

El rol de los agonistas de GLP-1 (péptido similar al glucagón) en pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad crónica renal



Jorge De Jesús, MD, FACE

Endocrinólogo Clínico
Ex Presidente de la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología (SPED)

Definiciones para propósitos de este artículo:

- GLP-1:** péptido similar al glucagón (*glucagon-like peptide*);
- GLP-1 RA:** agonista del receptor de GLP-1;
- GIP:** péptido insulínico dependiente de glucosa (*glucose dependent insulintropic peptide*).

La diabetes mellitus es una de las principales causas de enfermedad renal crónica en nuestro entorno clínico. A su vez, la enfermedad crónica renal es un riesgo independiente de enfermedad cardiovascular. Adicionalmente, en Puerto Rico, la gran mayoría de los pacientes que requieren diálisis son diabéticos.

Los GLP-1-RA en diabetes mellitus 2

La utilización de los fármacos GLP-1-RA (agonistas del receptor de GLP-1) para tratar la diabetes mellitus tipo 2 ha probado ser efectiva en el control glucémico, en la seguridad cardiovascular e, inclusive, en brindar –algunos de ellos– un beneficio cardiovascular.

Hasta hoy, no se han diseñado estudios específicos sobre el efecto en eventos renales utilizando estos nuevos fármacos, pero los datos a discutirse son obtenidos como resultado de criterios de valoración secundarios (“secondary endpoints”) en progresión de la enfermedad renal en los estudios clínicos que se han completado.

Cuando se comparan los resultados de eventos cardiovasculares mayores (MACE), tanto los agonistas del receptor de GLP-1 como los inhibidores del co-transportador de sodio glucosa a nivel renal (“SGLT-2 Inhibitors” o SGLT-2i), se equiparan en el beneficio de reducción de eventos y en la reducción de muerte cardiovascular (ver las tablas siguientes).

Resultados de estudios sobre eventos cardiovasculares mayores (MACE):

Author	Year	Product	Measure (CI)	P value
Marso (LEADER)	2016	Liraglutide	0.877 (0.793; 0.97)	0.011
Pfeiffer (ELIXA)	2015	Lixisenatide	1.018 (0.895; 1.157)	0.791
Marso (SUSTAIN-6)	2016	Semaglutide	0.74 (0.583; 0.94)	0.014
Holman (EXSCEL)	2017	Exanatide	0.932 (0.853; 1.018)	0.118
Gerstein (REWIND)	2019	Dulaglutide	0.896 (0.808; 0.994)	0.038
Husasin (PIONEER 6)	2019	Semaglutide (oral)	0.803 (0.578; 1.117)	0.192
Zinman (EMPA-REG)	2015	Emagliflozin	0.865 (0.754; 0.993)	0.039
Neal (CANVAS)	2017	Canagliflozin	0.854 (0.76; 0.96)	0.008
Perkoviv (CREDENCE)	2019	Canagliflozin	0.755 (0.653; 0.874)	<0.001
Wivlott (DECLARE-TIM I58) Mosenzon	2018 2019	Dapagliflozin	0.84 (0.74; 0.954)	0.007

Fixed Effects, I2=36%

Resultados de estudios sobre muerte cardiovascular:

Author	Year	Product	Measure (CI)	P value
Marso (LEADER)	2016	Liraglutide	0.877 (0.793; 0.97)	0.011
Pfeiffer (ELIXA)	2015	Lixisenatide	1.018 (0.895; 1.157)	0.791
Marso (SUSTAIN-6)	2016	Semaglutide	0.74 (0.583; 0.94)	0.014
Holman (EXSCEL)	2017	Exanatide	0.932 (0.853; 1.018)	0.118
Gerstein (REWIND)	2019	Dulaglutide	0.896 (0.808; 0.994)	0.038
Husasin (PIONEER 6)	2019	Semaglutide (oral)	0.803 (0.578; 1.117)	0.192
Zinman (EMPA-REG)	2015	Emagliflozin	0.865 (0.754; 0.993)	0.039
Neal (CANVAS)	2017	Canagliflozin	0.854 (0.76; 0.96)	0.008
Perkoviv (CREDENCE)	2019	Canagliflozin	0.755 (0.653; 0.874)	<0.001
Wivlott (DECLARE-TIM I58) Mosenzon	2018 2019	Dapagliflozin	0.986 (0.829; 1.173)	0.873

Fixed Effects, I2=36%

Resultados de estudios sobre muerte cardiovascular:

Subgroup comparison	rr (95% CI)	p	rd (95% CI)	p	NNT
GLP1-RA vs Control	0.881 (0.814; 0.953)	0.002	-0.007 (-0.010; -0.003)	0.001	143
SGLT2i vs Control	0.846 (0.766; 0.934)	0.001	-0.005 (-0.009; -0.001)	0.011	200
GLP1-RA vs SGLT2i	1.041 (0.873; 1.241)	0.657	-0.002 (-0.010; 0.006)	0.617	500

A pesar de que el diseño de los estudios de GLP1-RA ha sido dirigido a la búsqueda de eventos cardiovasculares, se observó una mejoría en eventos renales, por mecanismos que todavía no están claros.

