

Artículo original

## Semaglutida en enfermedad renal diabética: experiencia en dos programas de salud renal en Colombia

Rodrigo Daza-Arnedo <sup>1</sup>, Jorge Rico-Fontalvo <sup>1</sup>, María Raad-Sarabia <sup>2</sup>,  
Enrique Ramos-Clason <sup>2</sup>, José Bohórquez-Rivero <sup>3</sup>, Juan Montejo-Hernández <sup>1</sup>,  
José Cabrales-Juan <sup>4</sup>, Camilo Escobar-Pacheco <sup>5</sup>, Tomás Acosta-Pérez <sup>6</sup>,  
Carolina Henao-Ramírez <sup>5</sup>, María Cardona-Blanco <sup>7</sup>, María Martínez-Avila <sup>8</sup>

<sup>1</sup>Comité de Nefrodiabetes, Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Universidad del Sinú, seccional Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

<sup>3</sup>Grupo de investigación GIBACUS, Universidad del Sinú Seccional Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

<sup>4</sup>Stanford University, California, EE.UU

<sup>5</sup>Promedan IPS, Medellín, Colombia

<sup>6</sup>Universidad Libre, Cali, Colombia

<sup>7</sup>Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Bogotá, Colombia

<sup>8</sup>Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Daza-Arnedo R, Rico-Fontalvo J, Raad-Sarabia M, Ramos-Clason E, Bohórquez-Rivero J, Montejo-Hernández, J, et al. Semaglutida en enfermedad renal diabética: experiencia en dos programas de salud renal en Colombia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e776. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.776>

Recibido: 23/Junio/2022

Aceptado: 13/Septiembre/2022

Publicado: 21/Septiembre/2022

### Resumen

**Contexto:** la semaglutida ha mostrado beneficios renales en estudios previos, sin embargo, su eficacia y su seguridad en pacientes con enfermedad renal diabética en población latinoamericana ha sido escasamente estudiada.

**Objetivo:** detallar los resultados clínicos y evaluar la eficacia y la seguridad glucémica y renal de la semaglutida en pacientes con ERD durante seis meses de seguimiento.

**Metodología:** estudio observacional retrospectivo en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) y compromiso renal, con hemoglobina glicada (HbA1c) entre 7,5 y 10%, tratados con semaglutida subcutánea durante seis meses.

**Resultados:** 30 pacientes de edades entre 63 y 75 años, donde el 60% eran mujeres. Duración de DM2: 10 años, la HbA1c basal promedio fue de 8,3% (7,5–10%), relación albuminuria/creatinuria en orina ocasional (RAC) 76,6 mg/g (8,8–670 mg/g), creatinina 1,5 mg/dl (0,85–1,87 mg/dl), tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) 43,5 ml/min (28,0–94,0 ml/min). Se encontró una significancia estadística en la disminución de la HbA1c con mediana a los tres meses de 7,2% (RIC: 6,5–7,9) y a los seis meses de 6,8% (RIC: 6,3–7,4).

### Destacados

- El uso de semaglutida ha mostrado efectos cardioprotectores en estudios previos, además de un control glucémico eficaz y un aporte adicional en cuanto a un impacto en la reducción de peso.
- El uso de semaglutida en pacientes con enfermedad renal diabética ha sido escaso y poco estudiado en población latina.
- Con este estudio de la vida real se demostró que el uso de semaglutida es eficaz y seguro para el adecuado control glucémico en pacientes con enfermedad renal diabética, demostrando también una reducción de albuminuria en pacientes con categoría A3.

 **Correspondencia:** Maria Isabel Raad Sarabia, Distrito Turístico y Cultural, Tv. 54 #41-117, Cartagena de Indias, Provincia de Cartagena, Bolívar. Correo-e: [mariraad22@gmail.com](mailto:mariraad22@gmail.com)

En el análisis de subgrupos, en pacientes con albuminuria A3, el promedio fue igual a 816 mg/g (612–1670 mg/g) y se evidenció una disminución estadísticamente significativa con mediana a los tres meses de 754 mg/g (RIC: 514–1450 mg/g) y a los seis meses de 310 mg/g (RIC: 258–340 mg/g),  $p = 0,0060$ . No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en cuanto a la mejoría de la presión arterial (PA), el peso y el control de lípidos.

