

En la búsqueda de la nefroprotección. Los pilares del tratamiento 2024

In the pursuit of nephroprotection. The pillars of the 2024 treatment

Felipe Inserra¹

ABSTRACT

Chronic kidney disease has, after almost 20 years of “status quo,” made significant progress in terms of nephroprotection. In the last five years, in addition to the already consolidated renal protection provided by drugs that block the renin-angiotensin system, three other strategies have been added that have confirmed significant benefits for the kidney and its functionality. These are type 2 inhibitors of sodium-glucose co-transport, mineralocorticoid receptor antagonists, particularly non-steroidal ones, and recently GLP-1 receptor agonists. The latter two strategies have solid evidence of kidney disease secondary to type 2 diabetes mellitus for now. This review describes the main results that support their effects and indications for these drugs. These support the growing consensus on their combined use as pillars of nephroprotective treatment. It is possible that with new results and an understanding of how to associate these strategies with each patient or clinical phenotype preferentially, we can obtain increasing benefits to significantly change the course of CKD.

Correspondencia:

Felipe Inserra
ORCID:
0000-0002-6671-874X
felipe.inserra@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar

Recibido: 03-09-2024

Corregido: 11-11-2024

Aceptado: 12-11-2024

RESUMEN

La enfermedad renal crónica tiene, luego de casi 20 años de “status quo”, importantes progresos en términos de nefro protección. En los últimos 5 años se han sumado, a la ya consolidada protección renal brindada por las drogas que bloquean el Sistema Renina Angiotensina, otras tres estrategias que han confirmado beneficios significativos sobre el riñón y su funcionalidad. Ellas son: los inhibidores tipo 2 del co-trasporte sodio-glucosa, los antagonistas del receptor mineralocorticoide, particularmente los no esteroideos, y recientemente los agonistas del receptor GLP-1. Estos dos últimos con evidencias sólidas en la enfermedad renal secundaria a diabetes mellitus tipo 2 por ahora. Esta revisión describe los principales resultados que avalan sus efectos e indicaciones de estas drogas. Los mismos dan soporte al creciente consenso en su uso combinado a maneras de pilares del tratamiento nefroprotector. Es posible que con nuevos resultados y entendimiento de como asociar, de manera preferente, estas estrategias en cada paciente o fenotipo clínico podamos obtener beneficios crecientes para cambiar significativamente el rumbo de la ERC.

Keywords: renal protection, RAS blockade, SGLT-2 inhibitors, non-steroidal MR antagonists, GLP-1RA

Palabras Clave: protección renal, bloqueo del SRA, iSGLT-2, antagonistas del RM no esteroideos, ARGLP-1

1) Médico especialista en Nefrología. Comité de Salud Renal y del Grupo de Trabajo Hipertensión Arterial y Daño Vascular, Codirector del Curso Cardio-Vásculo-Renal 2023, Sociedad Argentina de Nefrología. Ex presidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Director de la Maestría de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial. Universidad Austral.

Luego de 20 largos años sin avances en la terapéutica de la enfermedad renal crónica (ERC), nuevos fármacos confirmaron ser efectivos en un porcentaje mayoritario de pacientes, y recibieron la aprobación para la prevención y retardo del daño renal crónico. Las últimas drogas aprobadas y efectivas para retardar la progresión de la ERC fueron las drogas que bloquean al Sistema Renina Angiotensina (SRA).

Nefro y cardio protección mediante el bloqueo del Sistema Renina Angiotensina

Fuimos de los primeros obtener resultados alentadores con estas drogas en el tratamiento de la ERC, esos datos fueron publicados hace casi 35 años ^(1,2). Pocos años después, el Captopril fue aprobado como tratamiento de pacientes diabéticos con enfermedad renal ⁽³⁾. Los estudios randomizados iniciales con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) Perindopril y Ramipril habían mostrado ser efectivos para reducir la albuminuria y retardar la progresión de la ERC ^(4,5). Posteriormente, en el año 2001, se publicaron de manera simultánea los estudios con los antagonistas del receptor de la angiotensina 2 (ARA 2). Esos estudios fueron realizados en pacientes con enfermedad renal diabética en estadios 2 a 4 de ERC. Los resultados de los denominados estudios RENAAL, realizado con Losartán, ⁽⁶⁾ y estudio IDNT, llevado a cabo con Irbesartán, ⁽⁷⁾ mostraron una reducción del riesgo relativo del objetivo primario compuesto renal (duplicación de la creatinina sérica, ingreso a diálisis o muerte) versus tratamiento estándar, del 16% y 20% respectivamente. Al mismo tiempo dichos estudios estimaban que el riesgo restante o riesgo residual absoluto a cuatro años, de los pacientes beneficiados con dichos tratamientos, estaba entre el 40 y 45%.

En el año 2006, escribimos una editorial en esta revista titulada “En busca de la nefroprotección” que refería al estado del tema en ese momento ⁽⁸⁾. Un párrafo extraído del resumen de ese artículo dice textualmente: “Varias son las intervenciones médicas que han demostrado ser efectivas: el bloqueo del Sistema Renina Angiotensina, el adecuado control de la presión arterial y la disminución de la proteinuria, están entre las más importantes. Asimismo, el correcto tratamiento de las dislipidemias, el control metabólico en los pacientes diabéticos, junto con el abandono del

hábito de fumar y de la vida sedentaria y una dieta saludable, constituyen las estrategias a las que deberían tener acceso la mayoría de los pacientes, para poder reducir efectivamente el crecimiento epidémico de la enfermedad renal”. En estas estrategias para reducir la progresión de la ERC, y también brindar prevención cardiovascular, los nefrólogos quedamos estancados 20 años.

