el transporte de nutrientes e intervienen en la barrera intestinal. Además de su acción sobre el sistema nervioso central, los efectos periféricos del GLP-1 incluyen el efecto sobre el sistema vascular y la regulación de la excreción urinaria de líquidos y electrolitos según la ingesta¹⁹.

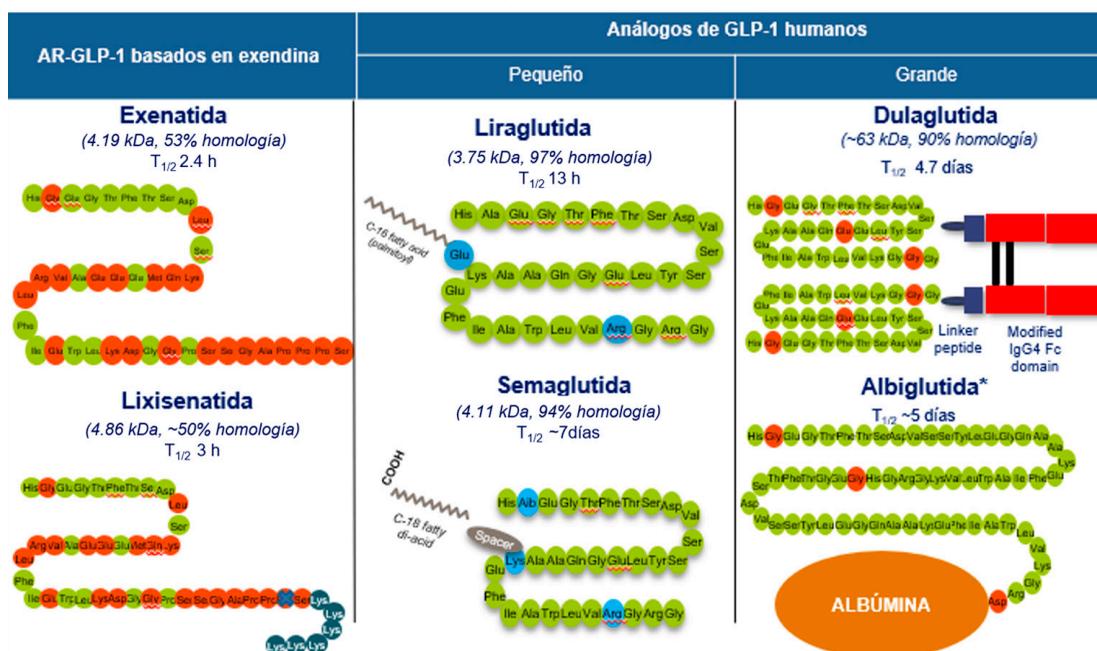
El GLP-1 circulante tiene una vida media muy corta (menos de 2 min) y se inactiva en forma rápida, principalmente por la ubicua enzima proteolítica dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4) y, en menor grado, por otras endo y aminopeptidasas²⁰. En los individuos con DM2, este efecto incretina está alterado, siendo hasta un 25 % menor²¹. En este blanco terapéutico, las terapias basadas en incretinas cobran especial relevancia, incluidos los AR-GLP1 resistentes a la degradación enzimática y los inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4) que generan un aumento del tiempo de vida de GLP-1 nativo. Nos centraremos en las acciones de los AR-GLP-1, los cuales se dividen en dos grupos según su origen: derivados de exendinas (exenatida, lixisenatida y efpeglenatida) y análogos del GLP-1 humano (liraglutida, albiglutida, dulaglutida, semaglutida) (Figura 2).

Efectos de los AR-GLP-1 a nivel renal

Los AR-GLP-1 tienen efectos favorables sobre la función renal y sus posibles acciones protectoras son multifactoriales más allá del control glucémico. Se han identificado receptores de GLP-1 en las células del músculo liso de las arteriolas preglomerulares (arteriolas aferentes, interlobares y arcuatas)²², en las células yuxtglomerulares y en el túbulo contorneado proximal^{23,24}. Si bien los mecanismos de acción de estas hormonas no han sido aún dilucidados por completo, inducen natriuresis y aumento de la diuresis, lo que podría explicar parcialmente la reducción de la presión arterial observada con la administración crónica de estos fármacos.

La hemodinamia glomerular depende de acciones preglomerulares, glomerulares y postglomerulares. Se postula que estas hormonas inhiben el contra-transportador de sodio-hidrógeno (NHE3), expresado en el ribete en cepillo del túbulo contorneado proximal, generando natriuresis y provocando por retroalimentación túbuloglomerular, la vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular²². Paralelamente, el agonismo del receptor GLP-1 sobre el aparato yuxtglomerular disminuye la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona a nivel renal (sobrexpresado en pacientes con nefropatía), generando vasodilatación de la arteriola eferente glomerular, lo que constituye una clara acción postglomerular. En paralelo

Fig. 2.– AR-GLP-1. Estructura molecular, tamaño y vida media



GLP-1: péptido similar al glucagón-1; AR -GLP-1: agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón; IgG4 Fc: fragmento de inmunoglobulina-G4 cristalizable; kDa: kilodalton

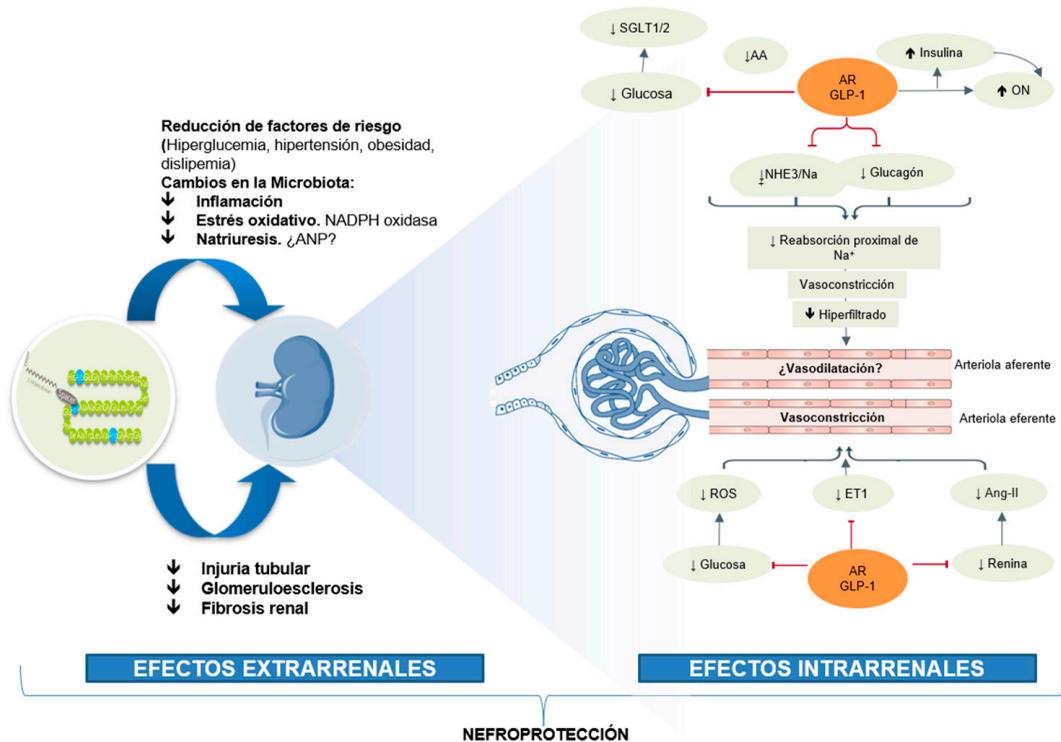
*Retirado del mercado
Adaptada y modificada de Lund A et al (Eur J Intern Med 2014;25:407–14). Wick A et al (J Am Acad Nurse Pract 2009;21(Suppl 1):623–30), White J (J Am Pharm Assoc 2009;49(Suppl. 1): S30-40); Madsbad S et al (Diabetes Obes Metab 2011;13:394–407); Dhruv UA et al (J Clin Diabetol 2016; 2:18-25).

