

Efectos de AGLP1 en pacientes con enfermedad renal diabética en cuanto al pronóstico renal

Effects of AGLP1 in patients with diabetic kidney disease regarding renal prognosis

Miguel Ángel González Martínez ¹, Juan de Dios López-González Gila ¹, Carlos Mañero Rodríguez ¹, José Miguel Seguí Ripoll ²

ABSTRACT

Nowadays, there are multiple families of drugs for treating diabetes mellitus type 2, each of which has different therapeutic targets, highlighting the GLP1 receptor agonists (aGLP1). The main objective of this project was to study the effect of GLP1 receptor agonists in patients with diabetic kidney disease concerning renal prognosis. A historical cohort study, in which a group of patients with diabetic kidney disease whose treatment includes aGLP1 was compared to another group of patients with the same underlying disease whose treatment of diabetes mellitus type 2 does not include aGLP1. In the results, we observed that the presence of aGLP1 in the treatment supposes a RR of 0.057 (CI 0.008-0.394) compared with the group without aGLP1 (RR 17.55, CI 2.537-121.383) concerning the production of a deterioration of the glomerular filtration rate (GFR) >20%; as well as a RR of 0.285 (CI 0.126-0.645) comparing the treatment group without aGLP1 (RR 3.51, CI 1.551-7.942) with the increase in albuminuria >10%. In short, GLP1 agonists present benefits not only in glycemic control and cardiovascular risk but also with renal prognosis independently.

Keywords: agonist GLP1, diabetic kidney disease, proteinuria, cardiovascular risk.

RESUMEN

Hoy en día existen múltiples familias de fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, cada uno de los cuales presenta diferentes dianas terapéuticas, destacando los agonistas del receptor GLP1 (aGLP1). El objetivo principal fue estudiar el efecto de los agonistas del receptor de GLP1 en pacientes con enfermedad renal diabética en relación al pronóstico renal. Se ha realizado un estudio de cohortes histórico, en el que se compara un grupo de pacientes con enfermedad renal diabética cuyo tratamiento incluía aGLP1, con otro grupo de pacientes con la misma enfermedad de base cuyo tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 no incluía aGLP1. En los resultados, se observó que la presencia en el tratamiento de aGLP1 supone un RR de 0.057 (CI 0.008-0.394) frente al grupo de tratamiento sin aGLP1 (RR 17.55, CI 2.537-121.383) con respecto a un deterioro del filtrado glomerular (FG) superior al 20%; así como un RR de 0.285 (CI 0.126-0.645) frente al grupo de tratamiento sin aGLP1 (RR 3.51, CI 1.551-7.942) para un aumento de la albuminuria >10%. En definitiva, los agonistas del GLP1 no solo presentan beneficios en relación al control glucémico y del riesgo cardiovascular, sino también

Correspondencia:
M-Á. González Martínez
ORCID:
0009-0007-5318-5423
miguel.agm1505@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar

Recibido: 13-09-2023
Corregido: 08-02-2024
Aceptado: 19-04-2024

1) Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Av. del Conocimiento, s/n, 18016 Granada. España
2) Universidad Miguel Hernández. Avinguda de la Universitat d'Elx, s/n, 03202 Elche, Alicante. España

en lo referente al pronóstico renal de manera independiente.

Palabras clave: agonistas GLP1, enfermedad renal diabética, proteinuria, riesgo cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Diabética (ERD) es en la actualidad la principal causa de insuficiencia renal crónica terminal o ERC avanzada, que en numerosas ocasiones acaba precisando de tratamiento renal sustitutivo, siendo una de las complicaciones microangiopáticas más severas de la DM. Se entiende como tal la afección renal en el paciente diabético, que se manifestará habitualmente por proteinuria y se acompañará en numerosas ocasiones de hipertensión arterial (HTA) y disminución progresiva de la función renal. Sin embargo, es imposible saber la verdadera incidencia y prevalencia de la ERC y la insuficiencia renal por diabetes, ya que las biopsias renales (el “gold standard” para el diagnóstico de la ERD) se realizan con poca frecuencia en pacientes con diabetes y ERC^(1,2).

Un aspecto fundamental es recordar que el daño renal por diabetes se produce en el trascurso de años de evolución, y por tanto es un proceso lentamente progresivo. La ERC terminal por diabetes suele establecerse tras 20-30 años de evolución. Debe entenderse por tanto que el tratamiento tiene que ser dinámico y lo más precoz posible, adaptado a la evolución clínica del paciente, siendo uno de los pilares fundamentales del mismo el control glucémico, cuyo objetivo será reducir las complicaciones microvasculares y probablemente macrovasculares si se realiza en fases precoces de la enfermedad, y por tanto preservar la función renal.

Hoy en día, existen múltiples familias de fármacos para el tratamiento de la DM tipo 2, cada uno de los cuales presenta diferentes dianas terapéuticas. Dentro de estas familias de fármacos, hay que destacar aquellas que actúan sobre las incretinas, que son hormonas peptídicas derivadas principalmente del tracto gastrointestinal, responsables del llamado “efecto incretina” que se define como la mejora de la cantidad de insulina secretada después de la ingesta oral de glucosa en comparación con el nivel de insulina secretada después de la infusión intravenosa de glucosa. Este fenómeno es crucial para la regulación del aumento

de la glucosa posprandial, siendo responsable de hasta el 70% de la secreción de insulina en individuos sanos^(3,4).