Fue así, que recién en el año 2015 se asomaron los primeros resultados alentadores con comprobación clínica sobre nuevas estrategias, los iSGLT-2 agregados a los tratamientos considerados como “estándar de oro” descripto previamente parecían generar nefroprotección, al tiempo que producen cardioprotección y reducción de la mortalidad. La evidencia con este grupo de drogas, denominadas gliflozinas, fue creciendo rápidamente. Finalmente, en el año 2020 se incorporaron a las guías nefrológicas internacionales, sumándose a la terapéutica nefroprotectora al retardar significativamente la evolución de enfermedades renales. Poco tiempo después aparecieron Estrategias con otras drogas nefroprotectoras como, los nuevos antagonistas no esteroideos del receptor mineralocorticoide (ARM) y los agonistas del receptor de GLP-1. Esto es lo que revisaremos en esta publicación.

Nefro y cardio protección con inhibidores del cotrasporte sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2)

El primero de los estudios randomizados publicado fue, el estudio EMPA-REG OUTCOMES, realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM²) y daño cardiovascular (CV) donde Empagliflozina agregada al tratamiento convencional se comparó versus Placebo. Sus resultados se publicaron en el año 2015, mostrando desde el punto de vista de seguridad, objetivo primario del estudio, que no sólo que eran seguros, sino que los efectos CVs eran beneficiosos, particularmente en referencia a la reducción y prevención de la insuficiencia cardíaca (IC), reduciendo además la mortalidad total ⁽⁹⁾. Dentro de los objetivos secundarios preespecificados de dicho estudio se incluyeron los efectos renales. En este sentido el objetivo compuesto renal clásico redujo su riesgo en nada menos que 49% ⁽¹⁰⁾. Con posterioridad, el estudio CANVAS program, hecho con Canagliflozina, mostró resultados similares con una caída del riesgo renal compuesto del 40 % ⁽¹¹⁾. Asimismo, en el estudio hecho con

dapagliflozina, DECLAIRE TIMI 58, la reducción del riesgo relativo del compuesto renal fue del 47%⁽¹²⁾. Es importante resaltar que estos sorprendentes números de protección renal fueron encontrados en el contexto de pacientes enrolados por tener afecciones CVs, donde los objetivos renales, que estuvieron preespecificados, fueron secundarios.

Estos resultados constituyeron un importante aliciente para esperar los resultados de estudios, ahora sí, sobre una población de pacientes enrolados por tener ERC. Una trilogía de estudios confirmó la seguridad y la efectividad en reducir la progresión de la ERC con los iSGLT-2. El estudio CREDENCE, con Canagliflozina vs Placebo en pacientes incluidos por tener DM2 y marcadores de daño renal (albuminuria o TFGe < 60 ml/min/1,73 m²) mostró una reducción del riesgo renal compuesto (caída de la TFGe, diálisis o muerte) del 30%⁽¹³⁾. Sin embargo, el momento decisivo, fue en el año 2020 con los resultados del estudio DAPA-CKD, ya que el mismo fue realizado en pacientes incluidos por tener ERC (TFGe ≥ de 25 ml/min/1,73 m² y/o proteinuria) con o sin diabetes, donde se reafirmó la utilidad de estas drogas para reducir la progresión de la ERC, independientemente de su etiología (excepto en pacientes poliquísticos, excluidos del estudio). Los resultados mostraron una reducción del riesgo renal compuesto del 39%⁽¹⁴⁾. Finalmente, se publicó el estudio EMPA-KIDNEY el que incluyó una gran cantidad de pacientes (más de 6600) con ERC (TFGe ≥ de 20 ml/min/1,73 m² y/o albuminuria) donde la mayor parte de los pacientes eran no diabéticos. Los datos del estudio comprueban una reducción del evento renal combinado del 28 %, sin grandes diferencias entre pacientes con y sin diabetes⁽¹⁵⁾.

Resultados similares fueron obtenidos en términos de protección renal en estudios de pacientes portadores de insuficiencia cardíaca, siendo este un escenario con reconocido compromiso adicional de la funcionalidad renal. Se realizaron estudios tanto con fracción de excreción reducida (FeyR) como el DAPA-HF⁽¹⁶⁾ y EMPEROR REDUCED⁽¹⁷⁾ y también en pacientes con fracción de excreción preservada (FeyP), DELIVER⁽¹⁸⁾ y EMPEROR PRESERVED⁽¹⁹⁾ realizados con Dapagliflozina y Empagliflozina respectivamente. La protección renal fue significativa en los estudios con FeyR del 29 y 50 % respectivamente, mientras fue más modesta en el estudio EMPEROR PRESERVED

5% y neutra en el estudio DELIVER. Debe destacarse que estos resultados de funcionalidad renal fueron objetivos secundarios en estos estudios ya que el objetivo primario de los mismos fue valorar la mejora de la función cardíaca que en todos ellos fue significativa, sustentando el uso de estas drogas como un pilar fundamental en el tratamiento de las dos formas en insuficiencia cardíaca.

Este escenario tiene un reconocido impacto negativo sobre la funcionalidad y salud renal debido a caída del gasto cardíaco y de la perfusión renal, congestión abdominal y renal, proteinuria y estado inflamatorio. En estos pacientes el tratamiento con iSGLT2, disminuyó la progresión de la nefropatía tanto en pacientes con IC con FE_r como FE_p.

En un metaanálisis de 13 ensayos, con más de 90.000 participantes, los iSGLT2 redujeron el riesgo relativo de progresión de la ERC en un 37% con resultados similares en pacientes con y sin diabetes⁽²⁰⁾.

En un estudio de la vida real realizado en pacientes con diabetes tipo 2 sin evidencia de daño renal ni CV se evaluó la aparición de daño renal crónico en más de 10.000 pacientes comparando iSGLT-2 versus inhibidores de DPP4 y objetivo renal compuesto se redujo 33% más en el grupo gliflozinas⁽²¹⁾.