se produce la activación de receptores de GLP-1 en los miocitos de las arteriolas renales, que generan vasodilatación y aumentan el filtrado glomerular²². Como resultante de estos agonismos con efectos tanto vasodilatadores como vasoconstrictores, la evidencia es de neutralidad en la hemodinamia glomerular. Otros mecanismos indirectos incluyen las modificaciones de los niveles circulantes de insulina, glucagón y adenosín trifosfato que regulan también la expresión del NHE3 y de los transportadores de sodio glucosa (SGLT)²⁵, así como un efecto inhibitorio simpático a nivel central con estimulación de la diuresis y la natriuresis^{25,26} (Figura 3).

Al mismo tiempo, dada la estrecha relación entre el estado inflamatorio y la DM2^{27, 28}, la presencia de citoquinas, células inflamatorias y factores de crecimiento estaría involucrada en la patogénesis de la enfermedad renal diabética a través del incremento de la inflamación y la fibrosis vascular²⁹. Esta alteración se desencadena en el túbulo contorneado proximal como consecuencia

de los fenómenos hemodinámicos y metabólicos generados por el aumento de la actividad de los SGLT2 y otros transportadores como el NHE3³⁰. Los AR-GLP1 modulan la inflamación en múltiples sitios, incluyendo los riñones y vasos sanguíneos, activando diversas vías antiinflamatorias con reducción del estrés oxidativo³¹. Además, se propone una correlación entre la alteración de la composición de la microbiota con la enfermedad renal³², ya que su desequilibrio favorece el pasaje de mediadores inflamatorios a través del intestino. Se destaca que en las glándulas de Brunner se concentra la mayor cantidad de receptores de GLP-1 del cuerpo humano, por lo que su agonismo disminuiría el ingreso de dichas moléculas inflamatorias. Sin embargo, el mecanismo exacto aún no está claro y podría ser el resultado de modificaciones en la ingesta después del inicio de las terapias con AR-GLP1^{24,34}. Los efectos de los AR-GLP1 sobre la función tubular y vascular renal en las personas con DM2 se resumen en la Figura 4.

Fig. 3.– Mecanismos nefroprotectores propuestos con GLP-1 en la diabetes



AA: aminoácidos; ANP: péptido natriurético atrial; AR GLP-1: Agonistas del receptor GLP-1; Ang-II: angiotensina II; ET1: Endotelina tipo 1; NF-KP: factor de necrosis kappa beta; NHE3: intercambiador sodio hidrógeno isoforma 3; ROS: especies reactivas del oxígeno; SGLT: cotransportador sodio-glucosa
 Adaptada y modificada de Kawanami D et al, *Front Pharmacol.* 2020;11:967 y Muskiet MHA et al, *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:605-28.