El péptido similar al glucagón-1 (GLP1) es un péptido producido a partir de proglucagón por la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 1 (PCSK1) o tipo 3 (PCSK3) en un proceso postraduccional en células L que se localizan principalmente en el íleon terminal y el colon. La secreción de GLP1 es fuertemente estimulada por los productos digeridos de los alimentos consumidos (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres), así como por los ácidos biliares secretados después de la ingesta de alimentos, a través del mecanismo relacionado con los niveles intracelulares de calcio y/o AMPc⁽⁵⁻⁷⁾.

Dentro de este grupo farmacológico, hay que destacar a los agonistas del receptor GLP1 (aGLP1), que como habíamos comentado, se trata de una incretina intestinal que aumenta la secreción pancreática de insulina en respuesta a la ingesta, ententece el vaciamiento gástrico y reduce el apetito. Los aGLP1 son efectivos para mejorar el control de la glucemia, siendo el riesgo de hipoglucemias mínimo⁽⁸⁾. Además, una de sus principales ventajas es su capacidad de reducir de peso, estando aprobado (en concreto la liraglutida) como tratamiento de obesidad en pacientes no diabéticos⁽⁹⁾.

Existen algunas diferencias entre los diferentes tipos de aGLP1^(10,11) en función de sus vidas medias. Los aGLP1 de acción corta, incluidas la exenatida y la lixisenatida, activan los receptores de GLP1 de forma intermitente, imitando la acción del GLP1 nativo; como consecuencia de ello se produce la preservación de la capacidad de ralentizar el vaciamiento gástrico e influir en el aumento de la glucosa posprandial. Los aGLP1 de acción prolongada, que incluyen liraglutida, exenatida LAR, albiglutida, dulaglutida y semaglutida, activan los receptores de GLP1 continuamente. Tienen un impacto superior en el nivel de glucosa en ayunas y en el valor de HbA1c que los agentes de acción corta, pero no conservan la capacidad de retrasar el vaciamiento gástrico, probablemente debido a la taquifilaxia resultante de la activación constante del receptor.

En relación a los efectos cardiovasculares de los aGLP1, los fármacos como la liraglutida, semaglutida y dulaglutida han demostrado presentar efectos beneficiosos, reduciendo el riesgo

de evento cardiovascular⁽¹²⁻¹⁴⁾.

El mecanismo de acción directa de los aGLP1 en el riñón no se ha estudiado en profundidad a día de hoy, sin embargo, el principal efecto fisiológico del aGLP1 en el riñón posiblemente sea reducir la presión intraglomerular, reduciendo la pérdida de elementos de alto peso molecular en el filtrado glomerular. Esto permitiría mayor tiempo para la absorción de dichos elementos por otros tejidos, sin tener que gastar energía para transportarlos⁽¹⁵⁾. Por otro lado, reducir la presión intraglomerular tendrá un efecto antiproteinúrico en el riñón diabético y ayudará a preservar la función renal.

Sin embargo, como hemos podido observar, no existen muchos estudios que valoren los posibles beneficios renales de los aGLP1 como objetivos primarios, sino que suelen presentarse como objetivos secundarios en ensayos que valoraban el riesgo cardiovascular (RCV) de dichos fármacos. El propósito de nuestro trabajo es evaluar como objetivo principal, el impacto renal del uso de los aGLP1 en la ERD.

OBJETIVOS

1) Determinar si el uso de los agonistas del receptor de GLP1 producen una disminución del progresivo deterioro de la función renal (medido como descenso del filtrado glomerular mayor del 20%), así como estabilidad o descenso de albuminuria (medido como no aumento de albuminuria mayor al 10%), en pacientes con enfermedad renal diabética, en comparación con otro grupo de pacientes cuyo tratamiento no incluya aGLP1.

2) Analizar si el uso de los agonistas del receptor de GLP1 produce un descenso del peso corporal de aproximadamente el 10%, en comparación con el grupo de pacientes que reciben el tratamiento estándar de la DM tipo 2, pero que no incluya aGLP1.

3) Comparar la media de tensión arterial sistólica y diastólica en ambos grupos de tratamientos, con el fin de objetivar cuál de ellos produce un mejor control de la tensión arterial.

4) Describir la incidencia de efectos adversos en ambos grupos, con el fin de objetivar si el uso de aGLP1 se asocia a una mayor presencia de los mismos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para poder llevar a cabo dicho trabajo, se

ha realizado un estudio observacional analítico retrospectivo, en concreto un estudio de cohortes histórico, en un período de tres años (2019-2022) con un seguimiento de doce meses por paciente, en el que se comparó un grupo de pacientes con ERD cuyo manejo integral con medidas higiénico-dietéticas y tratamiento médico en el que se incluía: inhibidor del SRAA, tratamiento insulínico ajustado al que lo precisara e inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo II; además de estatina y/o ezetimiba frente a la dislipidemia, junto con el control de otros factores de progresión de ERC; se asociaba al tratamiento un aGLP1 en contraposición a otro grupo de pacientes con la misma enfermedad de base (ERD) en el que no se incluía aGLP1.

Se incluyen pacientes con ERD en seguimiento en Consultas Externas de Riesgo Vascular de Nefrología entre 2019 y 2022.

Criterios de inclusión

Pacientes ≥ 18 años; con una antigüedad de al menos un mes de diagnóstico de DM tipo 2; albuminuria > 30 mg/24h o cociente albúmina/creatinina (CAC) > 30 mg/gr; y FG estimado por EPI-CKD > 15 ml/min o creatinina sérica < 3 mg/dL.