Tomando en cuenta toda esta enorme cantidad de evidencias es que hoy las gliflozinas constituyen uno de los pilares del tratamiento nefroprotector. Este efecto incluye una gran cantidad y variedad de mecanismos de protección de tejidos y órganos; corazón, arterias, cerebro y riñones y también de células y organelas en especial la función mitocondrial⁽²²⁻²⁵⁾. Estos resultados han sido incorporados con fuerza en las guías nefrológicas, para prácticamente todos los pacientes renales hasta un TFGe de 20 ml/min/1,73 m², y sin indicación de interrupción hasta el ingreso a diálisis. En algunos ámbitos internacionales es considerado de mala praxis no indicarlos en estas circunstancias. La figura 1 resume los diferentes mecanismos de protección de órganos de los iSGLT-2.

Nefro y cardio protección de los antagonistas del receptor mineralocorticoide

La aldosterona, hormona descubierta en 1953 es una hormona esteroide de la familia de

los mineralocorticoides, sintetizada en la zona glomerular de la corteza de la glándula suprarrenal. Se ha descrito clásicamente un efecto, vía genómica, sobre el receptor mineralocorticoide, mediante el cual produce conservación del Na y secreción de K a nivel del túbulo contorneado distal renal, participando centralmente en la regulación de la volemia y de la PA.

La primera droga antagonista del receptor mineralocorticoide (ARM) fue la Espironolactona, aprobada en 1960 como un diurético ahorrador de potasio e indicado para el tratamiento del hiperaldosteronismo primario, los estados edematosos, la HTA y el tratamiento de la hipocalemia. En 1987 apareció la Eplerenona, menos potente, pero con la ventaja de tener menos efectos adversos, especialmente aquellos dependientes de su estructura esteroidea, los que son muy prevalentes en los pacientes que toman espironolactona. Estas drogas han sido usadas con mucha precaución para las indicaciones específicas referidas previamente. En los últimos años, luego de los resultados del estudio PATHWAY-2, se ha sumado su uso como cuarta droga en el tratamiento de la denominada HTA resistente⁽²⁶⁾. Sin embargo, el mayor riesgo de hiperkalemia limitó su uso.

Se ha reconocido que, sumado a su producción convencional, la aldosterona se genera en diversos tejidos fuera de la glándula adrenal en forma autocrina y paracrina. Además, se produce de manera no convencional, mediante mecanismos rápidos no genómicos, que activan moléculas proinflamatorias. Mediante esta vía se produce la activación de macrófagos y fibroblastos para producir matriz extracelular favoreciendo la inflamación y consecuentemente fibrosis en distintos tejidos, que incluyen corazón, arterias y riñones. Esto ha agregado otro aspecto muy importante en favor de bloquear el exceso de producción de aldosterona, su acción antiinflamatoria y antifibrótica, lo que resulta particularmente útil para atenuar la progresión de enfermedades parenquimatosas crónicas⁽²⁷⁾.

En el parénquima renal el efecto no genómico iniciado por el estrés oxidativo y la inflamación ocurre a nivel de las células glomerulares (podocitos, células mesangiales y macrófagos) y también tubulointersticiales, a través de la activación de macrófagos, favoreciendo el cambio del fenotipo M1 a M2 los que estimulan

la producción y depósito de matriz extracelular y junto con los fibroblastos generarán la fibrosis⁽²⁸⁻³¹⁾. Por supuesto que el efecto genómico clásico también contribuye a lesionar al tejido renal aumentando la PA y favoreciendo el barotrauma y la pérdida proteica por la orina⁽³²⁾.

Algunos ensayos clínicos pequeños, con antialdosterónicos esteroideos, mostraron beneficios significativos en términos de reducción de la pérdida proteica, especialmente en el contexto de proteinuria y en pacientes que no tenían una respuesta óptima al bloqueo del SRA⁽³³⁾.

A pesar de los sugestivos efectos favorables a nivel renal con los ARM, durante muchos años, hemos sido los nefrólogos muy reticentes a su uso, inclusive hace sólo 10 años atrás las mismas guías nefrológicas hacían una prohibición expresa en el contexto de pacientes con IRC, especialmente si ya estaban usando IECA o ARA 2⁽³⁴⁾. Estas restricciones han limitado enormemente el beneficio que los ARM brindan, al mejorar la hemodinamia glomerular y atenuar la cascada de lesión de tejidos al reducir estrés oxidativo-inflamación-fibrosis⁽³⁵⁾.

La novedosa aparición en la última década de los ARM de estructura no esteroidea, han agregado mucho valor a esta estrategia, dado que conservaron la potencia de sus efectos no genómicos y disminuyeron notoriamente sus efectos adversos, particularmente el riesgo de hiperkalemia. Varios han sido los ARM desarrollados, el primero que está disponible en nuestro país es la Finerenona. Comparativamente estas drogas tienen efectos diferentes a los ARM esteroideos, con una vida media corta y menos reducción de la PA, aunque la acción antifibrótica y protectora renal se mantiene⁽³⁶⁻³⁸⁾. El estudio ARTS-DN, llevado a cabo en pacientes con HTA mostró una reducción significativa de la pérdida proteica urinaria. Con distintas dosis ensayadas de Finerenona osciló entre el 20 y el 40 %⁽³⁹⁾, con una caída de la PA sistólica, medida por MAPA, que osciló entre 8 y 10 mmHg⁽⁴⁰⁾.

En base a estos resultados se diseñaron dos estudios pivotaes con Finerenona en pacientes con ERC asociada a la diabetes. El estudio FIDELIO, tuvo como objetivo primario la evaluación del efecto de Finerenona, comparada con placebo, sobre un objetivo renal compuesto (caída \geq 40% de la TFGe, o ingreso a diálisis o muerte renal) en una población de pacientes donde la mayoría de

ellos tenían ERC avanzada (TFGe promedio 44 ml/mi/1,73 m²) con proteinuria ⁽⁴¹⁾. El principal resultado de este estudio fue una reducción significativa de la incidencia del compuesto renal en un 18% (HR=0.82; IC del 95% 0.73–0.93; p =0.001) ⁽⁴²⁾.