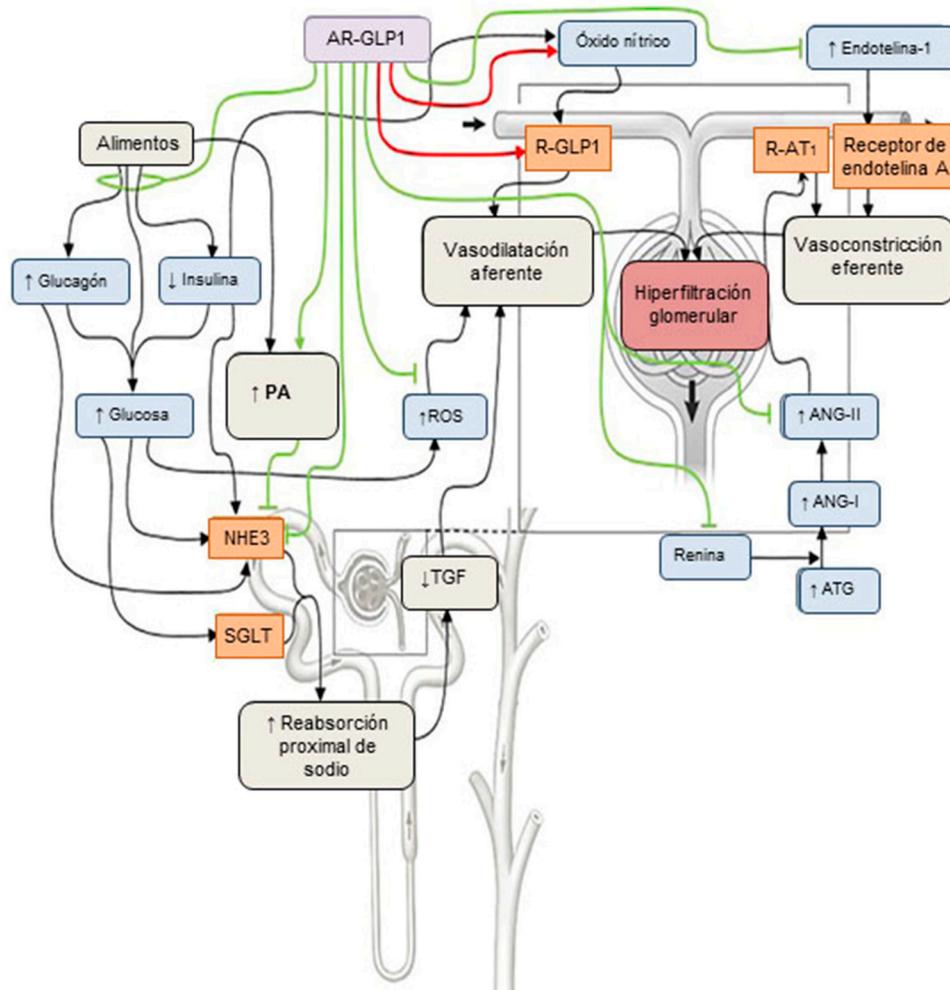
Evidencia de los estudios clínicos

Los efectos beneficiosos sobre la función renal en los pacientes con DM2 han sido demostrados en los estudios clínicos de eficacia y seguridad, así como también en los estudios de resultados cardiovasculares de los análogos del GLP-1 humano (liraglutida, albiglutida, dulaglutida, semaglutida) y recientemente también con epeglenatida, un derivado de exendina. Aunque el diseño y el objetivo principal de la mayoría de los estudios de resultados cardiovasculares es establecer la no inferioridad con respecto al placebo en términos de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por su sigla en inglés), todos estos estudios incorporaron criterios de valoración renales secundarios y exploratorios¹⁹ (Tabla 1).

El primer estudio de eficacia y seguridad con liraglutida realizado en una cohorte de pacientes con deterioro moderado de la función renal (TFGe: 30-59 ml/min/m²) (LIRA-RENAL) demostró que la terapia con este AR-GLP1 se asoció a una reducción significativamente mayor de la

glucemia en ayunas con menor riesgo de hipoglucemia y sin consecuencias negativas en la función renal³⁴. En el estudio de resultados cardiovasculares LEADER, se siguió durante una media de 3.8 años a 9340 pacientes con DM2 mayores de 50 años con al menos una condición cardiovascular (CV), incluida la ERC (definida como una TFGe < 60 ml/min/1.73 m² y/o un cociente albuminuria/creatininuria [RAC] ≥ 30 mg/g)³⁵. Los pacientes tratados con liraglutida presentaron una reducción significativa del 13% en los MACE (tasa combinada de mortalidad de causa CV, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no mortal) (*hazard ratio* [HR]: 0.87; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.78-0.97; p < 0.001 para no inferioridad; p = 0.01 para superioridad). Este estudio incluyó 2158 pacientes con TFGe < 60 ml/min/1.73 m², los cuales presentaron una reducción de riesgo de MACE aún mayor que aquellos con una TFGe > 60 ml/min/1.73 m² (HR: 0.69; IC95%: 0.57-0.85 vs HR: 0.94; IC95%: 0.83-1.07; p para la interacción = 0.01). En el subgrupo de 1130 pacientes con alto riesgo renal (TFGe < 60 ml/min/1.73

Fig. 4.– Efectos de los AR-GLP-1 sobre el riñón



ANG: angiotensina; ATG: angiotensinógeno; NHE3: contra-transportador de sodio-hidrógeno; PA: presión arterial; R-AT1: receptor de ANG; R-Endotelina: receptor de endotelina; R-GLP1: Receptor de GLP1; ROS: especies reactivas del oxígeno; SGLT: transportadores de sodio-glucosa; TFG: tasa de filtrado glomerular

Las flechas negras indican efectos hemodinámicos renales. Las flechas rojas indican efectos vasodilatadores. Las flechas verdes denotan inhibición de vías de señalización.

Adaptada y modificada de Van Baar et al (2019)¹²

m² y micro o macroalbuminuria), liraglutida también redujo el riesgo de eventos CV adversos tan eficazmente como en los subgrupos sin tales riesgos (HR: 0.63; IC95%: 0.49-0.82)³⁵. En este estudio se observó además una reducción del 22% en el criterio de valoración combinado renal (aparición de macroalbuminuria, duplicación de la creatinemia, TFGe ≤ 45 ml/min/1.73 m², necesidad de terapia de reemplazo renal o mortalidad de causa renal) en el grupo tratado con liraglutida (HR: 0.78; IC95%: 0.67-0.92; p = 0.003). Este resultado fue impulsado principalmente por la reducción de la aparición de macroalbuminuria persistente (HR: 0.74; IC95%: 0.60-0.91; p = 0.004)³⁷ (Tabla 1).

Muchos de los mecanismos nefroprotectores hemodinámicos, metabólicos y antiinflamatorios³⁰ que mejoran con la administración de liraglutida, también se han informado posteriormente con dulaglutida y semaglutida³⁸. La importante disminución de la albuminuria con el uso de estos fármacos no solo se relaciona con una menor progresión de la ERC, sino que también tiene un impacto CV³⁹ independiente de la caída de la TFG, jerarquizando así el síndrome cardiorenal.

En el estudio de seguridad CV de semaglutida (SUSTAIN-6)⁴⁰, de 104 semanas de duración en el que participaron 3297 pacientes con DM2 y riesgo CV o ECV establecida, el 10.7% presentaban solo ERC, el 58.8%

TABLA 1.— Estudios de seguridad cardiovascular y resultados renales de los AR-GLP-1 disponibles

Estudio	Droga e intervención	Objetivo renal combinado	Objetivos renales individuales				Muerte de causa renal
			Desarrollo o persistencia de macroalbuminuria	Duplicación de creatinina o disminución de la TFG (<45 ml/min/1.73 m ²)*	Necesidad de terapia de reemplazo renal	Muerte de causa renal	
			HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC95%)	HR (IC95%)	HR (IC95%)
LEADER n = 9340 3.8 años	Liraglutida 1.8 mg/día vs. placebo	Desarrollo de macroalbuminuria persistente. Duplicación persistente de creatinina y TFGe <45 ml/min/1.73 m ² Necesidad de terapia de reemplazo renal sin causa reversible de ER. Muerte por enfermedad renal	0.78 (0.67-0.92) p = 0.003	0.74 (0.60-0.91) p = 0.004	0.89 (0.67-1.19) p = 0.43	0.87 (0.61-1.24) p = 0.44	1.59 (0.52-4.87) p = 0.41
SUSTAIN 6 n = 3297 2.1 años	Semaglutida 0.5/ 1 mg semanal vs. placebo	Desarrollo de macroalbuminuria persistente. Duplicación persistente de creatinina y TFGe <45 ml/min/1.73 m ² Necesidad de terapia de reemplazo renal sin causa reversible de ER.	0.64 (0.46-0.88) p = 0.006	0.54 (0.37-0.77) p = 0.001 Semaglutida 0.5 mg: 0.80 [0.72; 0.90]; p < 0.001 Semaglutida 1 mg: 0.67 [0.60; 0.76]; p < 0.001	1.28 (0.64-2.58) p = 0.48	0.91 (0.40-2.07) p = 0.83	NE
REWIND n = 9901 5.4 años	Dulaglutida 1.5 mg semanal vs. placebo	Nueva macroalbuminuria Disminución sostenida de la TFGe de ≥ 30%* Terapia de reemplazo renal crónica	0.85 (0.77-0.93) p = 0.0004	0.77 (0.68-0.87) p < 0.0001	0.89 (0.78-1.01) p = 0.06	0.75 (0.39-1.44) p = 0.39	NE