Criterios de exclusión

Pacientes en tratamiento con inhibidores del SGLT2; diagnóstico de enfermedad renal no diabética conocida; y cualquier enfermedad concomitante que pueda interferir con la finalización o cumplimentación del estudio: se incluyen pluripatología con enfermedad oncológica/infecciosa activa con mal pronóstico a corto plazo, fragilidad alta o muy alta medida por la escala CFS (Clinical Frailty Scale), hipersensibilidad al fármaco y/o deseo expreso del paciente en no participar en el estudio.

En cuanto al tamaño muestral, para determinar el riesgo de que los pacientes que recibieran un aGLP1 desarrollaran un deterioro de la función renal, con un nivel de significación del 5% y asumiendo una prevalencia del factor de exposición del 40%, utilizamos una cohorte de exposición de 26 sujetos, además de otra cohorte de comparación de 40 sujetos. Por último, utilizamos como estrategia el muestreo no probabilístico consecutivo hasta completar el cupo de sujetos predefinido.

Toda la información se ha obtenido de las historias clínicas y de los registros informáticos hospitalarios, salvaguardando la confidencialidad de los pacientes.

Análisis estadístico

La información de las variables cuantitativas con distribución continua se presenta mostrando su media y desviación típica cuando tengan una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov) y en caso contrario o si existiesen valores extremos que pudieran desviar la media del verdadero punto central, con mediana e intervalo intercuartílico. Para las variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas y porcentaje.

El análisis de los datos se llevó a cabo con el programa SPSS v.25 (IBM SPSS Statistics), considerando que los resultados son significativos cuando el valor de "p" es menor a 0,05. La asociación entre dos variables categóricas se analizó con tablas de contingencia utilizando la prueba X² y cuando esta no cumplió las condiciones de validez, se utilizó el test Exacto de Fisher (Objetivo 1, 2 y 4). Por otro lado, para analizar si existen diferencias significativas entre las medias de dos variables cuantitativas se utilizó la t-student o U-Mann Whitney para variables paramétricas y no paramétricas respectivamente (Objetivo 3). Además, para medir la magnitud de la asociación entre dos variables, utilizamos el odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). Posteriormente, se llevó a cabo un análisis multivariante ajustando cada variable por

las otras que han resultado significativas, mediante la realización de una regresión, mostrando los odds ratios y sus intervalos de confianza al 95% de cada variable. Por último, se calculó el riesgo relativo (RR) de la presencia en el tratamiento de aGLP1 en relación con cada una de las variables incluidas en el estudio que resultaron estadísticamente significativas.

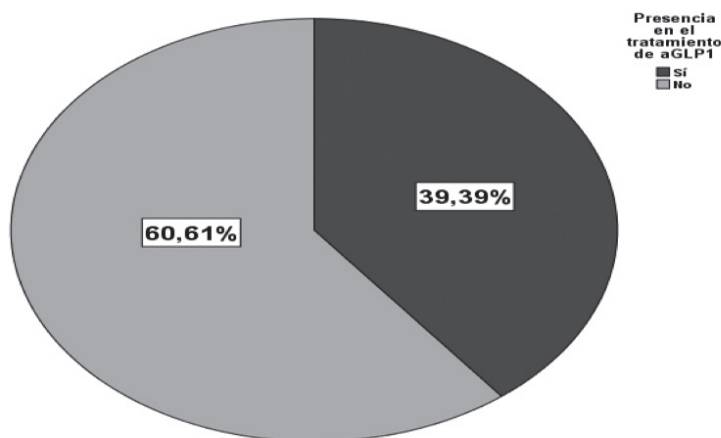
Aspectos éticos y legales

El estudio se realizó de acuerdo a los principios éticos que se derivan de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, octubre de 2013). Además, se realizó de acuerdo con el protocolo de buena práctica clínica (BPC) de acuerdo con las directrices de la conferencia internacional sobre armonización (ICH) y los requisitos normativos para las instituciones participantes. El estudio se ejecutó según un protocolo revisado y aprobado por un Comité Ético de Investigación. Se considera que los beneficios del estudio están en proporción con los riesgos; y se respetaron los derechos y el bienestar de los sujetos. Este estudio se llevó a cabo de conformidad con el Reglamento General de Protección de Datos 2016/679 y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

RESULTADOS

El total de pacientes estudiados fueron 66; 26 (39,39%) recibieron tratamiento con aGLP1 y 40 pacientes (60,61%) con tratamiento para la ERD sin incluir aGLP1 (**Gráfico 1**).

Gráfico 1: Gráfico de sectores. Porcentaje de expuestos (presencia en el tratamiento de aGLP1) y no expuestos (no presencia en el tratamiento de aGLP1)



La distribución por género fue: 48 hombres (72.7%) y 18 mujeres (27.3%), mientras que la

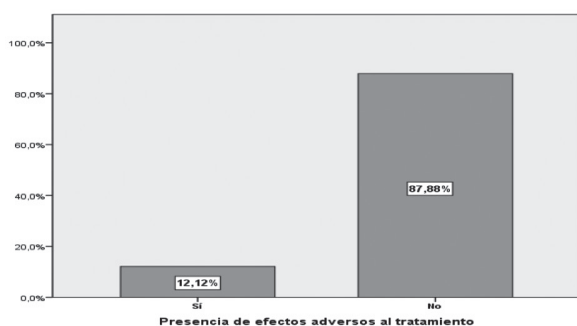
mediana de edad se situó alrededor de los 74 años (RIQ: 68.5-77). La media global del FG fue de

41.7 mL/min/1.73m², medido por la fórmula CKD-EPI. En contraposición, el índice de masa corporal (IMC) se situó en 33.8 kg/m². Más de un 85% de todos los pacientes presentaban enfermedades concomitantes a esta entidad, como son la hipertensión arterial y la dislipemia. La mayoría de los pacientes presentaban grados de albuminuria elevados, principalmente estadio dos/tres- con una media de 280 mg/g, medido por el cociente urinario albúmina/creatinina (ACR).