**Conclusiones:** en la práctica clínica de la vida real, la semaglutida demostró ser un fármaco eficaz y seguro para el adecuado control glicémico de los pacientes con enfermedad renal diabética, demostrando también una reducción de albuminuria en pacientes con categoría A3.

**Palabras clave:** diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad renal crónica, albuminuria, péptido similar al glucagón 1.

## Semaglutide in diabetic kidney disease: experience in two kidney health programs in Colombia

### Abstract

**Context:** Semaglutide has shown renal benefits in previous studies; however, its efficacy and safety in patients with diabetic kidney disease in the Latin American population have been poorly studied.

**Objective:** To detail the clinical results and to evaluate the glycemic and renal efficacy and safety of semaglutide in patients with DKD during 6 months of follow-up.

**Materials and methods:** Retrospective observational study that included patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and renal compromise, with glycated hemoglobin (HbA1c) between 7.5–10%, treated with subcutaneous semaglutide for 6 months.

**Results:** 30 patients, age (63–75 years), 60% Women. Duration of DM2: 10 years and median baseline HbA1c 8.3% (7.5–10%), occasional urine albuminuria/creatinuria ratio (RAC) 76.6 mg/g (8.8–670 mg/g), creatinine 1, 5 mg/dl (0.85 – 1.87 mg/dl), estimated glomerular filtration rate (eGFR) 43.5 ml/min (28.0 –94.0 ml/min). Statistical significance was found in the decrease in HbA1c with a median at 3 months of 7.2% (IQR: 6.5 – 7.9) and at 6 months of 6.8% (IQR: 6.3 – 7.4),  $p=0.0040$ . In the subgroup analysis, in patients with albuminuria A3=816 mg/g (612 – 1670), a statistically significant decrease was observed with a median of 754 mg/g at 3 months (IQR: 514 – 1450) and at 6 months of 310mg/g (IQR: 258–340),  $p=0.0060$ . We did not obtain statistically significant results in terms of improvement in blood pressure (BP), weight, and lipid control.

**Conclusion:** In real-life clinical practice, semaglutide proved to be an effective and safe drug for adequate glycemic control in patients with diabetic kidney disease, also demonstrating a reduction in albuminuria in patients with category A3.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus, Kidney Chronic Disease, albuminuria, Glucagon-Like Peptide 1.

### Highlights

- The use of semaglutide has shown cardioprotective effects in previous studies, in addition to effective glycemic control and an additional contribution in terms of impact on weight reduction.
- The use of semaglutide in patients with diabetic kidney disease has been scarce and little studied in the Latin population.
- With this real-life study, it was shown that the use of semaglutide is effective and safe for adequate glycemic control in patients with diabetic kidney disease, also demonstrating a reduction in albuminuria in patients with category A3.

## Introducción

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (aR GLP-1) constituyen un grupo de antidiabéticos que actúan a nivel del sistema de la incretina, para mejorar el control glicémico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (aR GLP-1) constituyen un grupo de antidiabéticos que actúan a nivel del sistema de la incretina, para mejorar el control glicémico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Múltiples ensayos clínicos demuestran su eficacia en el control de los valores de glucosa en sangre, tanto en estado de ayuno como en estado posprandial, a través de un aumento en los niveles de insulina de forma dependiente de glucosa y una disminución de los niveles de glucagón, mimetizando la hormona biológicamente activa: el péptido GLP-1 (1). Además, también poseen diferentes mecanismos que impactan directamente en el control metabólico del individuo, tales como la inhibición de la apoptosis de las células beta pancreáticas, el retardo en la velocidad de vaciamiento gástrico y la estimulación de la sensación de saciedad con reducción del peso corporal. Por otra parte, se ha puesto en evidencia la superioridad del fármaco frente al placebo, su alta seguridad cardiovascular y su mejora en los desenlaces cardiovasculares de los pacientes, mediante efectos pleiotrópicos dados por la acción sobre su receptor, impactando directamente en el control de factores de riesgo como hipertensión arterial, dislipidemia, disfunción endotelial, reactividad plaquetaria y con efectos cardioprotectores directos (2). De este modo y en los últimos años, los aR GLP-1 se han promulgado como una opción fundamental para el tratamiento de la DM2.