ER: enfermedad renal; HR: hazard ratio; NE: no estudiado; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado

*En el estudio REWIND, el criterio fue la disminución sostenida de la TFGe ≥ 30%

Los HR se reportan con un intervalo de confianza de 95%

solo ECV y 13.4%, ambas. Semaglutida redujo un 26% el objetivo primario (MACE; HR: 0.74; IC95%: 0.58-0.95; $p < 0.001$ para no inferioridad), destacándose el alto riesgo CV de los pacientes incluidos (incidencia de MACE en el grupo placebo: 4.44 cada 100 personas/año, pese a recibir medicación cardioprotectora óptima en la mayoría de los casos). Asimismo, semaglutida redujo un 36% el riesgo del resultado renal compuesto, cuya definición fue similar a la del estudio LEADER (HR: 0.64; IC95%: 0.46-0.88; $p = 0.005$), impulsado igualmente por la reduc-

ción del 46% de la macroalbuminuria. Datos posteriores conjuntos de los resultados con semaglutida y liraglutida (Tabla 2) demostraron que los pacientes en tratamiento con estos fármacos presentaron menor riesgo de progresión a micro o macroalbuminuria y mayor probabilidad de regresión en la categoría de albuminuria versus placebo. La probabilidad de alcanzar una reducción del RAC del 30% fue mayor con los AR-GLP-1 vs. placebo ($p < 0.0001$ para todos los subgrupos de RAC)⁴¹ (Figuras 5 y 6). En el estudio REWIND participaron 9901 pacientes con

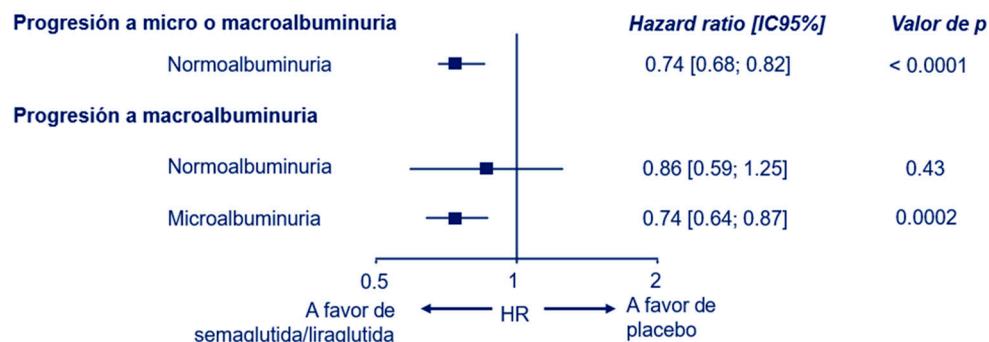
TABLA 2.– Estadio renal y de albuminuria basal de los pacientes de los estudios de seguridad cardiovascular SUSTAIN-6 y LEADER

Parámetro	Semaglutida/ Liraglutida (N = 6316)	Placebo (N = 6321)
Estadios renales	N (%)	N (%)
1-2	4745 (75.1%)	4829 (76.4%)
3a, 3b, 4 y 5	1571 (24.9%)	1492 (23.6%)
RAC (mg/g)		
< 30	3834 (62.0%)	3799 (61.6%)
30-300	1694 (27.4%)	1644 (26.7%)
> 300	655 (10.6%)	725 (11.8%)

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; N, número de pacientes. RAC: Relación albuminuria/creatinuria

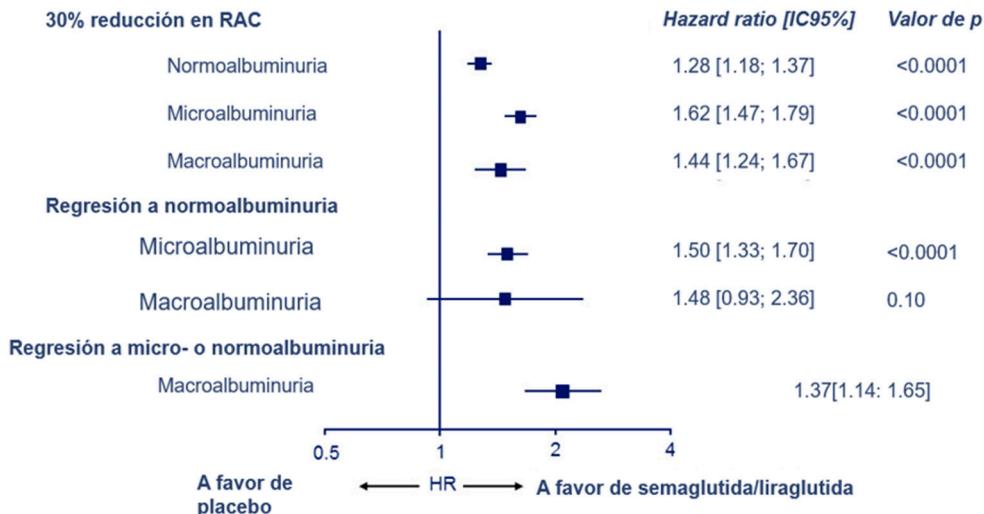
Conjunto de análisis completo. Los datos son medias ± desviación estándar. La función renal se basa en la TFGe (ml/min/1.73 m²) según la fórmula de Modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD)

Fig. 5.– Progresión en la clasificación relación albuminuria/creatininuria con semaglutida o liraglutida vs. placebo, por albuminuria basal.



HR: índice de riesgo; IC: intervalo de confianza; RAC: relación albuminuria /creatininuria
 Análisis basado en un modelo de riesgos proporcionales de Cox con tratamiento combinado como factor fijo. Normoalbuminuria definida como RAC < 30 mg/g; microalbuminuria definida como RAC ≥ 30 a 300 mg/g; macroalbuminuria definida como RAC > 300 mg/g.
 Adaptado de Perkovic et al. Presentado en 56° Congreso ERA-EDTA, 13–16 junio 2019, Budapest, Hungary; poster FP483

Fig. 6.— Reducción persistente del 30% de relación albuminuria/creatininuria y regresión de la clasificación de albuminuria con semaglutida o liraglutida versus placebo, por albuminuria basal



RAC: Relación albuminuria/creatininuria
 Normoalbuminuria: RAC < 30 mg/g; microalbuminuria: RAC ≥ 30 a 300 mg/g; macroalbuminuria: RAC > 300 mg/g
 Adaptado y modificado de Perkovic V, et al. *Nephrol Dial Transp* 2019.

