

## Agonistas Del Receptor Glp-1: Desde su Efecto Fisiologico en el Sistema Incretina Hasta su Rol en Enfermedad Renal Diabetica

### Glp-1 Receptor Agonists: From their Physiological Effect on the Incretine System to their Role in Diabetic Kidney Disease

Fecha de recepción: November 12, 2020, Fecha de aceptación: February 10, 2021, Fecha de publicación: February 18, 2021

Jorge Rico-Fontalvo<sup>1</sup>, Rodrigo Daza-Arnedo<sup>1</sup>, María Raad-Sarabia<sup>2</sup>, Nehomar Pájaro-Galvis<sup>2</sup>, José Correa-Guerrero<sup>3</sup>, Alba Villacob-Oviedo<sup>4</sup>, Andrea Flórez-Meneces<sup>5</sup>, Christian Pérez Calvo<sup>6</sup>, Laura HerreraSetuain<sup>6</sup>, Andrés YoliGarrido<sup>7</sup>, Yamile SepúlvedaHernandez<sup>8</sup>, Víctor LealMartinez<sup>9</sup>, John Mauricio Lopera-Vargas<sup>1</sup> and Emilio Abuabara Franco<sup>9</sup>

- <sup>1</sup> Nefrólogo, Comité de Nefrodiabetes, Asociación Colombiana de Nefrología, Medellín, Colombia
- <sup>2</sup> Residente de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- <sup>3</sup> Médico Internista, Fellow de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Universidad de Cartagena, Colombia
- <sup>4</sup> Médico, Universidad de Sucre, Sincelejo, Colombia
- <sup>5</sup> Médico, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia
- <sup>6</sup> Médico, Clínica Blas de Lezo, Cartagena, Colombia
- <sup>7</sup> Médico, Universidad Metropolitana, Barranquilla Colombia
- <sup>8</sup> Médico, Clínica San José de Torices, Cartagena, Colombia
- <sup>9</sup> Médico Internista, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia

#### Resumen

La Diabetes Mellitus es una enfermedad muy prevalente y con alto riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. Hasta el 20-40% de los pacientes diabéticos desarrollan enfermedad renal diabética en algún momento de su evolución. Recientemente, el tratamiento hipoglucemiante no solo se orienta al control glucémico, sino también a impactar en desenlaces cardiovasculares y renales. Dentro de estas moléculas, encontramos los análogos GLP-1 (Péptido similar al glucagón tipo 1), considerados un pilar en el tratamiento hipoglucemiante para los pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular.

**Objetivo:** Describir los principales aspectos clínicos de los agonistas GLP-1, su mecanismo de acción y su rol fisiológico en los desenlaces cardiovasculares y renales de la diabetes mellitus.

**Metodología:** Se realizó una búsqueda avanzada con los términos DeCS: "Nefropatía Diabética; Agonistas del receptor GLP-1, Péptidos Similares al Glucagón; Diabetes Mellitus" utilizando los motores de búsqueda Clinical Key, Embase, PubMed y Ovid, obteniendo un total de 413 resultados, entre artículos originales, reportes de casos, series de casos y revisiones de la literatura, se seleccionaron un total de 72 artículos utilizados para la elaboración de la revisión de la literatura.

**Conclusión:** Las terapias basadas en análogos GLP-1 son un pilar terapeutico en pacientes con enfermedad cardiovascular y enfermedad renal diabética, debido a sus beneficios mostrados en los desenlaces cardiovasculares y renales compuestos.

**Palabras clave:** Nefropatía diabética; Agonistas del receptor GLP-1, Péptidos similares al glucagón; Diabetes mellitus (DeCS)

#### Abstract

Diabetes Mellitus is a very prevalent disease with a high risk of micro and macrovascular complications. Up to 20 - 40% of diabetic patients develop diabetic kidney disease at some point in their evolution. Recently, hypoglycemic treatment is not only aimed at glycemic control, but also at impacting cardiovascular and kidney outcomes. Among these molecules, we

#### \*Correspondencia:

Nehomar Pajaro Galvis

✉ neho94@hotmail.com

find the GLP-1 analogs (Type 1 glucagon-like peptide), considered a mainstay in hypoglycemic treatment for diabetic patients with cardiovascular disease.

**Objective:** To describe the main clinical aspects of GLP-1 agonists, their mechanism of action and their physiological role in the cardiovascular and renal outcomes of diabetes mellitus.

**Methodology:** An advanced search was carried out with the DeCS terms: "Diabetic Nephropathy; GLP-1 Receptor Agonists, Glucagon-Like Peptides; Diabetes Mellitus" using the Clinical Key, Embase, PubMed and Ovid search engines, obtaining a total of 413 results, among original articles, case reports, case series and literature reviews, a total of 72 articles were selected used for the preparation of the literature review.

**Conclusion:** Therapies based on GLP-1 analogues in diabetes mellitus are a therapeutic mainstay in individuals with risk factors for diabetic kidney disease, due to its proven benefits in reducing composite kidney outcomes.

**Keywords:** Diabetic nephropathy; GLP-1 receptor agonists; Glucagon-like peptides; Diabetes (MeSH)

## Introducción

La Enfermedad Renal Diabética (ERD) es una complicación microvascular de la Diabetes Mellitus (DM) secundaria a un daño a nivel endotelial y se constituye como la causa principal de Enfermedad Renal Crónica (ERC) al día de hoy, afectando hasta un 30 a 40% los pacientes con DM tipo 1 y el 25 a 40% de los pacientes con DM tipo 2 [1,2]. La progresión de la ERD al igual que su patogenia, son el resultado de diversos factores que se relacionan entre sí, como cambios hemodinámicos y metabólicos causados por la hiperglucemia persistente, la predisposición genética y el estado de inflamación crónica con producción elevada de especies reactivas de oxígeno, que desencadenan cambios en el ADN mitocondrial y nuclear, induciendo apoptosis y necrosis en células fundamentales como los podocitos [3,4]. Las principales manifestaciones de la ERD incluyen albuminuria, lesión podocitaria, hipertrofia glomerular, y engrosamiento de la membrana basal glomerular. Las primeras etapas son caracterizadas por microalbuminuria, mientras que las etapas terminales cursan con proteinuria masiva y una disminución de la tasa de filtración glomerular, generando finalmente, enfermedad renal terminal [5,6].

Debido a la alta prevalencia de complicaciones macro y microvasculares que afectan a la población con DM, en los últimos años se ha establecido un nuevo paradigma respecto al uso de agentes hipoglucemiantes, basándonos no solo su capacidad para el control glucémico y el bajo riesgo de hipoglucemia, sino también, en su potencial de protección cardiovascular y renal. En este contexto, se han adicionado una variedad de medicamentos para el tratamiento de la DM en los últimos años, cuyo perfil de seguridad cardiovascular está bien establecido, un ejemplo de estos son los inhibidores del cotransportador SGLT-2 y la terapia basada en análogos de incretinas.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (aR GLP-1) pertenecen al grupo de antidiabéticos cuya acción se basa

en su efecto sobre el sistema incretina y que cuenta con una amplia variedad de ensayos clínicos que comprueban su amplio perfil de seguridad cardiovascular [7] existiendo, al día de hoy, 6 medicamentos aprobados para el tratamiento de DM, todos ellos de aplicación subcutánea [8]. Los aR GLP-1 ejercen varios efectos en el tratamiento de la DM tipo 2, como mejoría de la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhibición de la apoptosis de las células B, retarda la velocidad de vaciamiento gástrico y estimula la sensación de saciedad con reducción del peso corporal, además, se han estudiado otros efectos como el control en la presión arterial y el efecto en el perfil lipídico [9]. Los mecanismos de protección renal han sido establecidos como efectos pleiotrópicos de este grupo de fármacos, y se han comprobado en diversos ensayos clínicos.