El enfoque terapéutico para el paciente diabético es mucho más amplio que el control de su glucosa, ya que tenemos que modificar los factores de riesgo que inciden en que esta población tenga las altas morbilidad y mortalidad que la caracterizan.

La evidencia señala claramente que el control glucémico reduce las complicaciones en estos casos, y, en forma muy específica, la complicación renal.

Anteriormente se ha discutido el efecto de los inhibidores de absorción de glucosa a nivel renal (“SGLT-2 inhibitors”) y su impacto en la progresión de la nefropatía. En este breve resumen se busca presentar los datos existentes en torno a los efectos de los agonistas de receptor de GLP-1 sobre el riñón.

Se dispone actualmente de varios agentes en el rubro de agonistas de receptor de GLP-1. Estos no se consideran como agentes nefrotóxicos, pero ante la presencia de insuficiencia renal hay que tener en cuenta que algunos de estos fármacos –que se metabolizan o se eliminan a través del riñón– no deben ser utilizados, o solo deben usarse con extrema cautela.

En términos generales, los agonistas de receptor de GLP-1 para uso clínico son los siguientes: exenatide, lixixenatide, liraglutide, dulaglutide, semaglutide (inyectable) semaglutide oral y albiglutide (este último fue retirado del mercado en los Estados Unidos).

Los mismos fármacos se suelen utilizar con la siguiente frecuencia:

- Exenatide (*Bydureon BCise*®, semanal; *Byetta*®, dos veces al día);
- Lixixenatide (*Lyxumia*®, diario);
- Liraglutide (*Victoza*®, diario);
- Dulaglutide (*Trulicity*®, semanal);
- Semaglutide (*Ozempic*®, semanal; *Rybelsus*®, oral);
- Albiglutide (*Tanzeum*®, retirado del mercado local).

En los pacientes con disfunción renal se deben considerar algunas precauciones:

- Exenatide: no se recomienda en pacientes con función glomerular menor de 45 mL/min/1.73 m² (e GFR < 45); y
- Lixixenatide: la disfunción renal puede alterar su metabolismo.

Los llamados “glutides” (liraglutide, dulaglutide y semaglutide) son análogos de GLP-1 humano, que se eliminan por mecanismos que no dependen de la capacidad de eliminación renal, pero que –sin embargo– tienen que utilizarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal, ya que, al inicio –o cuando se aumenta la dosis– pueden verse reacciones adversas gastrointestinales, aumentado el riesgo de pérdida de volumen y empeorando así la función renal.

Efectos renales de los GLP1-RA

En estudios en animales se ha demostrado que exenatide y liraglutide mejoran los parámetros de función glomerular, la albuminuria y el estrés oxidativo, lo que sugiere un rol renoprotector en la función renal. (ver tabla siguiente).

Primer autor	Diseño del estudio	Principales resultados del tratamiento sobre la función renal
Kodera et al	Exendin-4, 10 ug/kg por 8 semanas en modelo en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina.	Reducción de: -Albuminuria; -Hiperfiltración glomerular; -Hipertrofia glomerular; -Expansión de matriz mesangial; -ICAM-1 y colágeno tipo IV.
Ojima et al	Exendin-4, 1.5 ug/kg por 2 semanas en modelo en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina.	Inhibición en la expresión del receptor AGE que media la vía oxidativa de estrés; reducción de albuminuria y mejoría histopatológica del riñón.
Part et al	Exendin-4, 0.5-1.0 nmol/kg por 8 semanas en modelo en ratas db/db con diabetes.	Reducción de: -Albuminuria; -Hipertrofia glomerular; -Expansión de matriz mesangial; -Expresión TGF-beta1; -Acumulación de colágeno IV; e -Infiltración de macrófagos y apoptosis.
Rieg et al	Exendin-4, 10 ug/kg (agudo) en modelo en ratas db/db con diabetes.	Diuresis inducida y natriuresis por incremento de GFR en ratones (salvajes); efectos sobre natriuresis preservados en ratones db/db.
Hendarto et al	Liraglutide, 0.3 mg/kg/12h por 4 semanas en modelo en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina.	Reducción de marcadores de estrés oxidativo, TGF-beta1, fibronectina en tejido renal y albuminuria.
Zhao et al	Liraglutide aplicado a células HK-2 y liraglutide 0.3 mg/kg/12h por 5 semanas en modelo en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina.	-Atenuación de toxicidad en células HK-2 inducida por glucosa alta; e -Inhibición de hipertrofia glomerular, atenuación de autofagia inducida por glucosa alta (en ratas).