Hoy por hoy, se sabe que alrededor del 23–43 % de los pacientes con DM2 desarrollan enfermedad renal diabética (ERD), comportándose como la primera complicación microvascular de la DM2. La DM2 constituye la primera causa de enfermedad renal terminal (ERT) que requiere terapia de reemplazo renal (TRR) (3).

El grupo de estudio STENO y otros han demostrado cómo la intervención multifactorial intensificada en pacientes con DM2 y la presencia de albuminuria enlentece la progresión de la nefropatía y la pérdida de la función renal, reduciendo el riesgo de ERT (4) y donde los factores de riesgo intervenidos fueron: fomentar un estilo de vida saludable, tener un control temprano de la hiperglucemia metabólica, llevar un manejo de la PA y fomentar la disminución de peso.

En la última década se ha demostrado que el uso de diversas clases de fármacos, como los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA), los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (iSGLT2) y los aR GLP-1, pueden retrasar o minimizar el daño micro y macrovascular (5, 6).

En este sentido, se ha descrito el efecto benéfico a nivel renal de los aR GLP-1 mediante acciones directas o indirectas que van más allá del adecuado control glicémico (7). Grandes ensayos clínicos realizados con los aR GLP-1, como SUSTAIN-6 con semaglutida (8), LEADER con liraglutida (9), REWIND con dulaglutida (10) y ELIXA con lixisenatida (11), evaluaron desenlaces renales como objetivos secundarios, encontrándose superiores al placebo en cuanto a la reducción del desenlace renal compuesto; sin embargo, dichos ensayos no evalúan los desenlaces renales como objetivo primario, exceptuando la semaglutida, donde actualmente existe un ensayo clínico aleatorizado en curso, el ensayo FLOW (Semaglutide on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease; NCT03819153) está evaluando el impacto de semaglutida en resultados renales primarios en ERD y estos resultados se esperan para el año 2024.

El ensayo SUSTAIN-6 con semaglutida constituye la evidencia más contundente en cuanto a la reducción de macroalbuminuria en pacientes con el uso de aR GLP-1, evidenciando una disminución de nefropatía de novo o el empeoramiento de una nefropatía preexistente en el grupo tratado con el fármaco frente al placebo (8).

Hasta donde sabemos, son pocos los estudios de la vida real publicados sobre el uso de semaglutida en pacientes con ERD; en este

sentido, decidimos realizar un análisis descriptivo retrospectivo, teniendo como objetivo detallar los resultados clínicos obtenidos y evaluar la eficacia y la seguridad glucémica y renal de la semaglutida en pacientes con ERD durante seis meses de seguimiento.

## Materiales y métodos

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo realizado en un grupo de pacientes de dos programas de consulta externa de nefroprotección, en las ciudades de Medellín y Cartagena, Colombia, con un seguimiento a seis meses desde el inicio del tratamiento con semaglutida.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM2 de más de 10 años de evolución; enfermedad renal crónica estadios 1, 2, 3a, 3b y 4, cuya etiología fuese enfermedad renal diabética definida por criterios de clasificación KDIGO y que recibieran tratamiento para DM2 con semaglutida subcutánea.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con diagnóstico de DM1, pacientes con ERC estadio 5 según los criterios de clasificación KDIGO o aquellos con terapia de reemplazo renal y pacientes con trasplante renal.

Los datos fueron obtenidos por fuentes secundarias mediante la revisión de expedientes médicos de pacientes atendidos en consulta externa de dos programas de nefroprotección en Cartagena y Medellín, Colombia, con un seguimiento entre los meses de enero a junio del 2020.

## Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS-25 y el análisis descriptivo de las variables cualitativas se realizó mediante el cálculo

de frecuencias absolutas y relativas, mientras que el de las cuantitativas fue con medida de tendencia central tipo mediana (Me) con su medida de dispersión rango intercuartílico (RIC), usadas por la naturaleza no paramétrica de estas variables estimada por la prueba de Shapiro Wilk.