A continuación, se realiza una revisión de la literatura sobre el mecanismo de acción de los aR GLP-1, su eficacia para el control glucémico, su impacto fisiológico en los desenlaces cardiovasculares y renales, y la evidencia clínica sobre su uso clínico en individuos con enfermedad renal de origen diabético y no diabético.

## El Sistema Enterico y su Rol como Organismo Endocrino

Hace más de cien años, Moore et al. Describió que en respuesta a los diferentes estímulos desencadenados por el contenido de la luz intestinal, se liberan desde el intestino una serie de productos desde las células secretoras en la membrana baso-lateral, que lo convierten en el mayor órgano endocrino de la economía corporal, regulando las funciones pancreáticas con un potencial efecto en la reducción de los niveles de glucosa en los individuos con DM [10,11]; además se descubrió que las hormonas liberadas desde el intestino podían actuar de manera local o sobre otras células u órganos en sitios remotos; a nivel local parecen involucrarse en una barrera de la digestión o absorción de alimentos y regulación del tránsito intestinal, mientras que los

efectos periféricos incluyen acciones sobre el sistema nervioso central para regular la ingesta de alimento, así como en otros órganos endocrinos como el páncreas o el tejido adiposo [12].

En 1929, Le Barre et al. aisló una serie de hormonas a nivel intestinal, que regulan la liberación de insulina a nivel pancreático y las denominó como incretinas por sus siglas en inglés (INtestine seCRETion of INSulin). El intestino produce una variedad de incretinas, sin embargo, en cuanto a su función hipoglucemiante, las más importantes son el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) [13,14]. Las células K, localizadas en el duodeno proximal, producen GIP, y las células L, localizadas en el yeyuno distal, ileon y colon, que producen GLP-1, son estimuladas por la cantidad de glucosa existente en la luz intestinal vía receptor SGLT1, aunque también pueden ser estimuladas por otros tipos de carbohidratos, lípidos, proteínas, aminoácidos y ácidos biliares [15].

El GLP-1, un producto derivado del gen del glucagón, es un péptido constituido por 20 aminoácidos, liberado en la circulación 3 a 5 minutos después de la ingesta de alimentos, activando receptores celulares acoplados a proteína G conocidos como GLP-1R, lo que conduce a un rápido aumento de los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (AMP) y calcio intracelular, seguido de la liberación de insulina dependiente de la carga de glucosa [16].

El GLP-1 circula en muchas formas diferentes, sin embargo, su forma activa es una amida que, además de ejercer su efecto en el páncreas como secretagogo de insulina e inhibir la secreción de glucagón, tiene efecto directo sobre la viabilidad de los cardiomiocitos, mejorando la función cardíaca y produciendo vasodilatación coronaria; en el sistema nervioso central estimula el centro de saciedad para disminuir la ingesta de alimento y agua, lo que resulta en una reducción del peso corporal; y a nivel gástrico, retarda la velocidad de vaciamiento y disminuye la secreción de ácido. Finalmente, el GLP-1 parece contribuir a la regulación de la distribución de nutrientes y el almacenamiento de energía postprandial al reclutar la microvasculatura hacia los tejidos periféricos como el músculo esquelético [17]. En la **figura 1** se resumen los efectos fisiológicos del GLP-1.

Una vez en la circulación, la hormona GLP-1 es degradada y rápidamente inactivada por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), y en menor proporción por otras endopeptidasas, mediante una escisión entre las posiciones 8 y 9 de su extremo N-terminal, lo que genera una amida biológicamente inactiva pues no es capaz de interactuar con su receptor. La vida media del péptido es, aproximadamente, de 1 a 2 minutos [18].

En los últimos años, el estudio del sistema incretina y sus efectos fisiológicos demostró que durante la DM2 se presenta una disfunción en el "efecto incretina", una respuesta a una carga oral de glucosa donde existe una producción superior de incretinas que cuando se administra una carga intravenosa, y este defecto constituye un factor adicional a la intolerancia a la glucosa. Los niveles circulantes de GLP-1 son normales en la diabetes mellitus, sin embargo, existe una regulación a la baja del receptor de GLP-1 y una sensibilidad reducida a sus acciones lo que implica que se requieren niveles farmacológicos por encima del rango normal

para ejercer su acción fisiológica. Lo anterior permitió establecer el sistema incretina como un blanco terapéutico para la diabetes mellitus en especial en individuos con comorbilidades y alto riesgo cardiovascular. Actualmente existen dos tipos de terapias para la diabetes mellitus basadas en este mecanismo fisiológico: los agonistas del receptor GLP-1 (a GLP-1R) y los inhibidores de la enzima DPP-4 (i DPP-4) [19].

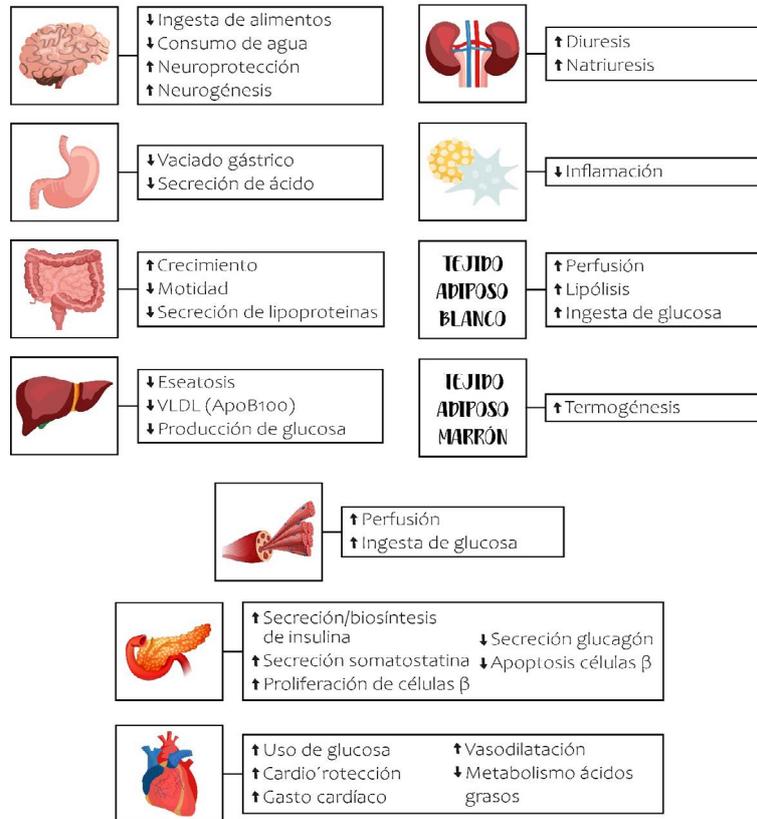
## Agonista del Receptor GLP-1 como Estrategia de Tratamiento en Diabetes Mellitus

En los últimos años, el tratamiento de la diabetes mellitus se ha convertido en algo complejo y requiere la consideración de múltiples aspectos de la condición clínica del paciente antes del inicio de la terapia; la presencia de complicaciones macro y microvasculares en el curso clínico de la enfermedad, además de las diversas comorbilidades que presentan los pacientes, hacen que el tratamiento hipoglucemiante se base tanto en el control de la glucosa como en un manejo de las comorbilidades teniendo en cuenta las preferencias del paciente, el riesgo de hipoglucemia, el control adecuado del peso corporal y el impacto de las drogas hipoglucemiantes en cuanto a resultado cardiovascular. El estudio y la utilización de los agonistas del receptor GLP-1 como agentes antidiabéticos ha modificado el enfoque de la terapia inyectable en diabetes mellitus pues no solo puede reducir los niveles de glucosa posprandial y en ayunas de una manera dependiente de glucosa sino que además promueve la pérdida de peso e impacta en los desenlaces cardiovasculares y renales de los pacientes [20,21].