En función del grupo de tratamiento asignado, la distribución por género fue de 17 hombres (65.4%) y 9 mujeres (34.6%) en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con aGLP1; mientras que los que recibieron tratamiento para la ERD sin incluir aGLP1 consistían en 31 hombres (77.5%) y 9 mujeres (22.5%).

En el seguimiento, se observó que 28 pacientes (42.4%) presentaron deterioro del filtrado glomerular, mientras que 38 pacientes (57.6%) no lo desarrollaron. Por otro lado, 32 pacientes (48.5%) presentaron un aumento de la albuminuria, mientras que en 34 pacientes (51.5%) se permaneció estable. En cuanto al descenso del peso corporal, 15 pacientes (22.7%) lo presentaron, mientras que 51 pacientes (77.3%) se mantuvieron en su peso basal. La mediana de TAS y TAD fue de 135.5 mmHg (RIQ: 129-150) y de 80 mmHg (RIQ: 70-88.2) respectivamente. Por último, 8 pacientes (12.1%) presentaron efectos adversos, mientras que 58 pacientes (87.9%) se mantuvieron estables en cuanto al tratamiento (**Gráfico 2**).

Gráfico 2: Gráfico de barras. Porcentaje de presencia de efectos adversos vs no presencia de efectos adversos al tratamiento en el total de la muestra a estudio.



En el análisis descriptivo (**Tabla 1**), se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.004$) en relación con la variable edad entre ambos grupos, siendo la mediana de edad en el grupo con aGLP1 de 70.5 años (RIQ: 61.7-74.2), inferior al del grupo de pacientes sin aGLP1, con una mediana de edad de 75 años (RIQ: 71.2-79.7).

En cuanto a la variable deterioro del filtrado glomerular se observó que fue significativamente diferente entre los grupos ($p<0.001$), en la que en el grupo de pacientes con aGLP1, 25 pacientes (96.2%) no presentaron deterioro del filtrado glomerular y únicamente 1 paciente (3.8%) presentó deterioro del mismo; en contraposición con el grupo de pacientes que no incluían en su tratamiento aGLP1, donde 27 pacientes (67.5%) presentaron deterioro del filtrado glomerular, mientras que 13 pacientes (32.5%) no llegaron a desarrollarlo. De manera similar, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al aumento de albuminuria en controles analíticos ($p<0.001$), en donde se aprecia que en el grupo de pacientes con aGLP1, 5 de ellos (19.2%) presentaron aumento de albuminuria, mientras que 21 pacientes (80.8%) no se objetivó aumento de la misma; por otro lado, el porcentaje de pacientes con aumento de albuminuria fue superior en el grupo que no incluía en su tratamiento aGLP1, en donde 27 pacientes (67.5%) presentaron aumento de albuminuria y 13 pacientes (32.5%) se mantuvieron estables.

Respecto a la pérdida de peso corporal, se objetivaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes ($p<0.001$), siendo el porcentaje de pacientes con descenso del peso corporal superior en el grupo de pacientes con aGLP1, donde 14 pacientes (53.8%) perdieron peso, mientras que 12 pacientes (46.2%) se mantuvieron estables en cuanto a su peso; en contraposición con los pacientes que no incluían en su tratamiento aGLP1, donde 1 paciente (2.5%) perdió peso y 39 pacientes (97.5%) se mantuvieron iguales en cuanto al mismo.

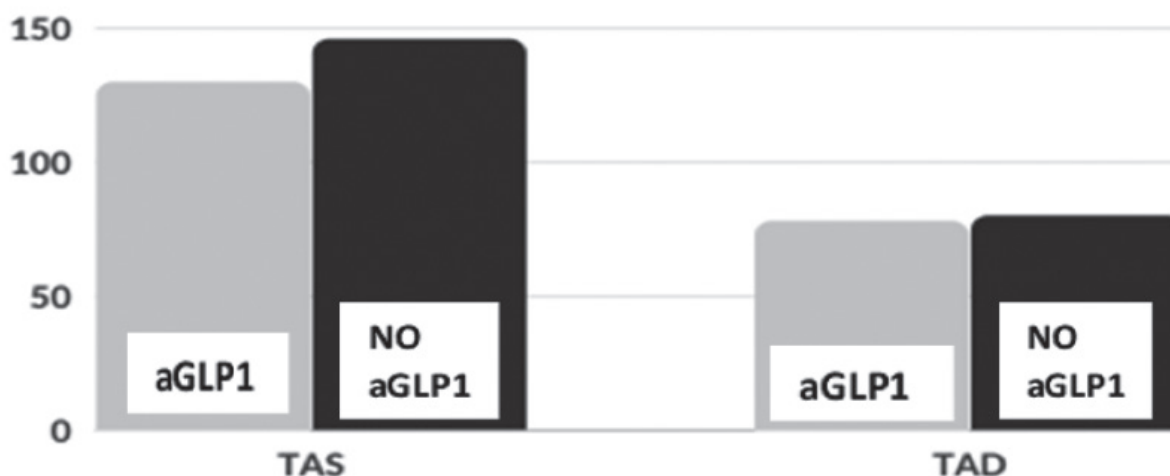
Hay que destacar que se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.001$) en relación con la variable tensión arterial sistólica entre ambos grupos (**Gráfico 3**), siendo la mediana de TAS en el grupo con aGLP1 de 130 mmHg (RIQ: 122-138.5), inferior al del grupo de pacientes sin aGLP1, con una mediana de TAS de 146.5 mmHg (RIQ: 132-158.7).