El otro estudio con Finerenona fue el FIGARO donde el objetivo primario fue evaluar el compuesto de eventos CVs, (tiempo transcurrido hasta la muerte CV, IM no fatal, ACV no fatal u hospitalización por IC), el objetivo renal compuesto en este caso fue un objetivo secundario ⁽⁴³⁾. En el estudio FIGARO fueron incluidos pacientes con ERC más temprana que en el estudio FIDELIO y con menos proteinuria. Los resultados mostraron una reducción del compuesto CV primario de 13% (HR = 0,87; IC del 95 %: 0,76 a 0,98; p=0,03) con una reducción de las hospitalizaciones por IC del 29%. Con relación a objetivo renal compuesto la disminución fue también significativa, 23 % (HR = 0,77; IC del 95 %: 0,60-0,99) ⁽⁴⁴⁾. Un reciente metaanálisis muestra datos que confirman la efectividad y seguridad de Finerenona en el tratamiento de pacientes con DM2 y ERC, una menor mortalidad del 16%, menor IC del 21 %, y 30% menos de caída en la TFGe ⁽⁴⁵⁾. Está en curso un estudio randomizado denominado FIND-CKD buscando confirmar si Finerenona beneficia también a de pacientes con ERC no diabética ⁽⁴⁶⁾.

En ambos estudios los efectos adversos observados fueron similares entre el grupo tratado y el placebo, salvo en los episodios de hiperkalemia (K> 5.5 mEq/L) que fueron más del doble en el grupo Finerenona, aunque porcentualmente menor (estimándose ~ de la mitad) que si hubiesen recibido Espironolactona. No hubo diferencias en episodios que obligaran a interrumpir el tratamiento o en episodios de mortalidad asociada al tratamiento comparados con el placebo. El mayor riesgo de hiperkalemia estuvo asociado a los filtrados glomerulares más bajos, cuando el K sérico basal era superior a 4,5 mEq/L ⁽⁴⁷⁾

Existen otros ARM (Esaxerenona, Apararenona, Balcirenone) que están en etapas avanzadas de investigación, algunos de ellos aprobados y disponibles en cientos países. Adicionalmente, se han desarrollado otras drogas que, en lugar de actuar sobre el receptor, lo hacen sobre la síntesis de aldosterona, inhibiendo la aldosterona sintetasa, como el Baxdrostrat y el BI 690517 ⁽⁴⁸⁾. Seguramente tendremos datos más

concretos sobre el potencial uso de esta estrategia próximamente.

Uso combinado de iSGLT2 y ARM en ERC

Si bien faltan estudios específicos para evaluar con certeza si existen o no beneficios de esta asociación, por los datos hasta ahora disponibles y provenientes de subanálisis de grupos, parece ser que la asociación de ambas estrategias terapéuticas resulta complementaria y favorable. Los aspectos más relevantes de esta complementariedad estarían basados en un mayor efecto sobre los indicadores de progresión de la ERC.

Se llevó a cabo un subanálisis del estudio DAPA-HF, donde más del 90% de los pacientes recibían IECA o ARA 2 o ARNI y un 70% recibían al mismo tiempo ARM (la gran mayoría espironolactona). El análisis mostró que con el agregado de dapagliflozina, se producía una caída en la TFGe ligeramente más acentuada en las primeras 2 semanas en el grupo con ARM, luego de lo cual ocurrió una mayor estabilización de la función renal en el grupo que recibía ARM comparado con quienes no lo recibían ⁽⁴⁹⁾. En otro subanálisis realizado con los datos de los estudios CREDENCE y FIDELIO, que suman en conjunto más de 10.000 pacientes, se encontraron pacientes que además del bloqueo basal del SRA recibieron Canagliflozina y Finerenona juntos y fueron comparados con los que no recibieron dicho tratamiento. El tratamiento asociado produjo una disminución del 50 % en el objetivo primario renal combinado. Un cálculo matemático permitió estimar una ganancia incremental hasta el primer evento de más 6,7 años para la triple combinación comparado con el uso de IECA o ARA 2 ⁽⁵⁰⁾.

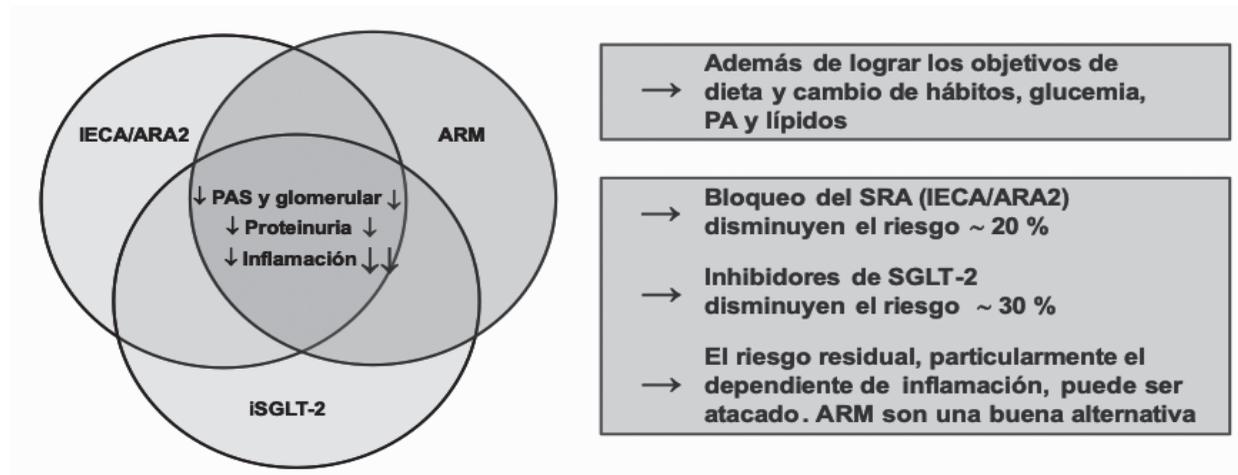
Sumado a la mejora de los resultados, con el uso asociado con iSGLT2 se logra reducir el riesgo de hiperkalemia por el uso de ARM en el tratamiento. El menor riesgo de hiperkalemia de 50 % fue descrito en pacientes del DAPA-HF, con muy alto riesgo que recibieron Dapagliflozina, la mayoría de ellos estaban tomando IECA o ARA 2 más ARM ⁽⁴⁶⁾; similar reducción del riesgo de hiperkalemia se describió en el subanálisis de los datos conjuntos del subestudio CREADENCE-FIDELIO ⁽⁵⁰⁾.