Diversos agonistas del receptor GLP-1 han sido introducidos como terapia antidiabética, y fueron desarrollados para activar los receptores de GLP-1 y para aumentar su resistencia a la inactivación por la enzima DPP-4; actualmente existen 6 fármacos aprobados dentro de esta categoría: exenatida, liraglutida, semaglutida, albiglutida, lixisenatida y dulaglutida, sin embargo, la albiglutida no se encuentra disponible comercialmente; con cada uno de ellos la inyección subcutánea regular reduce los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en aproximadamente 1% con un mayor impacto en pacientes con peor control glucémico [22].

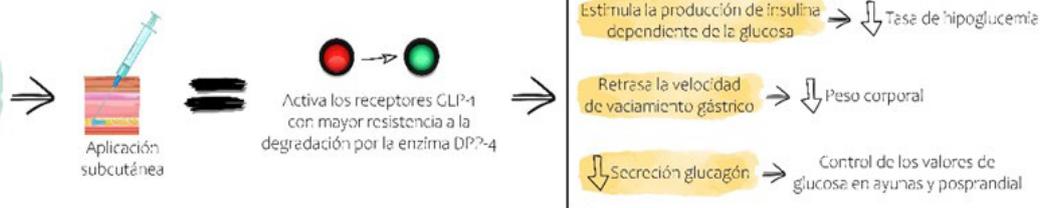
Los agonistas del receptor GLP-1 presentan un impacto clínico tanto en la reducción de la glucemia en ayunas como en la posprandial mediante un aumento en los niveles de insulina de forma dependiente de glucosa y una disminución en los de glucagón, exactamente igual como la hormona biológicamente activa [23] y, debido a que posterior a su administración no reduce la glucosa por debajo de los niveles en ayunas y que su acción depende de la concentración de glucosa circulante, la incidencia de hipoglucemia es baja; por otra parte tienden a disminuir la gluconeogénesis hepática, mejoran la resistencia a la insulina y retrasan el vaciamiento gástrico lo que a nivel central estimula la saciedad reduciendo la ingesta calórica con un impacto positivo en la reducción del peso corporal [24]; a nivel pancreático, mejoran la proliferación de células beta y tienen efectos anti apoptóticos induciendo la biosíntesis de insulina [25]. En la **figura 2**, se resumen los efectos fisiológicos de los agonistas del receptor GLP-1.

**EFECTOS FISIOLÓGICOS DE GLP-1**



**Figura 1** Efectos fisiológicos de los GLP-1.

**AGONISTAS GLP-1**



**Figura 2** Efectos fisiológicos de agonistas de receptor GLP-1.

Como clase, los a GLP-1R son estructuralmente diferentes lo que les otorga características únicas en cuanto a farmacocinética, farmacodinamia, administración, tolerabilidad, riesgo de inmunogenicidad y aclaramiento. La clasificación de estos fármacos suele ser de dos formas; en primer lugar, teniendo en cuenta su estructura y, en segundo lugar, según sus propiedades farmacocinéticas. En cuanto a su clasificación estructural, se pueden dividir en aquellos de origen humano que son sintetizados a partir de modificaciones en fragmentos activos de GLP-1 fisiológico, y aquellos que son generados replicando la estructura de la exendina-4, un péptido natural de 39 aminoácidos aislado de la saliva del lagarto *Heloderma suspectum* que es resistente naturalmente a la acción de la enzima DPP-4 [26].

La clasificación según las propiedades farmacocinéticas divide estos fármacos en dos grupos diferentes: agonistas de acción corta (exenatida y lixisenatida) con una vida media de aproximadamente 2 a 3 horas y agonistas de acción prolongada (dulaglutida, liraglutida, semaglutida, albuglutida y exenatida de acción prolongada) con una vida media de 7 a 13 días [8].

La variabilidad de la vida media (T1/2) dentro de la misma clase de fármacos esta explicada por modificaciones estructurales que se realizan en los agonistas de larga acción mediante la unión de la molécula a un espaciador que permite una mayor resistencia a su degradación por la enzima DPP-4 y, además, disminuye su aclaramiento a nivel renal ya que aumenta su peso molecular y limita su libre filtración por el glomérulo; para el

caso de albiglutida que se compone de moléculas en secuencia de GLP-1 humano modificado se establece una fusión covalente con albumina recombinante humana que sirve como proteína transportadora; en el caso de la molécula de dulaglutida se fusiona de forma covalente con un fragmento Fc de cadena pesada de inmunoglobulina G4 modificada (IgG4) mediante un péptido enlazador pequeño que, además, reduce la unión a los receptores Fc humanos que contribuyen a la formación de anticuerpos; para liraglutida es importante recalcar que su secuencia de aminoácidos coincide en un 97% con el GLP-1 endógeno difiriendo únicamente en la posición 34 donde se modifica lisina por arginina y, para prolongar su acción a través de la unión no covalente a la albúmina humana, se agregó un resto de ácido graso palmítico unido a un espaciador de ácido glutámico en la posición 26. Semaglutida, aprobado para el tratamiento de diabetes mellitus en 2016, es un agonista de receptor GLP-1 humano modificado de acción prolongada cuyas alteraciones de la secuencia aminoterminal de ácido aminoisobutírico por alanina en la posición 8 permiten la resistencia a la degradación metabólica y, de forma similar a la liraglutida, la semaglutida se une en la posición 26 con un resto de diácido graso de 18 carbonos para facilitar la unión de la albúmina y prolongar su vida con una afinidad 3 veces mayor por la albúmina que la liraglutida y, en humanos, exhibe un T1/2 extremadamente largo de aproximadamente 165 horas lo que permite una inyección semanal [27]. La principal diferencia entre estos dos grupos es que los de acción corta retrasan la velocidad de vaciamiento gástrico por lo que tienen su efecto en los valores de glucosa posprandial, mientras que los agonistas de acción prolongada exhiben propiedades insulínótropas por lo que tienen su efecto principal en la glucosa en ayunas y, se ha demostrado en varios metaanálisis, tienen un impacto mayor en la reducción de hemoglobina glucosilada [28-30]. Por otra parte, y en cuanto a la reducción del peso corporal, cabe resaltar que, debido a su mayor tamaño molecular, las moléculas como dulaglutida y albiglutida atraviesan en menor medida la barrera hematoencefálica en comparación con semaglutida y liraglutida por lo que estimulan en menor proporción el centro de la saciedad con un menor impacto en la reducción del peso corporal. En la **tabla 1**, se resumen las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los agonistas de GLP-1 aprobados para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Los efectos secundarios más comunes de la terapia con agonistas del receptor GLP-1 son los eventos gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea, además de reacciones de sensibilidad en el lugar de la inyección e inmunogenicidad causados por aquellos derivados de la exendina-4, sin embargo, estos eventos adversos rara vez son graves o persistentes y se asocian en pocas ocasiones con la suspensión del tratamiento [31].

## Agonistas del Receptor GLP-1 y Resultados Cardiovasculares

Desde el año 2008, la autorización de medicamentos hipoglucemiantes para el tratamiento de diabetes mellitus por parte de la FDA está sujeta a los resultados sólidos en cuanto a seguridad cardiovascular; la evidencia acumulada en ensayos clínicos, tanto en animales como humanos, muestra que los agonistas del receptor GLP-1 tiene efectos beneficiosos en múltiples órganos de la economía corporal, aunque no participen en la regulación de los valores de glucosa, incluido el sistema cardiovascular [32]; diversos procesos que son el resultado del estímulo del receptor GLP-1 modulan favorablemente los parámetros de riesgo cardiovascular, algunos de forma independiente de la pérdida de peso, el control de hemoglobina glucosilada y la hipoglucemia severa. Los agonistas del receptor GLP-1 pueden mediar el resultado cardiovascular mediante el control de diversos factores de riesgo como la hipertensión arterial, dislipidemia, reactividad plaquetaria, disfunción endotelial, así como también a través de efectos cardioprotectores directos [33].