DM2 mayores de 50 años con un evento o un factor de riesgo CV; se observó una reducción del 12% de los MACE (HR 0.88; IC95%: 0.79-0.99; p = 0.026) en aquellos tratados con dulaglutida *versus* placebo. El 31.5% de la población incluida presentaba enfermedad CV previa y el 22.2% tenía una TFGe < 60 ml/min/1.73 m². La incidencia del criterio combinado exploratorio renal (aparición de macroalbuminuria [RAC > 33.9 mg/dl], reducción sostenida de la TFGe ≥ 30% o necesidad de terapia de reemplazo renal) fue 15 % menor en la rama dulaglutida (HR: 0.85; IC95%: 0.77-0.93; p = 0.0004), después de una mediana de seguimiento de 5.4 años. Al igual que en los estudios previos, el efecto fue más acentuado para la macroalbuminuria (HR: 0.77; IC95%: 0.68-0.87; p < 0.0001)⁴² (Tabla 1).

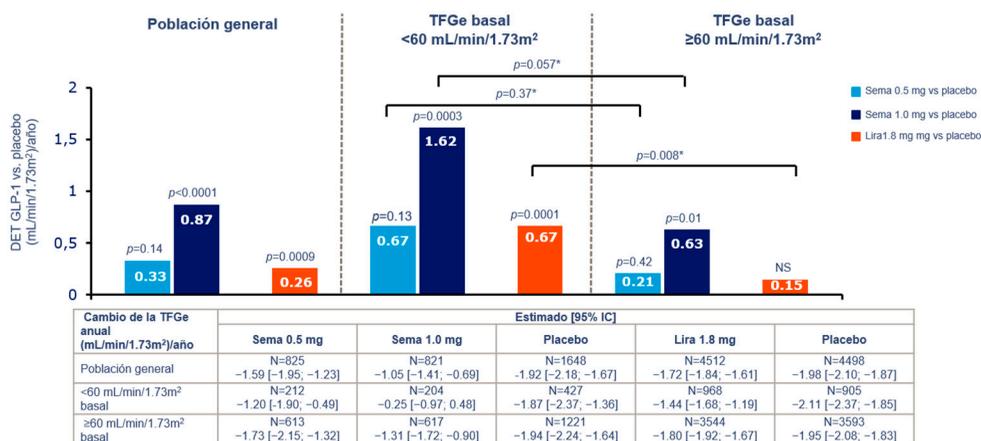
Por otro lado, hay evidencia de un efecto beneficioso de estas moléculas sobre la pérdida anual de la TFGe. Un análisis del estudio SUSTAIN-6 evidenció un enlentecimiento del deterioro de la TFGe anual en la población general con semaglutida (diferencia estimada de tratamiento [DET] media anual: 0.87 ml/min/1.73 m²). Este efecto pareció ser más pronunciado en el grupo con TFGe < 60 ml/min/1.73 m² (DET anual: 1.62 ml/min/1.73m²); en el estudio LEADER, la reducción anual de la TFGe también fue más lenta con liraglutida frente a placebo en la población general, siendo el efecto más marcado en los pacientes con TFGe basal < 60 ml/min/1.73 m² (DET anual: 0.67 ml/min/1.73 m²)⁴³ (Figura 7). Asimismo, en el estudio AWARD-7, se evidenció una menor declinación en la TFGe en los pacientes tratados con dulaglutida en

ambas dosis *versus* insulina glargina para niveles similares de control glucémico⁴⁴.

El recientemente publicado metanálisis de Sattar y col., incluyendo los resultados del estudio AMPLITUDE-O con epfeglenatida, confirmó un claro beneficio de la familia de AR-GLP-1 al reducir un 21% el desenlace compuesto renal (HR: 0.79; IC95%: 0.73-0.87; p < 0.0001), sin efecto en el empeoramiento de la función renal. Excluyendo al estudio ELIXA (en el cual se incluyeron pacientes con eventos coronarios recientes), los resultados mostraron una reducción del 22% del desenlace compuesto renal (HR: 0.78; IC95%: 0.71-0.87; p < 0.001) y una disminución del 18% del empeoramiento de la función renal (HR: 0.82; IC95%: 0.69-0.98; p = 0.03) (Figura 8). Estos resultados no se asociaron con un mayor riesgo de hipoglucemia severa, retinopatía o eventos adversos pancreáticos⁴⁵.

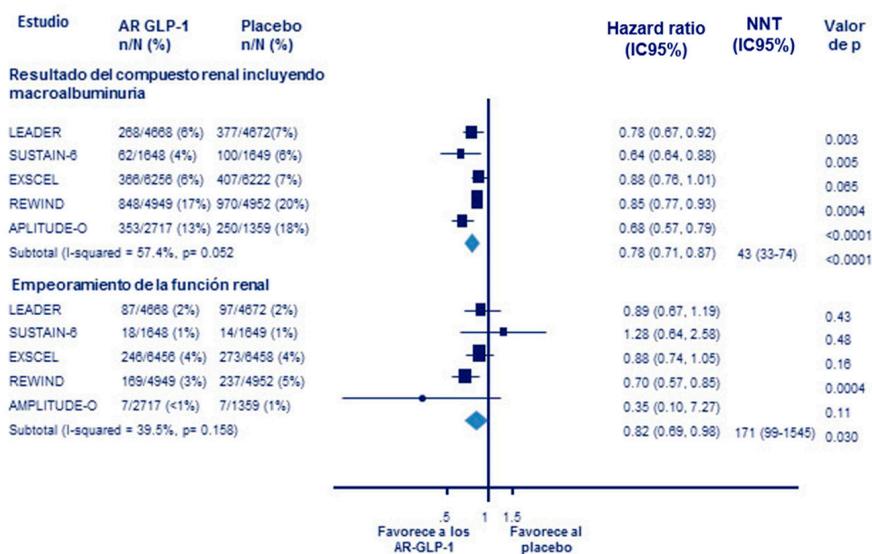
Resulta de interés señalar que el deterioro de la función renal representa por sí mismo una barrera para la administración de algunos fármacos antidiabéticos; esto jerarquiza los efectos de estos fármacos que pueden ser utilizados de manera segura incluso ante una TFGe < 30 ml/min hasta el ingreso a la diálisis (Figura 9)⁴⁶⁻⁴⁹. En este sentido, el análisis conjunto de Cherney y col. de los programas SUSTAIN y PIONEER objetivó que la eficacia en la reducción de la hemoglobina glicosilada atribuida a la semaglutida fue independiente de la TFGe incluso cuando fue menor a 45 ml/min/1.73 m² ⁵⁰. Asimismo, los objetivos metabólicos con esta familia de fármacos se logran con un bajo riesgo de hipoglucemias, incluso al complementar el tratamiento con insulina; este hecho es