La **Figura 1** muestra que, sumado al tratamiento convencional, de dieta, hábitos saludables, PA, lípidos y glucemia, esta triple asociación parece

ser superadora en términos de nefroprotección, al uso de bloqueo del SRA+iSGLT2 y Finerenona

separadamente, al sumar beneficios de cada una de las estrategias ⁽⁵¹⁾.

Figura 1: Estrategias nefro protectoras combinadas



Nefro y cardio protección de los agonistas del receptor de GLP-1

Los agonistas de los receptores GLP-1 (arGLP-1) son un grupo de drogas que actuando como análogos del GLP-1 nativo estimulan la secreción pancreática de insulina y reducen la de glucagón, por lo que son usados con mucho éxito en el tratamiento de la DM2 dado su efectividad en reducir la glucemia con bajo riesgo de hipoglucemia. El efecto incretínico similar a GLP-1 nativo incluye el retardo de vaciamiento gástrico, con mayor sensación de saciedad, que lleva a la reducción significativa de la ingesta y del peso de los pacientes ⁽⁵²⁾. Este último efecto es su mayor indicación actual ⁽⁵³⁾. En los últimos meses se han publicado no solamente reducción del peso de los pacientes con estas drogas sino también de las complicaciones, en especial CV y renales ^(54,55).

En relación con la protección de eventos renales reportada en revisiones recientes, se analizan los posibles mecanismos nefroprotectores involucrados más allá del control glucémico y del descenso de peso, con reducción consecuente de la hiperfiltración, tratando de explicar por qué vías estas drogas protegen el daño renal en estas poblaciones de muy alta prevalencia y riesgo de padecerlo ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. Un listado de los mecanismos referidos incluyen a los siguientes: efectos hemodinámicos glomerulares por inhibición del contratransporte sodio-hidrógeno (NHE3) y de la actividad del SRAA; inhibición del tono

miocítico en las arteriolas renales, inhibición de la expresión del cotransportador sodio-glucosa en los túbulos; todo ello lleva a que junto a un efecto inhibitorio del sistema nervioso simpático a nivel central, sin cambios significativos en las presiones glomerulares, se genere diuresis, natriuresis y una modesta caída de la PA ^(59,60). Sin embargo, el principal mecanismo que parece sustentar el efecto protector que tienen estas drogas sobre el riñón y otros órganos, es morigerar el exacerbado mecanismo oxidativo inflamatorio existente en estos pacientes ⁽⁶¹⁻⁶³⁾.

Estudios randomizados controlados, designados inicialmente para evaluar objetivos CV, en pacientes con DM2, con objetivos renales preespecificados, empezaron a mostrar datos renales favorables con el tratamiento con arGLP-1 comparados con otros hipoglucemiantes. Entre los primeros estudios estuvo el LEADER, que incluyó pacientes con enfermedad CV, donde el 23 % de ellos tenían ERC. ⁽⁶⁴⁾ Los resultados mostraron una disminución en el objetivo primario MACE (evento CV mayor compuesto) del 13%, mientras que el objetivo renal compuesto se redujo de manera significativa un 22%, junto a una disminución de la macroalbuminuria persistente de 26 % ⁽⁶⁵⁾.

En un análisis "post hoc" de los datos de los estudios SUSTAIN-6 (semaglutida subcutánea) y PIONEER-6 (semaglutida vía oral) donde se evaluó el efecto del tratamiento sobre la declinación

de la función renal, mediante la evaluación de la pendiente de declinación de la TFGe por la fórmula de CKD-EPI, se encontró una menor caída de la función renal a favor de semaglutida comparada con placebo > 0.75 ml/min/1,73 m² por año, lo que considero un predictor significativo de reducción del riesgo de progresión ^(66,67).

Los metaanálisis sobre de eventos CV en 8 estudios randomizados con más de 50.000 pacientes mostraron una reducción significativa de 14 % del MACE, independientemente de que la TFGe basal fuese < 60 o ≥ 60 ml/min/1,73 m². Los resultados del objetivo renal compuesto, incluyendo macroalbuminuria mostraron una reducción del 21 % para los arGLP-1 ⁽⁶⁸⁾.

El estudio AWARD-7 comparó el efecto protector de 2 dosis diferentes de Dulaglutida (0,75 mg o 1,5 mg/semana) versus Insulina glargina (diaria), mostrando una tendencia similar a los datos previos, con una disminución del objetivo renal compuesto al año del 28 % y 75 % respectivamente ⁽⁶⁹⁾.