Las comparaciones entre los valores de parámetros clínicos y paraclínicos basales, a los tres y seis meses se realizó con la prueba de Friedman, un valor  $< 0,05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

## Resultados

En el periodo de estudio se identificó a 48 pacientes con diagnóstico de DM2 y enfermedad renal crónica (ERC), cuya etiología fue enfermedad renal diabética (ERD) y donde fueron excluidos 18 pacientes por pérdida del seguimiento y ausencia de datos clínicos en las historias clínicas; al final, en el estudio participaron 30 pacientes. En la tabla 1 se resumen las características de la población en estudio.

Los parámetros basales clínicos mostraron medianas de peso de 75 kilogramos (kg), presión arterial sistólica (PAS) de 120 mmHg, presión arterial diastólica (PAD) de 75 mmHg y frecuencia cardíaca (FC) de 74 latidos/minuto; los hallazgos paraclínicos basales reportaron medianas de hemoglobina glicada (HbA1c) de 8,3% (RIC: 7,5-10), albuminuria/creatinuria (RAC) de 76,6 mg/g, creatinina de 1,5 mg/dl, TFGe por CKD-EPI de 43,5 ml/min, colesterol total de 159 mg/dl, colesterol LDL de 85 mg/dl, colesterol HDL de 39 mg/dl y triglicéridos de 153 mg/dl.

En el comportamiento de estos parámetros durante el seguimiento solo se encontró significancia estadística en la disminución de la HbA1c con mediana a los tres meses de 7,2% (RIC: 6,5-7,9) y a los seis meses de 6,8% (RIC: 6,3-7,4),  $p = 0,0040$  (tabla 2).

**Tabla 1.** Características generales y estadio de ERC de la población de estudio

| Variable               | N          | %    |
|------------------------|------------|------|
| Sexo                   |            |      |
| F                      | 18         | 60,0 |
| M                      | 12         | 40,0 |
| Edad Me (RIC)          | 69 (63-75) |      |
| Estadio ERC            |            |      |
| G1 (estadio leve)      | 10         | 33,3 |
| G2 (estadio leve)      | 1          | 3,3  |
| G3a (estadio moderado) | 3          | 10,0 |
| G3b (estadio moderado) | 8          | 26,7 |
| G4 (estadio severo)    | 8          | 26,7 |
| Estadio albuminuria    |            |      |
| A1                     | 12         | 40,0 |
| A2                     | 7          | 23,3 |
| A3                     | 11         | 36,7 |

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 2.** Comportamiento de los parámetros de seguimiento clínicos y paraclínicos a los tres y seis meses, en los pacientes diabéticos con ERC

| Variable                | Basal            | 3 meses          | 6 meses          | Valor p |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| Peso kg                 | 75 (70-88)       | 73,5 (68,5-91,0) | 71 (69-84)       | 0,6782  |
| PAS mmHg                | 120 (120-130)    | 120 (120-130)    | 127 (120-130)    | 0,3756  |
| PAD mmHg                | 75 (70-80)       | 80 (70-80)       | 70 (70-80)       | 0,7536  |
| Frecuencia cardiaca lpm | 74 (70-78)       | 74 (70-80)       | 77 (70-80)       | 0,2821  |
| HbA1c %                 | 8,3 (7,5-10,0)   | 7,2 (6,5-7,9)    | 6,8 (6,3-7,4)    | 0,0040  |
| RAC mg/g                | 76,6 (8,8-670)   | 91,3 (8,3-634)   | 250 (32-300)     | 0,9613  |
| Creatinina mg/dl        | 1,5 (0,85-1,87)  | 1,5 (0,63-2,01)  | 1,35 (1,11-1,58) | 0,9768  |
| TFGe ml/min             | 43,5 (28,0-94,0) | 38,0 (27,0-62,0) | 35,0 (33,0-56,0) | 0,7391  |
| Perfil lipídico mg/dl   |                  |                  |                  |         |
| Colesterol total        | 159 (141-201)    | 165 (146-203)    | 170 (141-183)    | 0,8695  |
| LDL                     | 85 (67-132)      | 100 (90-121)     | 77 (66-81)       | 0,0786  |
| HDL                     | 39 (30-45)       | 36 (32-39)       | 44 (39-48)       | 0,1792  |
| Triglicéridos           | 153 (129-240)    | 155 (128-236)    | 131 (106-212)    | 0,5827  |

RAC: Relación albuminuria/creatinuria, TFGe: tasa de filtración glomerular estimada por CKD-EPI.