La citoprotección a nivel de los cardiomiocitos es una de las acciones pleiotrópicas que se ha descrito para los agonistas del receptor GLP-1; en diferentes estudios de roedores se demostró que la estimulación de GLP-1R aumento la producción del óxido nítrico, la captación de glucosa y el flujo coronario [34] lo que podría tener efectos benéficos durante la fase aguda de la isquemia cardiaca; en cuanto a la insuficiencia cardiaca, la estimulación de los receptores para GLP-1 ha demostrado una mejoría en la función cardiaca, un estudio de 12 semanas con albiglutida mejoro la oxigenación en el tejido cardiaco [35] mientras que la administración de exenatida mejoro la función cardiaca en individuos con diabetes mellitus tipo 2 [36].

Por otra parte, 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 [37]; el aumento de los valores de lípidos de manera anormal después de una comida, denominado dislipidemia posprandial, se asocia con un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad en personas con o sin diabetes mellitus y se ha documentado que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se presentan anomalías como un pico más alto y una disminución alterada de la trigliceridemia posprandial lo que se relaciona con la aterosclerosis precoz de la arteria coronaria y la arteria carótida [38]; además de mejorar la

**Tabla 1.** características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los agonistas de GLP-1 aprobados para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Agente	Vida media	Eliminación	TFG >30 ml/min	TFG 15-30 ml/min	TFG <15 ml/min
Exenatida	2-3 horas	Renal	Recomendado	No recomendado	No recomendado
Lixisenatida	3 horas	Renal	Recomendado	No recomendado	No recomendado
Liraglutida	11-13 horas	Endopeptidasas Renal 6% Fecal 5%	Recomendado	Recomendado	No recomendado
Albiglutida	120 horas	Peptidasa renal	Recomendado	No recomendado	No recomendado
Dulaglutida	120 horas	Peptidasa renal	Recomendado	Recomendado	No recomendado
Semaglutida	165-185 horas	Peptidasa renal	Recomendado	Recomendado	No recomendado

secreción de insulina, se ha demostrado que los agonistas GLP-1R pueden reducir la producción de quilomicrones posprandial en diabetes mellitus a través de mecanismos diversos que incluyen la reducción de la absorción de los lípidos en la dieta y una mayor oxidación de los ácidos grasos a nivel hepático [39]. Schwartz et al. demostraron en un estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que una única inyección subcutánea de exenatida inhibió consistentemente el aumento posprandial de lípidos y lipoproteínas proaterogénicas [40], mientras que Rizzo et al. demostraron en su estudio que el tratamiento con liraglutida mejoró los niveles de triglicéridos y el grosor de la íntima media carotídea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico [41].

En cuanto a los efectos neuroprotectores de los agonistas GLP-1R, estos han sido bien establecidos en modelos animales con antecedentes de enfermedad cerebrovascular que cursen o no con diabetes mellitus; la utilización de exenatida redujo el daño cerebral y mejoró el resultado funcional en accidente isquémico transitorio que comprometió la arteria cerebral media [42] y en otro estudio atenuó la inflamación y mejoró la transformación hemorrágica asociada a Warfarina después de la isquemia cerebral [43]; por su parte, Sato et al. demostraron que liraglutida por vía intraperitoneal 2.5 horas después del evento cerebrovascular indujo neuroprotección por una regulación positiva del factor de crecimiento endotelial vascular [44]; los estudios en humanos sobre los efectos neurológicos y el mecanismo de acción de GLP-1 aún se encuentran en desarrollo.

Los agonistas del receptor GLP-1 han atraído la atención en los últimos años por su impacto en la salud de los pacientes con diabetes mellitus, pues por un lado controlan adecuadamente los valores de glucosa en ayunas y posprandial disminuyendo la variabilidad glucémica y de esta manera previniendo las complicaciones microvasculares como neuropatía, retinopatía y nefropatía; y por otro lado, impacta en los factores de riesgo cardiovascular lo que disminuye las complicaciones macrovasculares [45]. Es bien conocido, que la hipoglucemia grave se considera un predictor independiente de eventos macrovasculares y muerte pues durante la privación de la glucosa

celular se genera activación simpático-adrenal que inducen la aparición de arritmias, inflamación o disfunción endotelial favoreciendo un estado protrombótico; los agonistas GLP-1R mejoran la homeostasis de la glucosa mediante su rol como secretagogo de insulina pero también debido al aumento de la sensibilidad a dicha hormona y, como su efecto es dependiente de la concentración de glucosa sérica, reducen el grado de hipoglucemia severa y, consecuentemente, su impacto en el resultado cardiovascular [46].

Los efectos cardiovasculares de los agonistas GLP-1R pueden ser explicados de manera adicional, por su rol durante el proceso de disfunción endotelial pues esta se presenta de manera temprana en la enfermedad aterosclerótica y puede estar presente antes del diagnóstico de la diabetes mellitus; el tratamiento con esta clase de fármacos puede actuar directamente sobre las células endoteliales mejorando su función a través de mecanismos directos o indirectos [47]; un ensayo clínico demostró que la exenatida estimula la producción de óxido nítrico en células endoteliales induciendo vasodilatación aun en presencia de niveles elevados de glucosa o lípidos en sangre [48]; de manera similar, estudios in vivo en modelos animales tratados con liraglutida han demostrado una mejora en la función endotelial dado por un aumento en la expresión de la sintetasa de óxido nítrico endotelial y una disminución de las moléculas de adhesión intercelular tipo 1 [49].

La evidencia acumulada a lo largo de los diferentes ensayos clínicos que aprueban los medicamentos análogos de receptor GLP-1 para el tratamiento de diabetes mellitus y su análisis post hoc permite establecer un amplio beneficio de esta clase de fármacos en la progresión de enfermedades cardiovasculares asociadas o no a diabetes mellitus. En la **tabla 2**, se resumen los principales ensayos clínicos para los fármacos GLP-1 y sus desenlaces cardiovasculares.

## Agonistas de Receptor GLP-1 y Enfermedad Renal Diabética

Más allá de la evidencia que existe al día de hoy de los efectos del tratamiento con agonistas GLP-1R sobre los factores de riesgo

**Tabla 2.** Ensayos clínicos con agonistas GLP-1 y sus desenlaces cardiovasculares [50-55].

Estudio Clínico	EXSCEL (Exenatida)	ELIXA (Lixisenatida)	LEADER (Liraglutida)	SUSTAIN-6 (Semaglutida)	HARMONY (Albiglutida)	REWIND (Dulaglutida)
Número de pacientes	14752	6068	9340	3297	9463	9901
Diseño del estudio	Fase 3/4, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo
Desenlaces primarios	MACE: Compuesto de Muerte Cardiovascular, Infarto del miocardio no fatal y Accidente cerebrovascular no fatal	MACE: Compuesto de Muerte Cardiovascular, Infarto del miocardio no fatal y Accidente cerebrovascular no fatal	MACE: Compuesto de Muerte Cardiovascular, Infarto del miocardio no fatal y Accidente cerebrovascular no fatal	MACE: Compuesto de Muerte Cardiovascular, Infarto del miocardio no fatal y Accidente cerebrovascular no fatal	MACE: Compuesto de Muerte Cardiovascular, Infarto del miocardio no fatal y Accidente cerebrovascular no fatal	MACE: Compuesto de Muerte Cardiovascular, Infarto del miocardio no fatal y Accidente cerebrovascular no fatal
Resultados del estudio	Efecto Neutro	Efecto neutro	Reducción del 13% del MACE vs placebo	Reducción del 26% del MACE vs placebo	Reducción del 22% del MACE vs placebo	Reducción del 12% del MACE vs placebo

cardiovasculares y metabólicos que se relacionan con la génesis y progresión de enfermedad renal crónica, en los últimos años se han descrito de manera clara las acciones directas e indirectas de la molécula GLP-1 a nivel renal, algunas de las cuales son relevantes para el desarrollo y la progresión de enfermedad renal diabética y, además del control de la glucosa sérica y los valores de hemoglobina glucosilada, se ha planteado la posibilidad que existan efectos pleiotrópicos de esta familia de fármacos que permitan la protección del riñón del paciente diabético.