Tabla 1: Características de 66 personas en un estudio de cohortes histórico sobre pacientes con enfermedad renal diabética en seguimiento en Consultas Externas de Riesgo Vascular de Nefrología entre 2019 y 2022.

	Total (N=66), n (%)	aGLP1 (n=26), n (%)	No aGLP1 (n=40), n (%)	p-Valor ^a
Edad del paciente (años), mediana; RIQ	74; 68.5-77	70.5; 61.7-74.2	75; 71.2-79.7	0.004 ^b
Sexo del paciente				0.280
Hombre	48 (72.7)	17 (65.4)	31 (77.5)	
Mujer	18 (27.3)	9 (34.6)	9 (22.5)	
Deterioro del Filtrado Glomerular^c				<0.001
Sí	28 (42.4)	1 (3.8)	27 (67.5)	
No	38 (57.6)	25 (96.2)	13 (32.5)	
Aumento de albuminuria^d				<0.001
Sí	32 (48.5)	5 (19.2)	27 (67.5)	
No	34 (51.5)	21 (80.8)	13 (32.5)	
Descenso del peso corporal^e				<0.001
Sí	15 (22.7)	14 (53.8)	1 (2.5)	
No	51 (77.3)	12 (46.2)	39 (97.5)	
Tensión Arterial Sistólica (mmHg), mediana; RIQ^b	135.5; 129-150	130; 122-138.5	146.5; 132-158.7	0.001 ^b
Tensión Arterial Diastólica (mmHg), mediana; RIQ^b	80; 70-88.2	78; 68-85.7	80; 70-89	0.526 ^b
Presencia de efectos adversos^f				0.464 ^g
Sí	8 (12.1)	2 (7.7)	6 (15)	
No	58 (87.9)	24 (92.3)	34 (85)	

RIQ, recorrido intercuartílico (cuartil 25-cuartil 75). **A)** Prueba de Chi-cuadrado a menos que se especifique otra prueba. **B)** Prueba T de Student para dos muestras independientes. **C)** Presencia de disminución del FG >20%. **D)** Presencia de aumento de albuminuria >10%. **E)** Descenso del peso corporal mayor o igual a 10%. **F)** Reacciones cutáneas en el punto de inyección, síntomas gastrointestinales, hipoglucemias y/o retención hidrosalina. **G)** Test estadístico exacto de Fisher

Gráfico 3: Gráfico de barras. Mediana de TAS y TAD comparando ambos grupos de tratamiento (presencia de aGLP1 vs no presencia en el tratamiento de aGLP1).



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación con el sexo ($p=0.280$), niveles de tensión arterial diastólica ($p=0.526$) y la presencia de efectos adversos al tratamiento ($p=0.464$). Para determinar la magnitud y dirección de la asociación entre la

variable “Presencia en el tratamiento de aGLP1” con el resto de las variables que resultaron significativas en el estudio anterior, se llevó a cabo un análisis univariado, y posteriormente un análisis multivariado (**Tabla 2**).

Tabla 2: Factores asociados a la presencia en el tratamiento de aGLP1 en un estudio de cohortes histórico sobre pacientes con enfermedad renal diabética en seguimiento en Consultas Externas de Riesgo Vascular de Nefrología entre 2019 y 2022.

	OR cruda	(95% CI)	OR ajustada ^{a-b}	(95% CI)
Edad del paciente (años)				
Mayor de 70 años	1		1	
Menor o igual a 70 años	3.44	(1.18-10.02)	7.89	(0.63-98.90)
Deterioro del Filtrado Glomerular^c				
No	1		1	
Sí	0.019	(0.002-0.158)	0.26	(0.02-0.431)
Aumento de albuminuria^d				
No	1		1	
Sí	0.115	(0.35-0.373)	0.67	(0.006-0.78)
Descenso del peso corporal^e				
No	1		1	
Sí	45.50	(5.41-382.65)	183.77	(2.71-12423.75)
Tensión Arterial Sistólica (mmHg)				
Mayor de 140 mmHg	1		1	
Menor o igual a 140 mmHg	4.51	(1.49-13.64)	10.43	(0.61-175.75)

OR, odds ratio; CI, intervalo de confianza. **A)** Odds ajustado para todas las variables de la tabla. **B)** Regresión logística a menos que se especifique otra prueba. **C)** Presencia de disminución del FG >20%. **D)** Presencia de aumento de albuminuria >10%. **E)** Descenso del peso corporal mayor o igual a 10%.

En el análisis univariado (OR cruda), se observó que la presencia en el tratamiento de aGLP1, suponía un factor protector para la variable deterioro del filtrado glomerular (OR 0.019, CI 0.002-0.158) y la variable aumento de albuminuria (0.115, CI 0.35-0.373). Por otro lado, la presencia en el tratamiento de aGLP1 suponía un factor de riesgo para los pacientes con edad menor o igual a 70 años (OR 3.44, CI 1.18-10.02), con tensión arterial sistólica menor o igual a 140 mmHg (OR 4.51, CI 1.49-13.64) y en aquellos pacientes que habían presentado un descenso del peso corporal mayor o igual a 10% (OR 45.50, CI 5.41-382.65).