**Fuente:** elaboración propia.

Un análisis del comportamiento de la TFGe al seguimiento, estratificando la muestra según los estadios de la ERC y agrupando los estadios G1 y G2 como estadios leves ( $n = 11$ ), los estadios G3a y G3b como estadios moderados ( $n = 11$ ) y el estadio G4 como estadio severo ( $n = 8$ ), no mostró diferencias estadísticamente significativas de los valores basales con respecto a los medidos a los tres y seis meses. El mismo análisis realizado al comportamiento de la albuminuria al seguimiento, estratificando la muestra según el estadio de la

albuminuria con medianas basales en el estadio A1 = 6,73 mg/g (RIC: 5,04–11,15 mg/g), A2 = 85,0 mg/g (RIC: 40,0–248,0 mg/g) y A3 = 816 mg/g (RIC: 612–1670 mg/g), mostró disminución significativa de la albuminuria en el estadio A3 con mediana a los tres meses de 754 mg/g (RIC: 514–1450 mg/g) y a los seis meses de 310 mg/dl (RIC: 258–340 mg/g),  $p = 0,0060$  (tabla 3). Finalmente, los efectos adversos reportados al uso de semaglutida fueron náuseas en 10%, diarrea en 6,7% y vómitos en 3,3%.

**Tabla 3.** Comportamiento de la TFGe según estadio de la ERC y de la albuminuria, según estadio basal de albuminuria a los tres y seis meses de seguimiento

|                  | Basal                | 3 meses              | 6 meses              | Valor p |
|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
| G1-G2 n          | 11                   | 5                    | 1                    |         |
| TFGe ml/min      | 98 (65-112)          | 101 (96-105)         | 64 (64-64)           | 0,4649  |
| G3 n             | 11                   | 10                   | 6                    |         |
| TFGe ml/min      | 38 (34-49)           | 39 (34-54)           | 39 (34-56)           | 0,9286  |
| G4 n             | 8                    | 6                    | 2                    |         |
| TFGe ml/min      | 23 (19-27)           | 22 (21-23)           | 26 (25-27)           | 0,4489  |
| A1 n             | 12                   | 9                    | 2                    |         |
| Albuminuria mg/g | 6,73 (5,04-11,15)    | 7,64 (8,3-634)       | 2,85 (0,70-5,00)     | 0,3654  |
| A2 n             | 7                    | 6                    | 5                    |         |
| Albuminuria mg/g | 85,00 (40,00-248,00) | 91,32 (64,00-350,00) | 40,00 (32,00-133,00) | 0,6144  |
| A3 n             | 11                   | 9                    | 6                    |         |
| Albuminuria mg/g | 816 (612-1670)       | 754 (514-1450)       | 310 (258-340)        | 0,0060  |

**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

El “efecto incretina” se ha descrito en la literatura como el fenómeno mediante el cual la ingesta de glucosa oral produce una liberación de insulina más alta que la carga intravenosa a través de la producción intestinal de las denominadas

hormonas incretinas: el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP); la unión del GLP-1 a su receptor de proteína G media las acciones fisiológicas de la hormona, que se traducen en el aumento de la secreción de insulina en respuesta a la carga de glucosa y la supresión de la liberación

de glucagón de los islotes pancreáticos, con una reducción en los niveles de glucosa posprandial como resultado final (12).

Los fármacos pertenecientes a la categoría aR GLP-1 son un grupo de medicamentos de naturaleza peptídica que estimulan el receptor GLP-1 humano, induciendo la actividad fisiológica de la hormona y aumentando su vida media, evitando la inhibición de la rápida degradación por la enzima dipeptil peptidasa-4 (DPP4) (13). Estas moléculas han logrado una gran potencia en el control de los niveles de glucosa y se han convertido, en los últimos años, en una de las terapias más utilizadas para el tratamiento la DM2.