Hasta aquí hemos hecho referencia a estudios con arGLP-1 en pacientes diabéticos sobre objetivos CVs y renales, sin embargo, existen estudios con dichos objetivos realizados en individuos obesos, pero no diabéticos. El estudio SELECT que uso semaglutida 2,4 mg/semana vs placebo en ~ 17.500 pacientes obesos, sin antecedentes CVs y función conservada y PA y lípidos dentro de valores normales, mostró reducción significativa del evento CV compuesto (MACE) del 20 % y de la mortalidad por todas las causas de 19 % ⁽⁷⁰⁾. El evento renal compuesto fue 22% más bajo en los pacientes con semaglutida luego de 4 años de tratamiento ⁽⁷¹⁾. Estos resultados sugieren que los arGLP-1 tienen un efecto preventivo de la aparición de enfermedad CV y renal en población con riesgo aumentado de presentarlas, pero no diabética.

El estudio FLOW, publicado recientemente confirmó la protección renal y CV en pacientes con ERC. Hasta que se publicara no existía evidencia consistente sobre si los arGLP-1 eran capaces de retardar la progresión de la enfermedad en pacientes que ya tienen ERC. Alrededor de 3.500 pacientes con DM2 y ERC con alto riesgo de progresión fueron enrolados para evaluar eficacia y seguridad de Semaglutida; la mitad de ellos recibió Semaglutida inyectable 1 mg/semana, la otra mitad una inyección de Placebo. Los pacientes tenían

una TFGe media de 47 ml/min/1,73 m² y una proteinuria promedio de 570 mg/g de creatinina. Además, más del 95 % tenían bloqueado el SRA y 15 % recibían al mismo tiempo iSGLT-2 ⁽⁷²⁾. El objetivo primario fue el compuesto renal primario, más mortalidad renal o CV. El estudio fue detenido prematuramente por recomendación del comité independiente de seguimiento y seguridad de datos, por encontrar que se había ya demostrado una significativa eficacia. La media de seguimiento fue de 3,4 años. El número de pacientes que llegaron al objetivo primario (tiempo a la llegada al compuesto: persistente reducción de ≥ 50 % de la TFGe, persistente caída de la TFGe < 15 ml/min/1,73m², inicio de terapia de reemplazo renal o muerte de causa renal o CV) fue 24 % menor en el grupo Semaglutida. La progresión de la ERC fue también menor en el grupo tratado, con 27 % de menor caída persistente ≥ 50 % en la TFGe. La reducción del objetivo CV secundario (MACE), en el grupo que recibió droga activa, fue también un 18 % menor, y la reducción de la mortalidad CV del 29 %. El perfil de seguridad fue bueno ⁽⁷²⁾.

Si bien estos resultados recientes requieren consolidarse en nuevos estudios, han generado la expectativa de que los arGLP-1 se constituyan en un nuevo pilar del tratamiento preventivo renal.

Esto no parece detenerse aquí, ya que han aparecido nuevas drogas que producen un bloqueo dual de receptores incretínicos GLP-1 y GIP. Esta combinación parece acrecentar los efectos beneficiosos ya que suma un aumento de la sensibilidad insulínica y mayor gasto energético. La más avanzada de estas drogas es la Terzepatida. El estudio SURPASS-4 realizado en ~ 2.000 pacientes con DM2 y obesidad Terzepatida subcutánea 1 vez a la semana vs Insulina glargina diaria mostro una reducción del objetivo renal compuesto del 42 %, con una reducción comparativa de la proteinuria del 57 %, particularmente un muy significativo menor inicio de macroalbuminuria ⁽⁷³⁾.

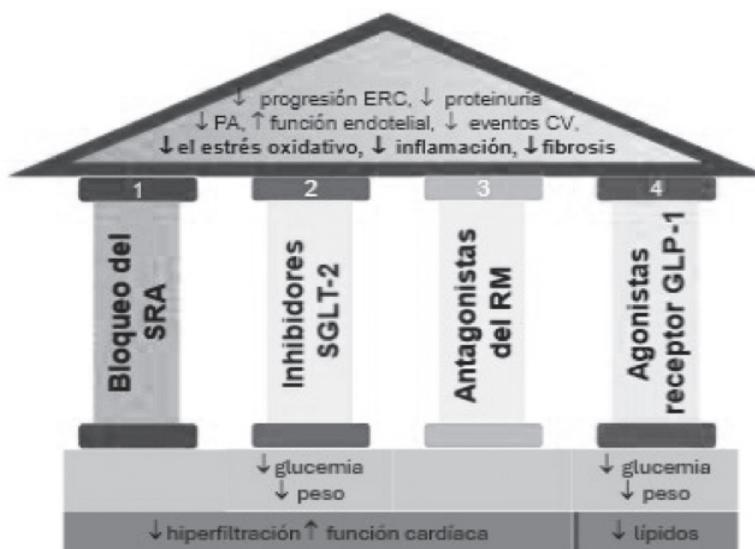
Como sugerimos previamente, existe evidencia que la combinación de estrategias suma resultados positivos. En este sentido, una reciente revisión del tema de Neuen BL y col, brinda una mirada optimista sobre este aspecto. Los autores estiman que, en pacientes con ERC, el uso “on top” del tratamiento basal con bloqueo del SRA, de la asociación de iSGLT-2, antagonistas del RM no esteroideos y arGLP-1 brinda una reducción del 58% de la progresión de la ERC,

35 % del combinado CV (MACE), 55 % de la hospitalización por IC y 33 % de mortalidad por todas las causas ⁽⁷⁴⁾. Una muy reciente publicación reconfirma el uso beneficioso de estas estrategias, evaluando lo que sucede con los eventos cuando el uso de estas drogas se discontinúa, en los casos de suspensión de los tratamientos es \geq a 6 meses los riesgos aumentan significativamente. En el caso de suspender iSGLT-2 el riesgo relativo de hospitalización por IC aumenta 26 % y de muerte aumenta 67%; en el caso de los arGLP-1 el riesgo de hospitalización por IC aumenta 47 %, el de ACV e infarto 24% y 23 % respectivamente y el de muerte un 97 % ⁽⁷⁵⁾.