En el análisis multivariado por medio de una regresión logística binaria (OR ajustada), se observó que la presencia en el tratamiento de aGLP1 se mantuvo como un factor protector con respecto a la presencia de deterioro del filtrado glomerular (OR 0.26, CI 0.02-0.431) y el aumento

de albuminuria (OR 0.67, CI 0.006-0.78). Por otro lado, la presencia en el tratamiento de aGLP1 también se mantuvo como factor beneficioso en relación a la presencia de un descenso del peso corporal mayor o igual >10% (OR 183.77, CI 2.71-12423.75). La asociación observada en el análisis univariado entre la edad menor o igual a 70 años, así como la tensión arterial sistólica menor o igual a 140 mmHg, con la presencia en el tratamiento de aGLP1, perdió significación estadística cuando se ajustó por el resto de las variables (OR 7.89, CI 0.63-98.90 y OR 10.43, CI 0.61-175.75).

Se calculó el riesgo relativo (RR) de la presencia en el tratamiento de aGLP1 con cada una de las variables incluidas en el estudio que resultaron estadísticamente significativas. La presencia de aGLP1 en el tratamiento supone un RR de 2.22 (CI 1.11-4.43) para el grupo de pacientes con edad menor o igual a 70 años;

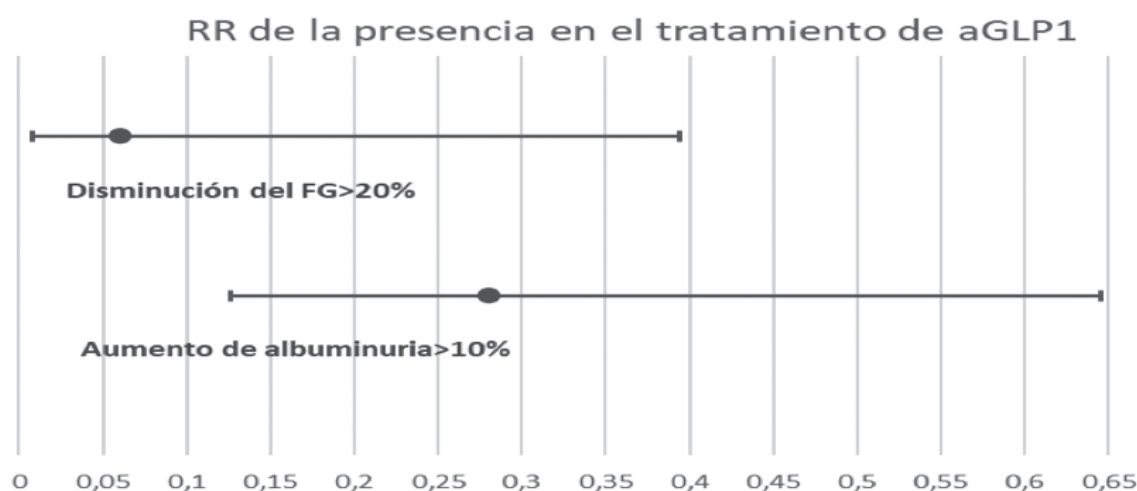
así como un RR de 1.81 (CI 1.19-2.74) para el grupo de pacientes con tensión arterial sistólica menor o igual a 140 mmHg.

En lo referente al pronóstico renal (**Gráfico 4**), la presencia en el tratamiento de aGLP1 supone un RR de 0.057 (CI 0.008-0.394) frente al grupo de tratamiento sin aGLP1 (RR 17.55, CI 2.537-121.383) con respecto a la producción de un deterioro del FG>20%; así como un RR

de 0.285 (CI 0.126-0.645) frente al grupo de tratamiento sin aGLP1 (RR 3.51, CI 1.551-7.942) para el grupo de pacientes en los que se produjo un aumento de la albuminuria>10%.

Por último, se ha observado que la presencia en el tratamiento de aGLP1 supone un RR de 21.53 (CI 3.01-154.09), para el grupo de pacientes en los que se produjo un descenso del peso corporal mayor o igual a 10%.

Gráfico 4: Representación de los riesgos relativos de la presencia en el tratamiento de aGLP1 en relación con las variables representativas del pronóstico renal



DISCUSIÓN

En este trabajo se ha estudiado el impacto de la utilización de los aGLP1 en una población diabética con ERD sin llegar a precisar terapia renal sustitutiva (TRS), frente a no usarlos, en términos de impacto en variables pronósticas renales como no progresión del deterioro del filtrado glomerular, así como la estabilización o incluso mejoría de la albuminuria.

En primer lugar, diferenciando según si el paciente presentaba en su tratamiento aGLP1 y su influencia en el pronóstico renal, podemos afirmar en base a nuestros resultados, en los que la presencia en el tratamiento de aGLP1 suponía un RR de 0.057 (CI 0.008-0.394) con respecto a la producción de un deterioro del FG>20%, así como un RR de 0.285 (CI 0.126-0.645) para el grupo de pacientes en los que se produjo un aumento de albuminuria>10%, que el uso de aGLP1 en el tratamiento de la ERD constituye un factor protector en cuanto al progresivo

deterioro de la función renal.