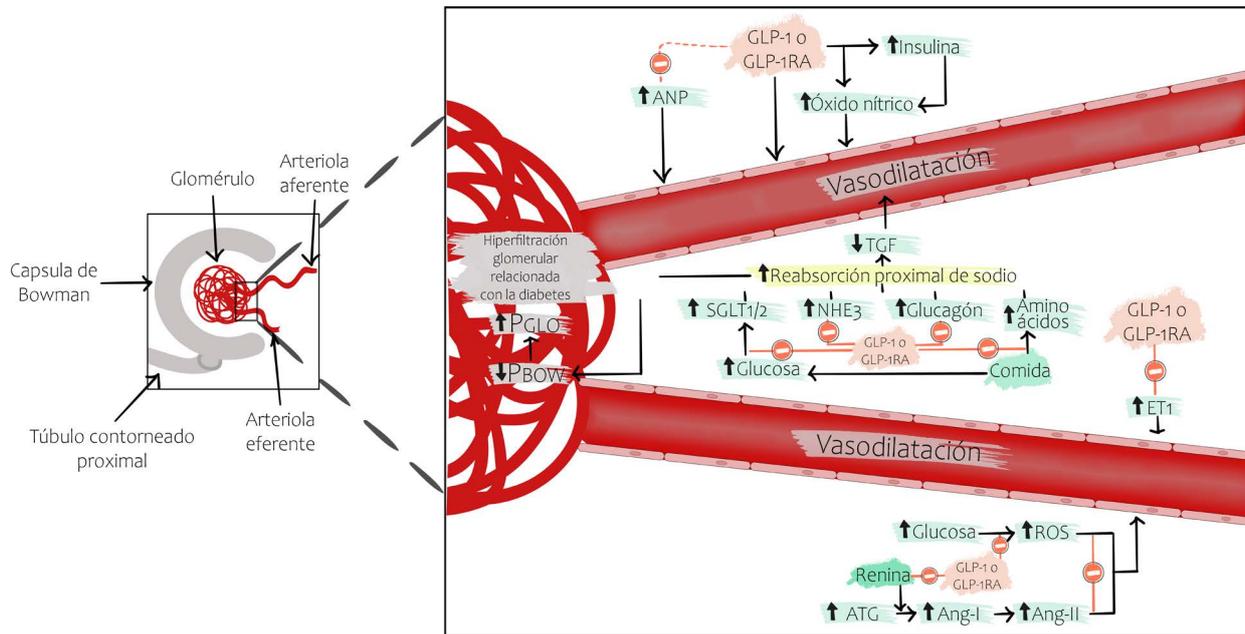
La relación existente entre el sistema incretina y la enfermedad renal diabética fue descrita por primera vez en el año 1996, cuando se demostró que el GLP-1 exógeno aumentaba la natriuresis y la diuresis en modelos animales en una forma dosis dependiente [56] y, posteriormente, estos datos han sido reproducidos a lo largo del tiempo en diversos ensayos clínicos que demuestran la excreción renal de sodio inducida por GLP-1 y el aumento del flujo de orina en otros modelos animales, en individuos sanos, pacientes obesos con resistencia a la insulina y pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La distribución del receptor para péptido GLP-1 a nivel renal permanece siendo controvertida, se ha evidenciado la presencia de ARNm de GLP-1R en el glomérulo y la parte inicial de los túbulos contorneados proximales sin expresión en otros sitios de la nefrona [57] en contraste con otros estudios que muestran su presencia únicamente en la vasculatura renal principalmente en la zona vascular preglomerular mas no en los túbulos [58].

El primer mecanismo que se asocia a un efecto nefroprotector de este grupo de fármacos es la estimulación de la diuresis y la natriuresis tanto en estudios in vitro como en estudios in vivo en seres humanos; este efecto parece estar relacionado con la inhibición del intercambiador sodio-hidrogeno 3 (NHE3) a nivel del túbulo proximal mediante procesos de fosforilación que inactivan su función biológica lo que podría explicar su efecto reductor en la presión arterial [17,59]. La administración aguda de agonistas GLP-1R puede aumentar el flujo sanguíneo renal y, por lo tanto, la tasa de filtración glomerular generando un efecto transitorio de aumento de la tensión arterial, la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco, mientras que la administración crónica reduce la tensión arterial mediante un aumento de la natriuresis [60]. Un estudio con lixisenatida vs insulina glulisina una vez al día demostró que, después de 8 semanas de tratamiento, la administración del agonista de GLP-1R indujo la fosforilación de NHE3 reduciendo su actividad e induciendo una mayor natriuresis en comparación con el grupo de insulina glulisina [61]; por otro lado se ha demostrado que la liraglutida promueve la natriuresis de forma independiente a la acción a nivel renal pues induce la liberación de péptido natriurético auricular de los cardiomiocitos de manera dependiente de Epac2 [62]. La activación del eje renina-angiotensina-aldosterona a nivel renal es un mediador bien conocido de la enfermedad renal diabética, estudios experimentales han demostrado que los agonistas GLP-1R reducen los marcadores de activación del eje RAAS a nivel renal como angiotensina II [63]; el efecto natriurético de estos fármacos junto con su rol en el control de otros factores de riesgo metabólicos puede representar los mecanismos subyacentes de su papel antialbuminurico.

Un segundo mecanismo se ha asociado a un control de los procesos de estrés oxidativo y daño endotelial que ocurren durante la enfermedad renal diabética; se ha demostrado en modelos murinos que los agonistas de GLP1-R previenen el estrés oxidativo a nivel renal al inhibir la adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH) mediante la producción de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) [64] y, por su parte, Chang et al. evidenciaron que la exendina-4 y sus derivados reduce la producción de interleucina (IL)-6 y factor de necrosis tumor alfa inducida por los productos finales de glicación avanzada (AGE), la expresión del receptor para AGE (RAGE) y la muerte de células mesangiales [65], además Kodera et al. informaron que la exendina-4 atenúa la albuminuria y la glomeruloesclerosis independientemente del efecto reductor de glucosa en ratas diabéticas al inhibir el estrés oxidativo y la activación de NF- $\kappa$ B [66]; todos estos eventos anteriores permiten inferir que el rol que cumplen los agonistas del receptor GLP-1 en la modulación del estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria es un mecanismo clave para sus efectos nefroprotectores pues reducen la pérdida de podocitos así como la disfunción mesangial y endotelial. En la **figura 3** se exponen los principales mecanismos nefroprotectores directos que median los agonistas GLP-1R

Por último, se ha demostrado que los agonistas GLP-1R atenúan la fibrosis renal que se produce durante la enfermedad renal terminal; un estudio demuestra que la exendina-4 disminuye la expresión de fibronectina y colágeno tipo I inducida por glucosa en las células tubulares renales mediante la inhibición de un microARN conocido como miR-192 [67] y, se ha demostrado también, que los mecanismos protectores contra la fibrosis renal se asocian a la atenuación de la transición epitelial a mesenquimal (EMT) de las células tubulares que ocurre durante la enfermedad renal diabética [68]. En la **tabla 3**, se resumen los principales efectos nefroprotectores de los agonistas GLP-1R.