Los aR GLP-1 no solo han demostrado ser eficaces en el control glicémico (especialmente posprandial), también han demostrado ser seguros desde el punto de vista cardiovascular, con algunos de ellos mostrando beneficios en término de desenlaces cardiorrenales, sobre todo aquellos que pertenecen a la subcategoría de humano (liraglutida, semaglutida, albiglutida, dulaglutida); sin embargo, con la publicación del estudio *AMPLITUDE-O* en 2021 con efpeglenatida, un aR GLP-1 perteneciente a la subcategoría de los miméticos de la exendina-4, se ha considerado que los beneficios cardiovasculares de este grupo de fármacos podrían ser un efecto de clase. Este ensayo aleatorizado controlado con placebo evaluó la eficacia de efpeglenatida en pacientes con DM2 y antecedente de enfermedad cardiovascular o enfermedad renal actual, documentando que el objetivo primario de enfermedad cardiovascular ocurrió en un 7% del grupo de efpeglenatida frente a un 9,2% del grupo placebo, y el compuesto renal ocurrió en un 13% con efpeglenatida frente a un 18,4% en el grupo placebo (14). Cabe resaltar que la efpeglenatida aún no se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento de la DM2, y los estudios de desenlace cardiovascular aún se encuentran en curso.

El presente estudio evaluó de forma retrospectiva los resultados obtenidos con el uso de semaglutida en pacientes con ERD, siendo uno de los pocos estudios realizados en la práctica clínica de la vida real en Colombia y en la región, encontrándose que el uso de este fármaco en

pacientes con DM2 de más de 10 años de evolución y que cursen con ERD es seguro y eficaz en términos de desenlace cardiovascular, reflejando lo que se ha documentado en la literatura universal con el uso de los aR GLP-1 (15). Al momento de la realización de este manuscrito, se documentó en la literatura un estudio observacional realizado en España con características similares al nuestro, donde se realizó un seguimiento de 122 pacientes en tratamiento con semaglutida subcutáneo de forma semanal durante 12 meses; los resultados fueron similares a nuestra población, con una disminución estadísticamente significativa de los niveles de hemoglobina glucosilada y de albuminuria en estadio A3, lo que concuerda con nuestros resultados, sin embargo, en este estudio lograron demostrar un impacto significativo en la pérdida de peso y en los niveles de tensión arterial; esta diferencia en los resultados puede ser explicada debido al tiempo de seguimiento de los pacientes, con una mayor duración del tratamiento con este aR GLP-1 y permitiendo un mayor impacto a largo plazo sobre el peso corporal (16).

La media de edad en el presente estudio fue de 69 años, con una mayor población de sexo femenino, en el cual el estadio de ERC más frecuente fue G1 (estadio leve), mientras que el grado de albuminuria A1 fue el más prevalente en nuestra población. Al comparar los ensayos pivotaes realizados hasta la fecha con aR GLP-1, estos incluyen pacientes con una media de edad similares a la nuestra, sin embargo, el sexo masculino predomina en la mayoría de la población de forma no significativa.

El control glucémico en nuestra población, que recibía tratamiento con semaglutida, fue eficaz, evidenciado una disminución de la HbA1c de forma significativa a los seis meses de tratamiento, pasando valores basales al inicio del estudio de una media de aproximadamente 8,3% a una de 6,8% al final de los seis meses de seguimiento; estos resultados reflejan lo que se ha descrito en la literatura, sobre todo en el ensayo clínico *SUSTAIN-6* con semaglutida, donde se reportó una disminución de la HbA1c en el grupo control frente al placebo de forma independiente de la dosis y una menor necesidad de agentes hipoglucemiantes, adicionales al tratamiento con

aR GLP-1 (8). En el ensayo PIONEER-5 con semaglutida oral una vez al día (14 mg), también fue superior al placebo en la disminución de la HbA1c en pacientes con ERD (17).

Por otra parte, en cuanto al efecto del fármaco sobre el peso corporal, se evidenció una disminución en la media de peso de los pacientes, cuando se comparó al momento de su ingreso con respecto al control a los seis meses; no obstante, esta reducción no fue significativa, lo que se contrasta con los resultados de los estudios pivotaes y los datos documentados en la literatura, donde el fármaco y, en general, los aR GLP-1 constituyen un pilar fundamental del tratamiento para la obesidad (18, 19); esta diferencia podría deberse a varias razones, determinadas principalmente por el tipo de estudio, ya que se realizó un seguimiento corto de seis meses, mientras que en los grandes ensayos clínicos la media mínima de seguimiento fue de dos años; por otro lado, se trata de un estudio de vida real, donde las condiciones no son óptimas con limitaciones para la dieta y el ejercicio, a diferencia de los estudios de seguridad cardiovascular donde los pacientes son incluidos bajo condiciones ideales, con un monitoreo estricto y un seguimiento a programas de nutrición y ejercicio que permiten alcanzar de una forma satisfactoria el objetivo respecto al peso corporal.