Con todos estos datos se considera que hoy, el tratamiento de pacientes con ERC y quizás también la prevención renal, debe sustentarse en

el uso asociado de los que llamamos “pilares del tratamiento para la nefroprotección”. La figura 2 muestra que tenemos reconocidos 4 pilares para la nefroprotección de la ERC: bloqueo del SRA, inhibidores de SGLT-2, ARM no esteroideos (preferentes), a los que se suman los arGLP-1. Con respecto al último grupo, la editorial del estudio FLOW resalta que Semaglutida no produce la caída inicial del filtrado glomerular, como si hacen el resto de las drogas, a raíz de los efectos protectores hemodinámicos glomerulares que ellas tienen, por lo que no queda claro cuál sería el principal mecanismo protector de los arGLP-1 ⁽⁷⁶⁾. ¿Será el efecto antiinflamatorio y de protección endotelial, el que tiene mucho sustento de las ciencias básicas? ⁽⁷⁷⁾. El estudio REMODEL (NCT04865770) lo está investigando. (Figura 2)

Figura 2: Pilares de la nefroprotección 2024. Posibles indicaciones para asociar las drogas.



1 y 2: Indicados en casi todos los pacientes con ERC; **3:** Indicados en pacientes proteinúricos ¿diabéticos?; **4:** Indicados en pacientes diabéticos y/o obesos.

Finalmente, aceptando los 4 pilares para la nefroprotección y los beneficios CVs asociados, y considerando que su uso asociado suma beneficios, nos queda aprender cuales son los pacientes que más se benefician con cada una de las asociaciones posibles y en qué orden asociarlos. Asociar dos estrategias como el bloqueo del SRA y los iSGLT-2 parece ser aceptado por la mayoría, ya que existe evidencia consolidada. Las guías KDIGO 2024, las incluye en la base del tratamiento para todos los pacientes y estadios de la ERC ⁽⁷⁸⁾. Si luego de este tratamiento basal se debería agregar ARM o arGLP-1 dependerá de condiciones clínicas de los

pacientes y por ahora de criterios y experiencias personales. Seguramente, iremos ganando entrenamiento, confianza y evidencia que nos lleve a su uso confiable, masivo y sobre todo más temprano.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ferder LF, Inserra F, Daccordi H, Smith RD. Enalapril improved renal function and proteinuria in chronic glomerulopathies. *Nephron*. 1990;55 Suppl 1:90-95.
- 2) Ferder L, Daccordi H, Martello M, Panzalis M, Inserra F. Angiotensin converting enzyme inhibitors versus

- calcium antagonists in the treatment of diabetic hypertensive patients. *Hypertension*. 1992;19(2 Suppl):II 237-242.
- 3) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;329(20):1456-1462.
 - 4) Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996;(334):939-945
 - 5) The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997;(349): 1857-1863
 - 6) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
 - 7) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
 - 8) Campos D, Inserra F, Torrado O, Schiavelli R. En busca de la nefroprotección. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2006;26(03):127-133
 - 9) Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-
 - 10) Wanner Ch, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1801-1802.
 - 11) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.
 - 12) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357.
 - 13) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-2306.
 - 14) Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446.
 - 15) Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al, The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117-127.
 - 16) McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
 - 17) Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24.
 - 18) Solomon S, McMurray JV, Claggett B, et al Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089-1098
 - 19) Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-1461.
 - 20) Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, & SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium (2022). Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10365):1788-1801.
 - 21) Melzer Cohen C, Schechter M, Rozenberg A, et al. Long-Term, Real-World Kidney Outcomes with SGLT2i versus DPP4i in Type 2 Diabetes without Cardiovascular or Kidney Disease. *CJASN*. 2023;18:1153-1162
 - 22) Inserra F, Castellaro C, Elbert A, Forte E, Waisman G, y cols. Documento de posición sobre el efecto de los iSGLT2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado. *Rev Argent Cardiol*. 2023;91 (Suplemento 6):1-18.
 - 23) Inserra F, Castellaro C, Elbert A, Forte E, Waisman G, y cols. Toma de Posición. Efecto de los iSGLT2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2024;44(02):49-51.
 - 24) Inserra F, Lavenia G, Taylor MF, Castellaro C.

- Protección cardiovascular, renal y cerebral, de los iSGLT2. Mecanismos hemodinámicos, tisulares y celulares implicados. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2023;43(03):184-196.
- 25) Sanz RL, Menéndez SG, Inserra F, Ferder L, Manucha W. Cellular and Mitochondrial Pathways Contribute to SGLT2 Inhibitors-mediated Tissue Protection: Experimental and Clinical Data. *Curr Pharm Des.* 2024;30(13):969-974.
 - 26) Williams B, MacDonald TM, Morant S et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386:2059–2068
 - 27) Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension.* 2008;51:161-167
 - 28) Yang J, Young MJ. The mineralocorticoid receptor and its coregulators. *J Mol Endocrinol.* 2009;43:53-64.
 - 29) Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, Filippatos G, Nowack C, Pitt B. Steroidal and Novel Non-steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Heart Failure and Cardiorenal Diseases: Comparison at Bench and Bedside. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:271-305.
 - 30) Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension.* 2015;65:257-263.
 - 31) Fujii W, Shibata S. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Preventing Chronic Kidney Disease Progression: Current Evidence and Future Challenges. *Int J Mol Sci.* 2023; 24:7719
 - 32) Nishiyama A. Pathophysiological mechanisms of mineralocorticoid receptor-dependent cardiovascular and chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 2019;42:293-300.
 - 33) Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):925-6.
 - 34) ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013;31:1925-1938
 - 35) Lytvyn Y, Bjornstad P, van Raalte DH, Heerspink HL, Cherney DZI. The New Biology of Diabetic Kidney Disease-Mechanisms and Therapeutic Implications. *Endocr Rev.* 2020; 41:202–231.
 - 36) Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2032-2045
 - 37) Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int.* 2019; 96:302-319.
 - 38) Di Lullo L, Lavalle C, Scatena A, Mariani MV, Ronco C, Bellasi A. Finerenone: Questions and Answers-The Four Fundamental Arguments on the New-Born Promising Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist. *J Clin Med.* 2023;12:3992.
 - 39) Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al; Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314:884-894.
 - 40) Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, Haller H, Schmieder RE, Anker SD, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2023;41:295-302.
 - 41) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Nowack C, et al on behalf of the FIDELIO-DKD study investigators; FIDELIO-DKD study investigators. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol.* 2019;50:333-344.
 - 42) Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-2229.
 - 43) Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Filippatos G, Nowack C, et al; FIGARO-DKD study investigators. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol.* 2019;50:345-356.
 - 44) Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385:2252-2263.
 - 45) Yasmin F, Aamir M, Najeeb H, Atif AR, Siddiqui AH, Ahsan MN, et al. Efficacy and safety of finerenone in chronic kidney disease and type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85:4973-4980.
 - 46) Heerspink HJL, Agarwal R, Bakris GL, Cherney DZI, Lam CSP, Neuen BL et al; FIND-CKD investigators. Design and baseline characteristics of the Finerenone,