Dicho efecto protector a nivel renal, lo podemos observar en diversos ensayos clínicos como el estudio LEADER⁽¹²⁾, el estudio SUSTAIN-6⁽¹³⁾ o el estudio REWIND⁽¹⁴⁾, en los que el uso de aGLP1 ejerció un efecto nefroprotector. En el estudio LEADER, además de demostrar que la utilización de liraglutida en asociación con la terapia estándar producía una reducción de la Hb1Ac del 0.4%, así como una reducción del peso de 2.3 Kg, en comparación con placebo, se estudiaron como objetivos secundarios desenlaces renales tales como aparición de nueva macroalbuminuria, duplicación de creatinina sérica, requerimiento de TRS y/o muerte por enfermedad renal, demostrándose una reducción de los desenlaces renal en un 22%, siendo el beneficio renal predominantemente impulsado por una reducción del 26% en la macroalbuminuria en comparación con el grupo placebo. En el

estudio SUSTAIN-6, se estudiaba el efecto de la semaglutida en relación al RCV, siendo uno de sus resultados secundarios valorar el grado de deterioro de la función renal, observándose que tras 2 años de seguimiento, la incidencia de nefropatía nueva o de empeoramiento en el grupo de semaglutida fue menor que en el grupo de placebo con un HR 0.64 (IC95%:0.46–0.88, $p=0.05$). Finalmente, en el estudio REWIND, se estudiaba el efecto de la dulaglutida con relación al RCV, presentando como desenlaces renales secundarios; el desarrollo de macroalbuminuria, disminución del 30% del FG y/o requerimiento de TRS, observándose en sus resultados una reducción del 15% de sus desenlaces renales en comparación con placebo. Dichos datos se pueden aplicar de forma general – con las limitaciones evidentes - en nuestro estudio.

Los aGLP-1 pueden mediar el pronóstico cardiovascular mediante el control de diversos factores de riesgo como la HTA, dislipidemia, reactividad plaquetaria, disfunción endotelial, así como también a través de efectos cardioprotectores directos. Se ha demostrado que pueden tener un impacto positivo en la reducción de la aterosclerosis subyacente en la enfermedad cardiovascular, aunque los mecanismos que vinculan la hiperglucemia y la aterosclerosis acelerada no se han explicado completamente pero parecen estar mediados por inflamación vascular, disfunción endotelial y estrés oxidativo; como se demostró en un ensayo clínico ⁽¹⁶⁾ en el que la exenatida estimulaba la producción de óxido nítrico en células endoteliales induciendo vasodilatación aun en presencia de niveles elevados de glucosa o lípidos en sangre. Por otro lado, los resultados del programa de estudios LEAD ⁽¹⁷⁾ (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) demostraron que la liraglutida se asoció a un descenso rápido (en las primeras 2 semanas) y sostenido de la TA sistólica, observándose una reducción todavía mayor en la TA sistólica (-11,4 mmHg) en aquellos pacientes con una TA sistólica elevada al inicio del estudio; mientras que no se observaron diferencias en cuanto a la TA diastólica en los estudios LEAD.

Uno de los aspectos más relevantes, en lo referente a nuestros resultados, fue la relación entre los niveles de TA con la presencia en el tratamiento de aGLP1. Como podemos

extrapolar de nuestros datos, existe asociación significativa entre el uso de aGLP1 y la presencia de tensión arterial sistólica menor o igual a 140 mmHg (RR 1.81, CI 1.19-2.74), de tal forma que podemos concluir que el uso de estos fármacos implica un menor riesgo de tensión arterial sistólica elevada. No se observaron diferencias significativas en cuanto a los valores de la tensión arterial diastólica, sin embargo, se debe tener en cuenta el tamaño muestral ($n=66$) lo que podría haber influido a la hora de poder objetivar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en base al tratamiento.

En relación con la variable peso corporal, podemos observar de nuestros resultados cómo el uso de aGLP1 va asociado a un mayor riesgo de descenso del peso corporal mayor o igual a 10% en contraposición con el grupo de control (RR 21.53, CI 3.01-154.09). Sin embargo, se debe tener en cuenta el amplio intervalo de confianza, lo que se traduce en una precisión baja, como consecuencia probable del tamaño muestral. La secreción del GLP-1 por parte de las células L del intestino delgado posee un efecto regulador de la saciedad. En general, la pérdida de peso es de mayor magnitud cuanto más elevado es el exceso ponderal de partida, además de contribuir a la mejoría de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como la HTA, la dislipidemia o la esteatosis hepática. Actualmente, la liraglutida está autorizada a dosis de 3 mg/día para el tratamiento de la obesidad, alcanzando reducciones superiores a 10 kg en 1 año, y manteniéndose el rendimiento durante 2 años ⁽⁹⁾.

A partir de los datos obtenidos en el presente estudio, podemos manifestar que se observó mayor presencia de efectos adversos en el grupo sin aGLP1 en contraste con el grupo de pacientes que presentaban en su tratamiento aGLP1, aunque dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los efectos adversos de los aGLP1 más frecuentes fueron los efectos secundarios gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea. Otros efectos secundarios menos frecuentes fueron las reacciones locales en el lugar de la inyección. Los efectos gastrointestinales suelen ser de intensidad leve-moderada y mejoran durante las primeras semanas de tratamiento. En relación con el grupo sin aGLP1, la gran mayoría de los efectos secundarios fueron hipoglucemias.