Del mismo modo y en nuestro estudio, el uso de semaglutida no tuvo un impacto estadísticamente significativo sobre variables clínicas como la PAS o la PAD, lo cual contrasta con los hallazgos del estudio SUSTAIN-6, donde la presión arterial sistólica media disminuyó 3,4 mmHg y 5,4 mmHg entre los que recibieron 0,5 mg y 1,0 mg de semaglutida SC, respectivamente (8). En general, en los ensayos SUSTAIN la semaglutida SC se asoció con reducciones en la PA sistólica, que alcanzaron una significación estadística (excepto para SUSTAIN 1, 7 y 10) (20-23). La PA diastólica se redujo, pero las diferencias no fueron significativas frente a los comparadores.

Como se mencionó previamente, la pérdida de peso no fue significativa como en dichos ensayos, que de haberlo sido pudiera haber contribuido a una disminución en cifras de presión arterial. Además, fue un estudio de corto seguimiento y una muestra pequeña, lo cual podría dificultar

encontrar diferencias significativas de la intervención.

En cuanto a los desenlaces renales evaluados en la muestra seleccionada para el presente estudio, si bien en el análisis general no se evidenció un impacto estadísticamente significativo en la progresión de la albuminuria, al realizar el análisis de subgrupos se logra evidenciar una disminución de la albuminuria A3 de forma estadísticamente significativa, lo que refleja los hallazgos documentados en la literatura, principalmente en los análisis pos hoc de ensayos clínicos con semaglutida, donde se documenta una reducción de un 30% en la albuminuria de nueva aparición (principalmente por su impacto en el desarrollo de albuminuria A3) y una regresión a albuminuria A1 o normoalbuminuria, independiente del grado de albuminuria al ingreso del estudio (24). Probablemente, uno de los factores que influyó a la regresión de albuminuria A3 es el adecuado control metabólico, ya que se conoce que con un descenso de la HbA1c existe un grado de protección renal; sin embargo, no podemos ignorar que están descritos ciertos mecanismos pleiotrópicos a nivel renal con el uso de semaglutida independiente del factor de la glucosa, como son los efectos antiinflamatorios y antioxidantes, además, presumimos que también influyeron en nuestro resultado (25). Por otra parte, vale la pena mencionar que se observó una disminución en la mediana de los valores de creatinina en el inicio del estudio, en comparación con el valor obtenido a los seis meses de seguimiento, aunque de forma no estadísticamente significativa, pasando de una mediana de 1,5 a 1,35 mg/dL; sin embargo, se logra evidenciar que en el seguimiento a seis meses se observa un descenso en la TFGe de 43,5 a 35 ml/min, probablemente secundario a los efectos hemodinámicos sobre la arteriola aferente causados por el fármaco, pero esto se asociaría a un aumento de la Cr y no a descenso. Este hallazgo particular de un descenso en los niveles de creatinina con un descenso en la TFGe puede que sea secundario al efecto saciante del fármaco a nivel cerebral, con una pérdida de masa magra no grasa que afecta los valores de creatinina sérica y de TFGe.

En todo caso, el efecto positivo de la semaglutida, en términos de la disminución de la

albuminuria en dicha categoría, puede sugerir en parte un retraso en la progresión hacia la ERT; sin embargo, no pudimos demostrar un efecto positivo en términos de la TFG. La falta de este efecto positivo puede deberse en parte al tamaño pequeño de la muestra y al estudio de seguimiento a corto plazo.