Fig. 7.– Efecto sobre la TFGe de semaglutida y liraglutida: Datos de los estudios SUSTAIN 6 y LEADER



DET: diferencia estimada de tratamiento; IC: intervalo de confianza; Lira: Liraglutida; N: número de pacientes; NS: no significativo; Sema: semaglutida; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada
 * Los valores de p arriba de las líneas de corchetes son los valores de p para el tratamiento por interacción de subgrupos. Los valores p encima de las barras son para la diferencia estimada de tratamiento. Un valor positivo de diferencia estimada de tratamiento positivo indica una menor reducción de la TFGe con semaglutida o liraglutida frente a placebo.
 Adaptada y modificada de Perkovic V, et al, 2019⁴⁴.

Fig. 8.– Metaanálisis de los efectos de los AR-GLP-1 sobre el resultado renal compuesto y la función renal



	Puntaje GRADE (análisis principal)	Puntaje GRADE (análisis excluyendo al estudio ELIXA)
Resultado renal compuesto, incluyendo macroalbuminuria	3	3
Empeoramiento de la función renal	3	4

Se utilizó la herramienta GRADE para calificar la certeza de la evidencia: alta (≥4 puntos en general), moderada (3 puntos), baja (2 puntos) o muy baja (≤1 punto).

AR GLP-1: agonistas del receptor GLP-1; NNT: número necesario a tratar
 Adaptada y modificada de Sattar et al, 2021⁴⁶

Fig. 9.— Recomendaciones de uso de los AR-GLP-1 disponibles en Argentina⁴⁶⁻⁴⁹

Estadios renales	E1	E2	E3a	E3b	E4	E5	
TFGe (ml/min/1.73m ²)	≥ 90	90-60	59-45	44-30	29-15	<15	Diálisis
Lixisenatida 20µg SC diarios	✓	✓	✓	✓	X	X	X
Dulaglutida 0.75-1.5 mg SC semanales	✓	✓	✓	✓	✓	X	X
Liraglutida 1.2-1.8mg SC diarios	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Semaglutida 0.5-1mg SC semanales	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X

SC: subcutáneo; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado

Desarrollada por los autores de acuerdo con la información más reciente presentada ante ANMAT para cada producto.

muy relevante al considerar la labilidad de los pacientes con enfermedad renal diabética avanzada. Se suma a esta evidencia la reciente publicación del estudio *Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study* (GRADE) que comparó la efectividad de los fármacos comunes para tratar la DM2 durante un promedio de 5 años. Los resultados demostraron que la liraglutida fue tan efectiva en el control metabólico como la insulina, con el beneficio agregado de la reducción de las hipoglucemias⁵¹.

Finalmente, otra comorbilidad frecuente en esta población es la enfermedad vascular periférica. Tanto liraglutida como semaglutida redujeron los MACE de manera consistente tanto en los pacientes con enfermedad polivascular como con enfermedad vascular única, con resultados similares para MACE expandidos y muerte de causa CV^{52, 53}.

Guías de práctica clínica

La robusta evidencia sobre el impacto en el riesgo CV ha motivado la inclusión de los AR-GLP1 en el tratamiento de los pacientes con DM2 y ECV aterosclerótica y factores de riesgo CV con un nivel A de recomendación, así como en aquellos con enfermedad renal⁵⁴. Las recientes normativas de la *American Diabetes Association (ADA)*⁵⁵, las guías conjuntas de la *European Society of Cardiology (ESC)* y la *European Association for the Study of Diabetes (EASD)*⁵⁶, la guía de práctica clínica del programa *Kidney*

*Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*¹⁷ y las Guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)⁵⁶ incluyen recomendaciones al respecto que se sintetizan en la Tabla 3.

Datos del mundo real y estudios en curso

Los iDPP-4 son agentes antidiabéticos que también actúan incrementando la concentración plasmática de las incretinas, fundamentalmente GLP-1, al impedir su degradación. Si bien los iDPP-4 se consideran fármacos seguros desde el punto de vista CV, no han demostrado una reducción del riesgo de MACE. Asimismo, los AR-GLP1 se asocian con un mayor control de la glucemia y una mayor disminución relativa del peso corporal, en comparación con los iDPP-4⁵⁷.

Estos datos se ratifican a partir de la evidencia de estudios de la vida real. En un análisis de una base de datos de prescripciones de fármacos antidiabéticos en el que se identificaron 3195 indicaciones de AR-GLP1, los pacientes bajo este tratamiento evidenciaron una reducción del riesgo de eventos CV en comparación con la terapia con iDPP-4 (HR: 0.73; IC95%: 0.57-0.96)⁵⁸.

De igual forma, en un estudio de cohortes de la vida real en Suecia, Dinamarca y Noruega se incluyeron datos de 38 731 nuevos usuarios de AR-GLP1 (liraglutida, exenatida, lixisenatida o dulaglutida en el 92.5%, 6.5%, 0.7% y 0.6% de los casos, respectivamente). Mediante el cálculo de un puntaje de propensión, se comparó a

TABLA 3.— Recomendaciones para la nefroprotección en los pacientes con DM2 de las asociaciones científicas internacionales⁵¹⁻⁵⁵

Sociedad	Publicación	Recomendación para nefroprotección
American Diabetes Association (ADA)	2021	La ERC presenta un mayor riesgo de eventos CV. El uso de un AR-GLP-1 reduce los eventos renales, especialmente la albuminuria y su progresión, así como los eventos CV.
European Society of Cardiology (ESC) + European Association for the Study of Diabetes (EASD)	2019	El tratamiento con liraglutida y semaglutida se asocia con un menor riesgo de eventos renales. Se recomiendan su indicación frente a una TFGe > 30 ml/min/1.73 m ² (recomendación de clase IIA, nivel de evidencia B)
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)	2020	En los pacientes con DM2 y ERC que no alcanzan sus metas glucémicas individualizadas con metformina e i-SGLT2, o bien por intolerancia a dichos fármacos, se recomienda un AR-GLP-1 de acción larga (recomendación 1B). La elección del AR-GLP-1 debe priorizar a los agentes con beneficios cardiovasculares documentados.
Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)	2019	El tratamiento con un AR-GLP-1 (liraglutida o semaglutida) se asocia a un menor riesgo de deterioro de la función renal (recomendación B).