Aunque la mayor parte del tiempo, y en cuanto a protección renal, se han enfatizado los mecanismos independientes de glucosa, debe considerarse que el control glucémico por parte de los análogos GLP-1R podría estar involucrado en sus efectos de protección renal; los grandes ensayos clínicos que demuestran la seguridad cardiovascular de esta clase de fármacos permiten evidenciar también que un adecuado control en los valores de hemoglobina glucosilada impacta en sus efectos nefroprotectores. En el estudio LEADER, la utilización de liraglutida en asociación a la terapia estándar demostró una reducción de los valores de HbA1c del 0.4% en comparación con placebo, además de una reducción de peso de 2.3 kg [52]; en el estudio SUSTAIN-6 el uso de semaglutida evidenció una reducción de la HbA1c en un 0.66% y el peso corporal en 2.9 kg a dosis de 0.5 mg mientras que la dosis de 1 mg redujo la HbA1c en un 1.05% y el peso corporal 4.4 [53]; en REWIND, el grupo que se le administro dulaglutida redujo el valor de la HbA1c en un 0.61% y el peso en 1.46 kg [55]. En todos los ensayos clínicos mencionados anteriormente, el uso de los agonistas de GLP-1R ejerció un efecto nefroprotector independientemente del valor de referencia de HbA1c reflejado principalmente en una reducción de la aparición de albuminuria, sin embargo, cabe resaltar que en un análisis post hoc se evidencia que a pesar de las diferencias en los valores de hemoglobina glucosilada y posterior



**Figura 3** Poseen un efecto diurético proximal y vasodilatador renal (arteriola renal aferente y eferente) dependiente de óxido nítrico, disminución de la actividad de la renina y de la endotelina 1. . Ang-I, angiotensina I; Ang-II, angiotensina II; ANP, péptido natriurético auricular; ATG, angiotensinógeno; ET1, endotelina 1; NHE3, isoforma 3 del intercambiador de sodio-hidrógeno; ROS, especies reactivas de oxígeno; SGLT, cotransportador de sodio y glucosa; TGF, retroalimentación tubuloglomerular.

**Tabla 3.** Efectos nefroprotectores directos e indirectos a nivel renal de agonistas GLP1R.

Efectos Renales Directos de los Agonistas GLP-1R	Efectos Renales Indirectos de los Agonistas GLP-1R
Estimulación de Natriuresis y diuresis en el túbulo proximal	Control Glicémico
Modulación de la vía de señalización AMP/PKA	Control mejorado de la presión arterial
Inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona a nivel renal	Control de peso
Disminución de la hipoxia renal	Mayor sensibilidad a la Insulina
impacto en la aterosclerosis glomerular	Depiección posprandial de glucagón
vasodilatation del endotelio renal	Disminución de to captación de lipidos Intestinales
Aumento de la retroalimentación tubuloglomerular a través de su acción sobre el intercambio de NHE3	Mayor liberación de péptido natriurético auricular

**Tabla 4.** Ensayos clínicos con agonistas GLP-1 y sus desenlaces renales.

	ELIXA (Lixisenatida)	LEADER (Liraglutida)	SUSTAIN-6 (Semaglutida)	EXSCEL (Exenatida)	REWIND
Numero de pacientes	6068	9340	3297	14752	9901
Desenlaces renales compuestos <sup>1</sup>	1. Empeoramiento de albuminuria medida por UACR. 2. Duplicación de creatinina sérica <sup>1</sup>	1. Aparición de nueva macroalbuminuria. 2. Duplicación del nivel de creatinina sérica o TFG < 45ml/min. 3. requerimiento de Terapia de reemplazo renal. 4. Muerte por enfermedad renal <sup>1</sup>	1. Aparición de nueva macroalbuminuria. 2. Duplicación del nivel de creatinina sérica o TFG < 45ml/min. 3. requerimiento de Terapia de reemplazo renal	1. Aparición de nueva macroalbuminuria. 2. Empeoramiento de TFG < 40ml/min. 3. requerimiento de Terapia de reemplazo renal. 4. Muerte por enfermedad renal	1. Desarrollo de macroalbuminuria. 2. Disminución sostenida del 30% de la TFG, requerimiento de terapia de reemplazo renal o trasplante renal.
Resultados del estudio	Sin diferencia estadísticamente significativa vs placebo (HR 0.84, IC 0.68-1.02, P: 0.083)	Reducción del 22% de desenlaces renales compuestos vs placebo	Reducción del 36% de desenlaces renales compuestos vs placebo	Sin diferencia estadísticamente significativa vs placebo (HR 0.88, IC 0.76-1,01 P: 0.065)	Reducción del 15% de desenlaces renales compuestos vs placebo

a su ajuste a valores similares aún se conserva el beneficio en desenlaces renales de forma independiente a sus valor inicial. En la **tabla 4**, se resumen los principales desenlaces renales de los ensayos clínicos con agonistas GLP-1R.

Dentro de los ensayos clínicos con evaluación del desenlace renal compuesto el ensayo SUSTAIN-6 constituye la evidencia más poderosa de reducción de macroalbuminuria en pacientes con el uso de agonistas del receptor GLP-1; fue un ensayo doble ciego que evaluó 3297 pacientes diabéticos aleatorizados para recibir 0,5 o 1,0 mg de semaglutida subcutánea una vez a la semana o placebo; al inicio del estudio, el 25,2% de los participantes tenía una TFGe de 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y el 2,9% tenía una TFGe de <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, como objetivo renal combinado se evaluó la nefropatía nueva o empeoramiento de una previa, definida como macroalbuminuria persistente, duplicación persistente del nivel de creatinina sérica y aclaramiento de creatinina <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o la necesidad de terapia de reemplazo renal. Después de un seguimiento de 2 años, 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 (IC del 95%: 0,46–0,88, p=0,05); se asumió que en gran medida este resultado se debió a una reducción de la macroalbuminuria de nueva aparición [53]. Por otra parte, la disponibilidad de semaglutida oral para el tratamiento de diabetes mellitus se convierte en una opción terapéutica accesible más allá de la terapia inyectable con análogos del GLP-1R; el estudio PIONEER-6 evaluó principalmente la seguridad cardiovascular de la semaglutida oral (14 mg) en comparación con el placebo en un total de 3183 participantes de ≥50 años de edad con ECV o ERC establecida, o ≥ 60 años de edad con factores de riesgo CV, sin embargo, la mediana de seguimiento fue de 15,9 meses. Al inicio del estudio, el 26,9% de los participantes tenía una TFGe de <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y no se informaron diferencias significativas en la disminución de la TFGe desde el inicio hasta el final del tratamiento o en la tasa de muerte renal [69]. El estudio PIONEER-5, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 324 pacientes, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la semaglutida oral frente a placebo en sujetos con diabetes tipo 2 y deterioro renal moderado. En este trabajo se encontró a las 26 semanas de seguimiento, que la semaglutida oral fue superior al placebo en la disminución de HbA1c y el peso corporal. Los principales efectos adversos encontrados fueron síntomas gastrointestinales (náuseas leves a moderadas) [70].

Los beneficios de la terapia hipoglucemiante con potencial nefroprotector pueden lograrse en individuos con enfermedad renal crónica o en riesgo de padecerla, sin embargo, estos pacientes conllevan un riesgo mayor de efectos adversos secundario a una farmacocinética alterada, interacciones con fisiología anormal y otros medicamentos, así como la necesidad de ajustes en dosis en insuficiencia renal, este es el caso de agonistas GLP-1R. La exenatida y la lixisenatida se eliminan predominantemente por vía renal por lo que se recomienda una reducción de la dosis para los pacientes tratados con exenatida con una TFGe entre 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y, tanto la exenatida como la lixisenatida, están contraindicadas en pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pues se reduce su tolerabilidad y se aumentan los efectos adversos principalmente gastrointestinales. Mientras que la Liraglutida,

la Dulaglutida y la Semaglutida se pueden utilizar con seguridad en pacientes con TFGe de hasta 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. El estudio LIRA-renal examinó específicamente el efecto de liraglutida en pacientes con diabetes y una TFGe entre 30 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> encontrando que, aunque mejoró el control de la glucosa, la interrupción debido a efectos secundarios fue mayor con Liraglutida que placebo [71]; estos resultados contrastan con aquellos obtenidos en el ensayo clínico PIONEER-5 que mostró que el uso de semaglutida en pacientes con diabetes tipo 2 con insuficiencia renal (TFGe 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) era seguro y eficaz posicionándolo como la opción de elección entre los agonistas GLP-1R para pacientes con enfermedad renal. Debido a la experiencia muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en pacientes en diálisis, estos agentes generalmente están contraindicados en este contexto por ausencia de ensayos clínicos que avalen su uso.