AGE: advanced glucation end products

GFR: glomerular filtration

HK-2: human renal tubular epithelial cell line

ICAM-1: intercellular adhesion molecule

TGF-beta1: transforming growth factor beta-1

A pesar de que los estudios clínicos sobre renoprotección en humanos son limitados, se postula que los agonistas de receptor de GLP-1 pueden proveer efectos favorables en la función renal en humanos.

Cuando analizamos los resultados de los efectos en la función renal en los estudios de seguridad cardiovascular con los distintos agonistas de GLP-1 (estudios EXSCEL, ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6), los agonistas de GLP-1 se asociaron con una disminución de la aparición de macroalbuminuria (“new-onset macroalbuminuria”), del empeoramiento de la función renal, de la necesidad de diálisis y de la muerte por causa renal, al compararse con el grupo placebo. La reducción en el riesgo se debió principalmente a la reducción en la aparición de una macroalbuminuria.


Los beneficios renales de estos fármacos se atribuyen a varios factores: mejor control glucémico, mejor control en la presión sanguínea y pérdida de peso. Además, hay receptores de GLP-1 en el riñón, cuyo mecanismo exacto todavía no se entiende por completo, pero que incluye la activación de estímulos neurales y neurohormonales.

Se postula que existe un eje gastrorrenal que establece vínculos entre el aparato digestivo, el sistema nervioso central y el riñón. El mecanismo principal parece ser la reducción prandial de la presión intraglomerular que reduciría así la pérdida de macronutrientes en el filtrado glomerular.

Otros mecanismos adicionales sugieren un posible aumento en la natriuresis con el uso de estos agentes.

La reducción de la presión intraglomerular pudiera explicar la reducción en la proteinuria y, de esta manera, ayudar a preservar la función renal.

Comentario

No hay duda de que estamos ante una nueva clase de fármacos que favorecerán que la vida de los pacientes con diabetes pueda ser de mejor calidad y de mayor productividad. 

Referencias

- Sloan LA. Review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and their renal effects. 2019 Dec; 11(12): 938–948.
- McKee A, Al-Khazaali A, Albert SG. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists versus Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors for Treatment of T2DM. Journal of the Endocrine Society, 2020 (May), Vol 4, Issue 5.

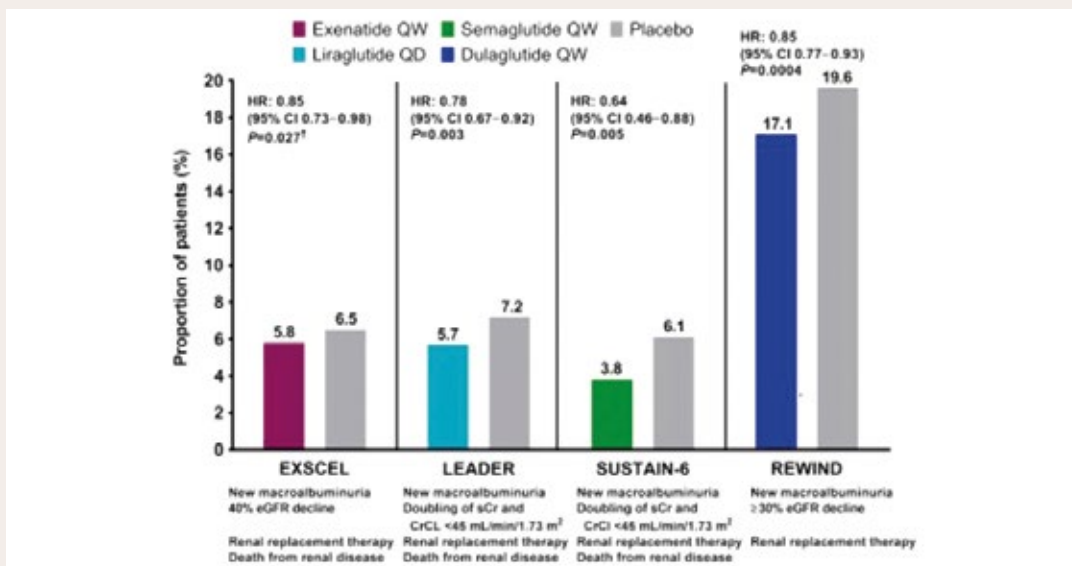


FIGURE 1 Composite renal outcomes with GLP-1RA treatment in patients with T2DM in cardiovascular outcome trials.^{44-46,48,49} Adjusted for age, sex, ethnicity, race, region, duration of diabetes, history of CV event, insulin use, baseline HbA1c, eGFR, and body mass index. CI, confidence interval; CrCl, creatinine clearance; CV, cardiovascular; EXSCEL, Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c, glycated hemoglobin; HR, hazard ratio; LEADER, Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results; qd, once daily; qw, once weekly; REWIND, Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes; sCr, serum creatinine; SUSTAIN, Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes; T2DM, type 2 diabetes mellitus