estos pacientes con un grupo de igual distribución por edad y sexo que empleaba iDPP-4. Se consideró como criterio principal de valoración combinado a la aparición de eventos renales graves (necesidad de terapia de reemplazo renal, mortalidad por causa renal, hospitalización por eventos renales). La terapia con AR-GLP1 se asoció con una reducción del 24% del riesgo combinado de estos eventos (HR: 0.76; IC95%: 0.68–0.85), equivalente a una diferencia absoluta de –1.5 eventos/1000 pacientes/año (IC95%: –2.1 a –0.9). Estos beneficios se atribuyeron a una disminución del 27% en el riesgo de progresión a terapia de reemplazo renal (HR: 0.73; IC95%: 0.62-0.87) y de hospitalización por eventos renales (HR: 0.73; IC95%: 0.65-0.83)⁵⁹.

Como se describió anteriormente, los estudios de resultados cardiovasculares como LEADER, SUSTAIN 6 y REWIND han mostrado que el tratamiento con AR-GLP1 puede estar asociado con un beneficio en los resultados de la función renal. Sin embargo, el efecto observado de semaglutida sobre la disminución de la TFGe y los criterios de valoración renales duros (por ejemplo, enfermedad renal terminal), requieren más estudio. Por esta razón actualmente se está llevando a cabo el estudio FLOW con un periodo de seguimiento más prolongado, que evaluará específicamente el efecto de este AR-GLP1

en los resultados renales de pacientes con DM2 y ERC preexistente⁶⁰. Se agrega que el modo de acción detrás del posible efecto renal observado con los AR-GLP1 aún no está completamente entendido. Para brindar respuesta a este interrogante, actualmente también se encuentra en curso el estudio mecanístico REMODEL, el cual fue diseñado en base a la hipótesis de que semaglutida puede tener acciones directas sobre el riñón. Se espera que la inclusión de participantes de ambos estudios finalice en 2024⁶¹.

Conclusiones

Los AR-GLP1 se asocian con beneficios CV y renales en las personas con DM2. Aunque su mecanismo de acción no depende del control glucémico, deberíamos también ampliar el concepto cardiorrenal a cardio-reno-metabólico, pues estos fármacos no pierden su eficacia hipoglucemiante aun en estadios avanzados de ERC a diferencia de otros grupos terapéuticos. Este efecto, sumado al bajo riesgo de hipoglucemia, jerarquiza a los AR-GLP1 en esta población vulnerable de pacientes. En función de la evidencia farmacológica, de los datos de investigaciones clínicas y de estudios de vida real, los AR-GLP1 pueden

considerarse como agentes nefroprotectores para los pacientes con DM2 y ERC, caracterizada por su elevada morbilidad secundaria al compromiso renal y CV.

Agradecimientos: Los autores expresan su agradecimiento al equipo de Agencia médica, por su colaboración en la preparación y edición del manuscrito, y declaran que el apoyo editorial fue financiado por Novo Nordisk A/S.

Conflicto de intereses: Alicia Elbert participó en conferencias de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi y Servier. Investigadora en estudios clínicos de Novonordisk, Bayer, Biosidus, Glaxo, Boehringer, Merck, Astra Zeneca.

Carlos Castellaro participó en conferencias y *advisory board* de Novo Nordisk.

Felipe Inserra recibió honorarios por conferencias de los Laboratorios: Astra Zeneca, Baliarda, Boehringer Ingelheim, Casasco y Novo Nordisk.

Leon Litwak es miembro del *board* latinoamericano de Eli Lilly y Sanofi. Miembro del board nacional de Novo Nordisk, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Astrazeneca, y Abbott. Investigador principal y coordinador regional de protocolos de investigación pertenecientes a Eli Lilly, Novo Nordisk, Astrazeneca, Roche, Abbott y conferencista de los laboratorios mencionados.

Alfredo Wassermann es National Leader del protocolo de investigación FLOW de Novo Nordisk.

Isaac Sinay participó en asesorías y / o actividad docente con NovoNordisk, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Gador y Química Montpellier.

Bibliografía

- Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI). Registro Argentino de Diálisis Crónica 2018. Informe 2019. En: <https://bit.ly/3otFFGh>, consultado septiembre de 2021.
- United States Renal Data System. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. En: <https://www.usrds.org/media/2371/2019-executive-summary.pdf>, consultado septiembre de 2021.
- Ninomiya T, Perkovic V, De Galan Be, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813-21.
- Giuseppina R, Alguwaihes A, Bayram F, et al. Cardiovascular disease and medication use by CKD risk groups in people with type 2 diabetes: a post hoc analysis from CAPTURE. Abstract PO0974. Presentado en el Congreso de la American Society of Nephrology, 2020. En: <https://bit.ly/3izsAHL>, consultado octubre de 2021.
- Nathan DM. Diabetes: advances in diagnosis and treatment [corrección publicada en JAMA. 2015; 314(24):2693]. *JAMA* 2015; 314(10): 1052-62.
- Ministerio de Salud de la Nación. Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud - Indicadores priorizados, 2020. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/2deg-encuesta-nacional-de-nutricion-y-salud-indicadores-priorizados>, consultado septiembre de 2021.
- Dieuzeide G, De Lored L, Pugnali N, Rodríguez MV, Nardone L, Oviedo A. Función renal en personas con diabetes tipo 2 con y sin enfermedad cardiovascular: un análisis post hoc de la población argentina del estudio CAPTURE. *Rev Soc Arg Diab* 2020; 54(Supl-22): 375-6.
- Dieuzeide G, Hermida S, Pugnali N, Rodríguez MV, Waitman JN, Oviedo A. Evaluación contemporánea del uso de medicación para la diabetes en personas con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular: un análisis preespecificado de la población argentina que participa en el estudio multinacional y transversal CAPTURE. *Rev Soc Arg Diab* 2020; 54(Supl-22): 377-8.
- Lavalle Cobo A, Harwicz P, Buso C, et al. Utilización de tratamientos con beneficio cardiovascular y adherencia a hábitos saludables en una población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en seguimiento por médicos cardiólogos. *Rev Soc Arg Diab* 2020; 54(Supl-22): 369-70.
- Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 2014; 85: 49-61
- Pérez-Pacheco AI, Kunz-Martínez W. The privileged position of GLP-1 in diabetic nephropathy. *Endocrinol Metab Int J* 2018; 6: 233-9.
- Van Baar MJB, Van del Aart AB, Hoogenberg K, et al. The incretin pathway as a therapeutic target in diabetic kidney disease: a clinical focus on GLP-1 receptor agonists. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019; 10: 1-11.
- Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003; 52:1036-40.
- Lee CH, Lam KS. Biomarkers of progression in diabetic nephropathy: The past, present and future. *J Diabetes Investig* 2015; 6: 247-9.
- Alles A, Fraga A, García R, et al. Detección de la enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario. *Nefrol Arg* 2010, 8: 48-54
- Inserra F, Angerosa M, Alegre JR, et al. Documento de Consenso: Implicancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Rev Nefrol Dial Transpl* 2013; 33: 233-48.
- Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020; 98: S1-S115.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705.
- Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 605-28.
- Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 479-86.
- Færch K, Torekov SS, Vistisen D, et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: The ADDITION-PRO Study. *Diabetes* 2015; 64: 2513-25
- Jensen EP, Poulsen SS, Kissow H, et al. Activation of GLP-1 receptors on vascular smooth muscle cells reduces the autoregulatory response in afferent arterioles and increases renal blood flow. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308: F867-77.
- Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: F355-63.
- Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution

- revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014; 155: 1280-90.
25. Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 88-103.
 26. Asmar A, Simonsen L, Asmar M, et al. Renal extraction and acute effects of glucagon-like peptide-1 on central and renal hemodynamics in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2015; 308: E641-9.
 27. García C, Feve B, Ferré P, et al. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes Metab* 2010; 36: 327-38.
 28. Charlton A, Garzarella J, Jandeleit-Dahm KAM, Jha JC. Oxidative stress and inflammation in renal and cardiovascular complications of diabetes. *Biology (Basel)* 2020; 10:18.
 29. Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 3094642.
 30. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 2032-45.
 31. Giacco F, Du X, Carratu A, et al. GLP-1 cleavage product reverses persistent ROS generation after transient hyperglycemia by disrupting an ROS-generating feedback loop. *Diabetes* 2015; 64: 3273-84.
 32. Wang L, Li P, Tang Z, Yan X, Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep* 2016; 6: 33251.
 33. Bang-Berthelsen CH, Holm TL, et al. GLP-1 induces barrier protective expression in Brunner's glands and regulates colonic inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2078-97.
 34. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, 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.
 35. Satman I, R Rea R, Eriksson M, et al; LEADER Trial Investigators. LEADER-6: baseline renal function and associated factors in a high cardiovascular risk type 2 diabetes population. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 1631-9
 36. Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 138: 2908-18
 37. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.
 38. Vitale M, Haxhi J, Cirrito T, Pugliese G. Renal protection with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Curr Opin Pharmacol* 2020; 54: 91-101.
 39. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:2073-81.
 40. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-44.
 41. Perkovic V, Bain S, Bakris G, et al. FP483. Effects of semaglutide and liraglutide on urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) – a pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Nephrol Dial Transp* 2019; 34(Supp_1): gfz106.FP483.
 42. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-30.
 43. Perkovic V, Bain S, Bakris G, et al. FP482. EGFR loss with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue treatment: data from SUSTAIN-6 and LEADER. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(Supp_1): gfz106.FP482.
 44. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, 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.
 45. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, 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.
 46. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 5659/2019. En: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2018/Dispo_5659-18.pdf consultado noviembre 2021.
 47. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Número: DI-2019-8570-APN-ANMAT#MSYDS. En: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2019/Dispo_MSYS_8570-19.pdf; consultado noviembre 2021.
 48. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 2468/2010. En: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2010/Dispo_2468-10.pdf; consultado diciembre 2021.
 49. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición Ozempic DI-2020-924-APN-ANMAT#MS. En: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Febrero_2020/Dispo_0924-20.pdf; consultado diciembre 2021.
 50. Cherney D, Hadjadj S, Idorn T, et al. Hemoglobin A1c reduction with the GLP-1 receptor agonist semaglutide is independent of baseline eGFR: post hoc analysis of SUSTAIN and PIONEER programs. Abstract PO1021. American Society of Nephrology Kidney Week, October 2020. En: <https://www.asn-online.org/education/kidney-week/2020/program-abstract.aspx?controlId=3444819>; consultado octubre 2021.
 51. Nathan DN, GRADE Investigators. Results of the glycaemia reduction approaches in diabetes- a comparative effectiveness (GRADE) study. American Association Virtual 81st Scientific Sessions, 2021. En: <https://www.prnewswire.com/news-releases/liraglutide-and-insulin-more-effective-in-maintaining-average-blood-glucose-levels-than-other-common-diabetes-drugs-301321396.html>; consultado octubre 2021.
 52. Verma S, Bhatt DL, Bain SC, et al. Effect of liraglutide on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and polyvascular disease: results of the LEADER trial. *Circulation* 2018; 137: 2179-83.
 53. Verma S, Rasmussen S, Saevereid HA, Sejersten-Ripa M. Liraglutide and semaglutide reduce cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and peripheral arterial disease. Abstract #590. Presented at the European Association for the Study of Diabetes, 56 th Annual Meeting. 21-25 September 2020. En: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/liraglutide-and-semaglutide-reduce-cardiovascular-events-in-patients-with-type-2-diabetes-and-peripheral-arterial-disease-23ea6a24-9d7a-49cc-94f7-8decba5e741c> consultado octubre 2021.
 54. American Diabetes Association. 11. Microvascular com-

- plications and foot care: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Supplement 1): S151-S167.
55. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Europ Heart J* 2020; 41: 255-323.
 56. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. Rev. ALAD 2019; 1-125. En: <https://bit.ly/3ph2w5r>; consultado enero 2021.
 57. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: review of head-to-head clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 178.
 58. Yang CT, Yang CY, Ou HT, et al. Comparative cardiovascular safety of GLP-1 receptor agonists versus other glucose-lowering agents in real-world patients with type 2 diabetes: A nationwide population-based cohort study. *Cardiov Diabetol* 2020; 19: 83.
 59. Pasternak B, Wintzell V, Eliasson B, et al. Use of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and risk of serious renal events: Scandinavian Cohort Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 1326-35.
 60. ClinicalTrials.Gov. A research study to see how semaglutide works compared to placebo in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease (FLOW). En: <http://bit.ly/39iFtld>; consultado octubre 2021.
 61. ClinicalTrials.Gov. A Research study to find out how semaglutide works in the kidneys compared to placebo, in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease (the REMODEL Trial) (REMODEL). NCT04865770. En: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04865770>; consultado octubre 2021.