Es importante resaltar, que está en curso el FLOW que es el estudio clínico de Semaglutida en pacientes con enfermedad renal diabética. Este estudio es muy importante porque sería el primer trabajo de intervención de agonistas del receptor GLP1 específicamente en población con enfermedad renal diabética.

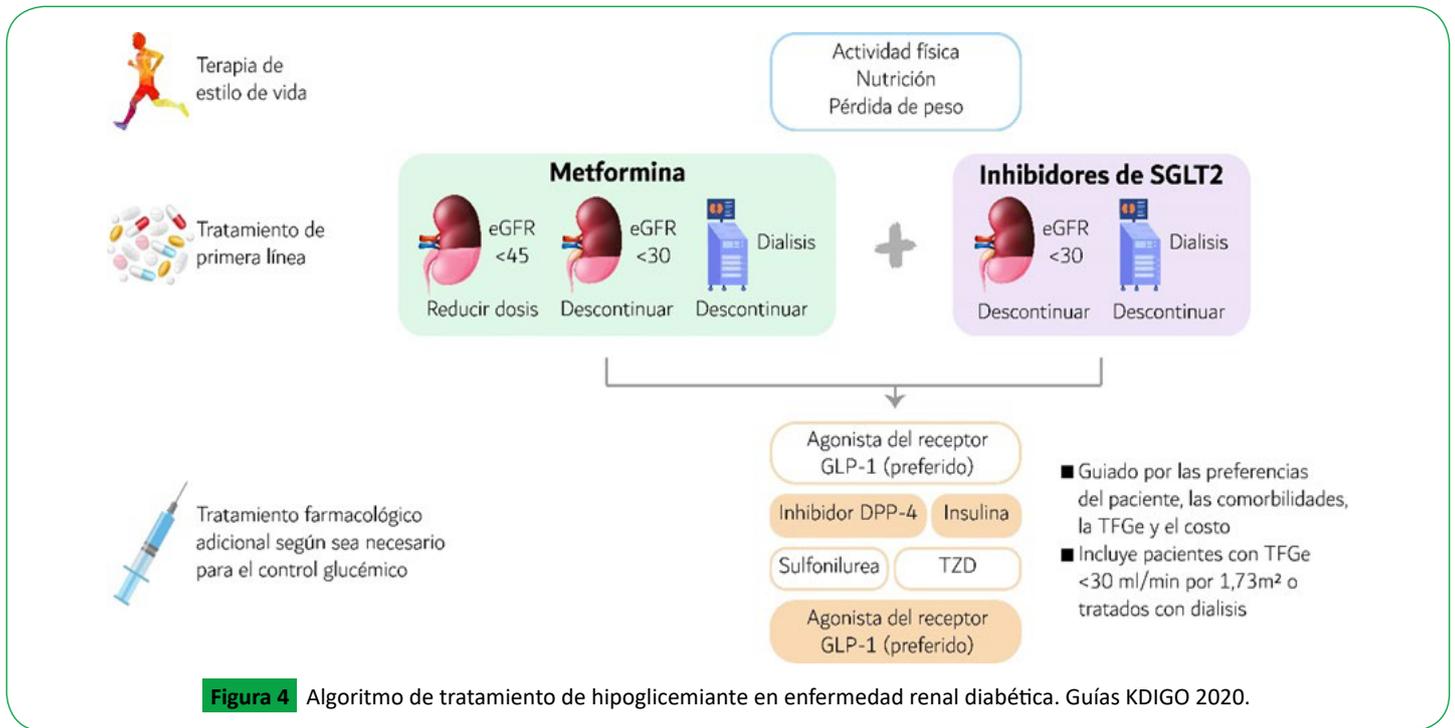
## ¿Qué Recoman las Guías Kdigo 2020?

Este grupo de medicamentos con la evidencia actual poseen un rol importante en el tratamiento de la enfermedad renal diabética. En las guías actuales son los medicamentos preferidos de segunda línea, después de la Metformina y los iSGLT2 (nivel de recomendación 1B). A continuación en la **figura 4**, ilustramos el algoritmo utilizado las guías en mención [72].

## Conclusion

El tratamiento de la enfermedad renal diabética en los últimos años se ha orientado al adecuado control glucémico y al control de los factores de riesgo metabólicos como la hipertensión y el sobrepeso con un amplio perfil de seguridad cardiovascular; por lo cual, los enfoques terapéuticos para la diabetes mellitus se han orientado a los medicamentos que ejerzan efectos nefroprotectores dependiente e independientemente del control de la glucosa. Los agonistas del receptor GLP-1 constituyen una novedosa alternativa con ensayos clínicos que respaldan sus efectos benéficos en la enfermedad renal diabética demostrando un mayor impacto sobre el desarrollo de la macroalbuminuria además de un control sobre otros factores de riesgo como hipertensión arterial que impactan en la progresión de la enfermedad renal diabética. Aunque su rol en la aparición de macroalbuminuria determina su posición como piedra angular como fármacos nefroprotectores no se ha podido evidenciar en estudios clínicos a gran escala su efecto sobre la tasa de filtración glomerular y faltan pruebas claras de los efectos sobre los desenlaces finales graves y sobre su utilización en enfermedad renal terminal principalmente por la presencia de efectos adversos que se presenta en este último grupo de pacientes.

El desarrollo y la utilización de terapias basadas en análogos GLP-1 para la diabetes mellitus puede considerarse un blanco



terapéutico ideal en aquellos individuos con factores de riesgo para enfermedad renal diabética como hipertensión y obesidad teniendo en cuenta el ajuste de dosis según la tasa de filtración glomerular y las contraindicaciones para su uso en aquellos pacientes con enfermedad renal terminal diabética o no diabética.

## Referencias

1. Thomas B (2019) The global burden of diabetic kidney disease: Time trends and gender gaps. *Current Diabetes Reports* 19: 18.
2. Abbiss H, Maker GL, Trengove RD (2019) Metabolomics approaches for the diagnosis and understanding of kidney diseases. *Metabolites* 9: 34.
3. Mooyaart AL, Valk EJJ, Van Es LA, Bruijn JA, De Heer E, et al. (2011) Genetic associations in diabetic nephropathy: A meta-analysis. *Diabetologia* 54: 544-553.
4. Mahmoodnia L, Aghadavod E, Beigrezaei S, Rafeian-Kopaei M (2017) An update on diabetic kidney disease, oxidative stress and antioxidant agents. *Journal of Renal Injury Prevention* 6: 153-157.
5. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Pissas G, Liakopoulos V, Stefanidis I (2013) The renal endothelium in diabetic nephropathy. *Renal Failure* 35: 592-599.
6. Cao Z, Cooper ME (2011) Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes Investigation* 2: 243-247.
7. Andersen A, Christensen AS, Knop FK, Vilsbøll T (2019) Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of Type 2 diabetes. *Ugeskrift for læger* 30: 3.
8. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A (2019) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 35(1):e3070.
9. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, et al. (2019) Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism* 30: 72-130.
10. Drucker DJ (2016) Evolving concepts and translational relevance of enteroendocrine cell biology. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 101: 778-786.
11. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *Journal of Diabetes Investigation* 1: 8-23.
12. Gribble FM, Reimann F (2016) Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium. *Annual Review of Physiology* 78: 277-299.
13. Von Websky K, Reichetzedler C, Hoher B (2014) Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 23: 54-60.
14. Campbell JE, Drucker DJ (2013) Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metabolism* 17: 819-837.
15. Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ (2014) Glucagon-like peptide-1: Glucose homeostasis and beyond. *Annual Review of Physiology* 76: 535-559.
16. López Simarro F (2014) Incretin mimetic drugs: Therapeutic positioning. *Semergen* 40: 25-33.
17. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, Van Baar MJB, Kramer MHH, et al. (2017) GLP-1 and the kidney: From physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nature Reviews Nephrology* 13: 605-628.
18. Holst JJ, Ørskov C (2004) The incretin approach for diabetes treatment: Modulation of islet hormone release by GLP-1 agonism. *En: Diabetes* 53: S197-204.
19. Chamberlain JJ, Herman WH, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, et al. (2017) Pharmacologic therapy for type 2 diabetes: Synopsis of the 2017 American diabetes association standards of medical care in diabetes. *Annals of Internal Medicine* 166: 572-578.
20. Meier JJ (2012) GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 8: 728-742.