Limitaciones y fortalezas

Este estudio presenta las limitaciones propias de los estudios observacionales retrospectivos, no permitiéndonos establecer causalidad, sino sólo asociación entre los factores observados, sin que, además, podamos excluir que haya factores desconocidos que expliquen los resultados y quedaran fuera de nuestro análisis. Por otro lado, se debe tener en cuenta el pequeño tamaño muestral lo que podría haber influido a la hora de poder objetivar diferencias estadísticamente significativas, además de disminuir la precisión en cuanto a localizar el verdadero parámetro poblacional, al presentarse intervalos de confianza excesivamente amplios para determinados desenlaces.

Entre sus fortalezas, destaca que podría ampliarse y ser de base para futuras investigaciones; incluyendo las variables dislipemia, tabaquismo, obesidad, presencia en el tratamiento de antiHTA antiproteínúricos, si existen diferencias en función del tipo de fármaco aGLP1 empleado, así como estudiar si el pronóstico renal varía en función del estadio de enfermedad renal crónica del paciente. Por otro lado, otra fortaleza a tener en cuenta del presente proyecto es su aplicabilidad y utilidad en la práctica clínica diaria, al tratarse de un estudio realizado en condiciones habituales del día a día del profesional de la salud, y al tratarse de un fármaco que abarca diversas especialidades como son la nefrología, endocrinología y cardiología.

CONCLUSIONES

En pacientes diabéticos con ERD no en TRS, el tratamiento con aGLP1 aporta beneficios, directos y/o indirectos, a nivel renal, por cuanto retrasan la aparición o progresión de la ERC.

Los agonistas del receptor GLP-1 han demostrado también en nuestro trabajo, que tienen un gran impacto en ralentizar o disminuir la progresión a la macroalbuminuria, posiblemente debido a los efectos sobre otros factores de riesgo (como la HTA, el sobrepeso-obesidad) que favorecen la progresión de la ERD.

En definitiva, el arsenal terapéutico para la diabetes ha aumentado con la llegada de nuevas familias farmacológicas como los agonistas del GLP1; tratándose de un grupo farmacológico que no sólo presenta beneficios en relación al control glucémico y del riesgo cardiovascular,

sino también en lo referente al pronóstico renal de manera independiente, siendo por tanto un fármaco para tener presente en nuestra práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Albertus P, Ayanian J, Balkrishnan R, . US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2017 Mar;69(3 Suppl 1):A7-A8.
- 2) Wu B, Bell K; Stanford A et al. Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns-NHANES 2007-2012. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4:e000154. Doi: 10.1136/bmjdr-2015-000154.
- 3) Scheen AJ. Effects of glucose-lowering agents on surrogate endpoints and hard clinical renal outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2019;45:110-121. Doi: 10.1016/j.diabet.2018.10.003.
- 4) Nauck, M.A.; Homberger, E.; Siegel, E.G., Allen, R.C.; Eaton, R.P.; Ebert, R.; Creutzfeldt, W. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986, 63, 492-498. Doi: 10.1210/jcem-63-2-492.
- 5) Holst, J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol. Rev.* 2007, 87, 1409-1439. Doi: 10.1152/physrev.00034.2006.
- 6) Boer, G.A.; Holst, J.J. Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches. *Biology* 2020,9, 473. Doi: 10.3390/biology9120473.
- 7) Worthington, J.J.; Reimann, F.; Gribble, F.M. Enteroendocrine cells-sensory sentinels of the intestinal environment and orchestrators of mucosal immunity. *Mucosal Immunol.* 2018, 11, 3-20. Doi: 10.1038/mi.2017.73.
- 8) Bettge K; Kahle M; Abd El Aziz MS; Meier JJ; Nauck MA. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:336-347. Doi: 10.1111/dom.12824.
- 9) Potts JE; Gray LJ; Brady EM; Khunti K; Davies MJ; Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison

- meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 29;10(6): e0126769. Doi: 10.1371/journal.pone.0126769.
- 10) Madsbad, S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes. Metab.* 2016,18, 317–332. Doi: 10.1111/dom.12596.
- 11) Buse J.B; Rosenstock, J; Sesti, G; Schmidt W.E; Montanya, E; Brett J.H et al. LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: A 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009, 374, 39–47. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)60659-0.
- 12) Marso, S.P.; Daniels, G.H.; Brown-Frandsen, K.; Kristensen, P.; Mann, J.F.; Nauck, M.A.; et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 311–322. Doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- 13) Marso, S.P.; Bain, S.C.; Consoli, A.; Eliaschewitz, F.G.; Jódar, E.; Leiter, L.A.; et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 1834–1844. Doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
- 14) Gerstein HC; Colhoun HM; Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
- 15) Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15:197-207. Doi: 10.1007/s11154-014-9287-7.
- 16) Koska J; Sands M; Burciu C; D’Souza KM; Raravikar K et al. Exenatide protects against glucose and lipid-induced endothelial dysfunction: Evidence for direct vasodilation effect of glp-1 receptor agonists in humans. *Diabetes* 2015, 64: 2624-2635. Doi: 10.2337/db14-0976.
- 17) Ampudia-Blasco F.J.; Calvo Gómez C.; Cos Claramunt X.; García Alegría J.; Jódar Gimeno E. et al. Liraglutide in the treatment of type 2 diabetes: recommendations for better patients’ selection from a multidisciplinary approach. *Avances en Diabetología.* 2010; 26:226-34. Doi:10.1016/S1134-3230(10)64003-3.