- in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in patients with Non-Diabetic Chronic Kidney Disease (FIND-CKD) randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2024 Jun 11:gfae132
- 47) Agarwal R, Joseph A, Anker SD, Filippatos G, Rossing P, Ruilope LM, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2022; 33:225-237
 - 48) Zoccali C, Mallamaci F, De Nicola L, Minutolo R. New trials in resistant hypertension: mixed blessing stories. *Clin Kidney J*. 2023;17(1):sfad251.
 - 49) Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, Böhm M, de Boer RA, Docherty KF, et al. Dapagliflozin in HFrEF Patients Treated with Mineralocorticoid Receptor Antagonists: An Analysis of DAPA-HF. *JACC Heart Fail*. 2021;9:254-264.
 - 50) Heerspink HJL, Vart P, Jongs N, Neuen BL, Bakris G, Claggett B, et al. Estimated lifetime benefit of novel pharmacological therapies in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A joint analysis of randomized controlled clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25:3327-3336.
 - 51) Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease - mechanistic and therapeutic effects. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18:56-70.
 - 52) 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.
 - 53) Alshahrani O, Almalki MS. The Efficacy of Pharmacotherapy in the Treatment of Obesity in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Jul 24;16(7):e65242.
 - 54) Huang YN, Liao WL, Huang JY, Lin YJ, Yang SF, Huang CC, et al. Long-term safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in individuals with obesity and without type 2 diabetes: A global retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Aug 22.
 - 55) Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet*. 2024;404(10454):773-786.
 - 56) Elbert A, Castellaro C, Litwak L, Inserra F, Wassermann A, Sinay I. Efectos renales de los agonistas GLP-1 en la diabetes tipo 2. *Medicina (B Aires)*. 2022;82:576-590.
 - 57) Rroji M, Spasovski G. Transforming Diabetes Care: The Molecular Pathways through Which GLP1-RAs Impact the Kidneys in Diabetic Kidney Disease. *Biomedicines*. 2024;12:657.
 - 58) Lian K, Zhang K, Kan C, Hou N, Han F, Sun X, Qiu H, Guo Z. Emerging therapeutic landscape: Incretin agonists in chronic kidney disease management. *Life Sci*. 2024;351:122801.
 - 59) 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.
 - 60) 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.
 - 61) 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
 - 62) Wang R, Lu L, Guo Y, Lin F, Chen H, Chen W, Chen M. Effect of Glucagon-like Peptide-1 on High-Glucose-induced Oxidative Stress and Cell Apoptosis in Human Endothelial Cells and Its Underlying Mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66:135-140.
 - 63) Park B, Bakbak E, Teoh H, Krishnaraj A, Dennis F, Quan A, et al. GLP-1 receptor agonists and atherosclerosis protection: the vascular endothelium takes center stage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2024;326:H1159-H1176.
 - 64) 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;375:311-322.
 - 65) 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;138:2908-2918
 - 66) Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:1735-1745.
 - 67) Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZI, Hadjadj S, Lawson J, Mosenzon O, et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int*. 2023;103:772-781.
 - 68) Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH,

- Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:653-662.
- 69) Tuttle KR, Rayner B, Lakshmanan MC, Kwan AYM, Konig M, Shurzinske L, Botros FT. Clinical Outcomes by Albuminuria Status with Dulaglutide versus Insulin Glargine in Participants with Diabetes and CKD: AWARD-7 Exploratory Analysis. *Kidney360.* 2020; 2:254-262.
- 70) Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023 Dec 14;389(24):2221-2232.
- 71) Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, Deanfield J, Brown-Frandsen K, Kahn SE, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med.* 2024;30:2058-2066
- 72) Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2024;391:109-121.
- 73) Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, Haupt A, Duffin KL, Yang Z, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:774-785.
- 74) Neuen BL, Heerspink HJL, Vart P, Claggett BL, Fletcher RA, Arnott C, et al. Estimated Lifetime Cardiovascular, Kidney, and Mortality Benefits of Combination Treatment with SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and Nonsteroidal MRA Compared with Conventional Care in Patients with Type 2 Diabetes and Albuminuria. *Circulation.* 2024; 149:450-462.
- 75) Gregg LP, Richardson PA, Nambi V, Petersen LA, Matheny ME, Virani SS, Navaneethan SD. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Discontinuation in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2024 Aug 26. doi: 10.1681/ASN.0000000000000477.
- 76) Herrington WG, Haynes R. Diabetic Kidney Disease - Semaglutide Flows into the Mainstream. *N Engl J Med.* 2024;391:178-179.
- 77) Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetología.* 2023; 66:1832-1845.
- 78) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S): S117-S314.