21. Saraiva FK, Sposito AC (2014) Cardiovascular effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovascular Diabetology* 31: 258-274.
22. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, et al. (2013) Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 24: 302-308.
23. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG (2014) Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *En: Progress in Molecular Biology and Translational Science* 121: 23-65.
24. Tran KL, Park YI, Pandya S, Muliylil NJ, Jensen BD, et al. (2017) Overview of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of patients with type 2 diabetes. *American Health and Drug Benefits* 10: 178-188.
25. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, et al. (2011) Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 10: 20.
26. Kalra S, Baruah MP, Sahay RK, Unnikrishnan AG, Uppal S, et al. (2016) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 20: 254-267.
27. Lovshin JA (2017) Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a class update for treating type 2 diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 30: 202-210.
28. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, et al. (2014) Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 37: 2159-2167.
29. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, et al. (2009) 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). *The Lancet* 374: 39-47.
30. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA (2017) A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 19: 216-227.
31. Ninčević V, Kolarić TO, Roguljić H, Kizivat T, Smolić M, et al. (2019) Renal benefits of SGLT 2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: Evidence supporting a paradigm shift in the medical management of type 2 diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* 20: 5831.
32. Drucker DJ (2016) The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism* 24: 15-30.
33. Sposito AC, Berwanger O, De Carvalho LSF, Saraiva JFK (2018) GLP-1RAs in type 2 diabetes: Mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovascular Diabetology* 17: 157.
34. Zhao T, Parikh P, Bhashyam S, Bolukoglu H, Poornima I, et al. (2006) Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 317: 1106-1113.
35. Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, Haws T, Fang Z, et al. (2016) Effects of the novel long-acting glp-1 agonist, albiglutide, on cardiac function, cardiac metabolism, and exercise capacity in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction. *JACC: Heart Failure* 4: 559-566.
36. Scalzo RL, Moreau KL, Ozemek C, Herlache L, McMillin S, et al. (2017) Exenatide improves diastolic function and attenuates arterial stiffness but does not alter exercise capacity in individuals with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* 31: 449-455.
37. Shah MS, Brownlee M (2016) Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circulation Research* 118: 1808-1829.
38. Pang J, Chan DC, Barrett PHR, Watts GF (2012) Postprandial dyslipidaemia and diabetes: Mechanistic and therapeutic aspects. *Current Opinion in Lipidology* 23: 303-309.
39. Farr S, Taher J, Adeli K (2014) Glucagon-like peptide-1 as a key regulator of lipid and lipoprotein metabolism in fasting and postprandial states. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets* 14: 126-136.
40. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, Syoufi I, Schwenke DC, et al. (2010) Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 212: 217-222.
41. Rizzo M, Rizvi AA, Patti AM, Nikolic D, Giglio RV, et al. (2016) Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: An 18-month prospective study. *Cardiovascular Diabetology* 15: 162.
42. Li Y, Perry TA, Kindy MS, Harvey BK, Tweedie D, et al. (2009) GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106: 1285-1290.
43. Chen F, Wang W, Ding H, Yang Q, Dong Q, et al. (2013) The glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 ameliorates warfarin-associated hemorrhagic transformation after cerebral ischemia. *Journal of Neuroinflammation* 13: 204.
44. Sato K, Kameda M, Yasuhara T, Agari T, Baba T, et al. (2013) Neuroprotective effects of liraglutide for stroke model of rats. *International Journal of Molecular Sciences* 14: 21513-21524.
45. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, El Aziz MA, Drucker DJ (2017) Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 136: 849-870.
46. Hanefeld M, Frier BM, Pistrosch F (2016) Hypoglycemia and cardiovascular risk: Is there a major link? *Diabetes Care* 39: S205-S209.
47. Sena CM, Pereira AM, Seiça R (2013) Endothelial dysfunction - A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* 1832: 2216-2231.
48. Koska J, Sands M, Burciu C, D'Souza KM, Ravavikar K, et al. (2015) Exenatide protects against glucose and lipid-induced endothelial dysfunction: Evidence for direct vasodilation effect of glp-1 receptor agonists in humans. *Diabetes* 64: 2624-2635.
49. Gaspari T, Liu H Bin, Welungoda I, Hu Y, Widdop RE, et al. (2011) A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE-/- mouse model. *Diabetes and Vascular Disease Research* 8: 117-124.
50. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, et al. (2017) Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 377: 1228-1239.
51. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, et al. (2015) Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *New England Journal of Medicine* 373: 2247-2257.

52. Marso SP, Daniels GH, Frandsen KB, Kristensen P, Mann JFE, et al. (2016) Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 375: 311-322.
53. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, et al. (2016) Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 375: 1834-1844.
54. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, et al. (2018) Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 392: 1519-1529.
55. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, et al. (2019) Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 394: 121-130.
56. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Göke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, et al. (1996) Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 271: R848-R856.
57. Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, Pacheco BPM, Lessa LMA, et al. (2011) Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 301: F355-F363.
58. Jensen EP, Poulsen SS, Kissow H, Holstein-Rathlou NH, Deacon CF, et al. (2015) Activation of GLP-1 receptors on vascular smooth muscle cells reduces the autoregulatory response in afferent arterioles and increases renal blood flow. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 308: F867-F877.
59. Greco EV, Russo G, Giandalia A, Viazzi F, Pontremoli R, et al. (2019) GLP-1 receptor agonists and kidney protection. *Medicina (Lithuania)* 55: 233.
60. Sun F, Wu S, Guo S, Yu K, Yang Z, et al. (2015) Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 110: 26-37.
61. Tonneijck L, Muskiet MHA, Blijdorp CJ, Smits MM, Twisk JW, et al. (2019) Renal tubular effects of prolonged therapy with the GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 316: F231-F240.
62. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, Quaggin SE, Backx PH, et al. (2013) GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nature Medicine* 19: 567-575.
63. Roscioni SS, Heerspink HJL, De Zeeuw D (2014) The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nature Reviews Nephrology* 10: 77-87.
64. Yin W, Jiang Y, Xu S, Wang Z, Peng L, et al. (2019) Protein kinase C and protein kinase A are involved in the protection of recombinant human glucagon-like peptide-1 on glomeruli and tubules in diabetic rats. *Journal of Diabetes Investigation* 10: 613-625.
65. Chang JT, Liang YJ, Hsu CY, Chen CY, Chen PJ, et al. (2017) Glucagon-like peptide receptor agonists attenuate advanced glycation end products-induced inflammation in rat mesangial cells. *BMC Pharmacology & Toxicology* 18: 67.
66. Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, Takatsuka T, Miyamoto S, et al. (2011) Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 54: 965-978.
67. Jia Y, Zheng Z, Guan M, Zhang Q, Li Y, et al. (2018) Exendin-4 ameliorates high glucose-induced fibrosis by inhibiting the secretion of miR-192 from injured renal tubular epithelial cells. *Experimental and Molecular Medicine* 50: 1-13
68. Li YK, Ma DX, Wang ZM, Hu XF, Li SL, et al. (2018) The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide attenuates renal fibrosis. *Pharmacological Research* 131:102-111.
69. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, et al. (2019) Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 381:841-851.
70. Nauck MA, Meier JJ (2019) Pioneering oral peptide therapy for patients with type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 7: 500-502.
71. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, et al. (2016) Efficacy and safety of liraglutide versus placebo as add-on to glucose-lowering therapy in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL): A randomized clinical trial. *Diabetes Care* 39: 222-230.
72. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, et al. (2020) KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney International* 98: S1-S115.