Este dato en cuanto a la TFG asemeja los resultados del estudio *SUSTAIN-6*, donde en términos generales el efecto de semaglutida en el comportamiento de la TFG también fue neutro; sin embargo, en análisis de subgrupos pos hoc de *SUSTAIN-6* y *PIONEER-6* de semaglutida SC y oral, respectivamente en 6480 sujetos, se observó una tasa anual de cambio de la TFG de 0,60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC del 95%: 0,31; 0,90; p) < 0,0001) inferior con semaglutida frente al placebo en el primer año por diferencia de tratamiento estimada (DTE). Específicamente en el subgrupo con una TFG  $\geq 30 - < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al inicio, la DTE de semaglutida frente a placebo fue de 1,07 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año (IC del 95%: 0,46; 1,68; p < 0,01). Los autores concluyen que la semaglutida se asoció con una disminución significativamente menor de la TFG en comparación con el placebo, aunque se observaron beneficios en la población general, los hallazgos indican que el beneficio principal puede observarse en aquellos con enfermedad renal crónica establecida.

En cuanto al perfil de seguridad de semaglutida, el presente estudio refleja lo que se ha documentado en la literatura, donde los principales efectos adversos del fármaco son las manifestaciones gastrointestinales en alrededor un 10%, pero también cabe mencionar que se han documentado episodios leves de hipoglucemia y reacciones en el sitio de aplicación como otros efectos adversos un poco menos frecuentes (26, 27).

En cuanto a las fortalezas de nuestro estudio debe destacarse que es uno de los pocos trabajos en nuestro medio que analiza el comportamiento de semaglutida en pacientes con ERD en la práctica clínica de vida real, con un punto final primario de eventos renales o que inscriban solo a pacientes con ERD. A pesar de que este tipo de estudios de la vida real tienden a obtener peores

resultados que los ensayos clínicos, cabe resaltar que se evidenciaron posibles efectos benéficos de esta terapia en pacientes con ERD y se documentó que la eficacia en el control metabólico no se ve afectada por el hecho de que el paciente tenga ERC, además permite concluir que son fármacos seguros en pacientes renales, con un perfil de seguridad en la vida real muy similar a lo que se expone en los ensayos clínicos controlados.

Con respecto a las debilidades, estas son las propias de un estudio observacional de no intervención; en primer lugar, el sesgo de información, ya que en algunos casos no contamos con información completa de las historias clínicas y con ausencia de datos de laboratorio durante el seguimiento. Por otro lado, una desventaja es el tamaño pequeño de la muestra y el tiempo corto de seguimiento, lo que probablemente impactó en un efecto no significativo sobre el control de peso, sin embargo, consideramos y resaltamos que dichas debilidades no le restan importancia al estudio.

Las guías colombianas de manejo de los pacientes con enfermedad renal diabética también avalan su uso. Los aR GLP-1 son medicamentos de segunda línea después de la metformina y los iSGLT2. La semaglutida se puede usar hasta una TFG de 15 cc/min (28).

## Conclusión

En la práctica clínica de la vida real, la semaglutida demostró ser un fármaco eficaz y seguro para el adecuado control glicémico de los pacientes con enfermedad renal diabética, demostrando también una reducción de albuminuria en pacientes con categoría A3, con efecto neutro en la progresión de la enfermedad renal.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que solo se utilizaron recursos propios para la realización de la investigación.

## Conflictos de interés

Rodrigo Daza-Arnedo, Jorge Rico-Fontalvo y Juan Montejo-Hernández son conferencistas de laboratorios Novo-Nordisk y han participado en algunos advisory board para esa casa farmacéutica.

## Referencias

- [1] Rico-Fontalvo JE, Daza-Arnedo R, Raad M, Pájaro N, Correa-Guerrero J, Villacob-Oviedo A, et al. Agonistas del receptor Gp-1: Desde su efecto fisiológico en el sistema incretina hasta el rol en enfermedad renal diabética. *Arch Med.* 2021;17(2).
- [2] Natali A, Nesti L, Tricò D, Ferrannini E. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiac structure and function: a narrative review of clinical evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01385-5>
- [3] Martínez-Castelao A, Soler MJ, Navarro-González JF, Górriz JL. ¿Serán las nuevas moléculas efectivas en protección renal y cardiovascular en la diabetes mellitus y la enfermedad renal diabética? *Nefrología.* 2019;39(1):3-10. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.05.011>
- [4] Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Persson F, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney Int.* 2017;91(4). <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.023>
- [5] Magee C, Grieve DJ, Watson CJ, Brazil DP. Diabetic Nephropathy: a Tangled Web to Unweave. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:579-92. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6755-9>
- [6] Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3)
- [7] Rangaswami J, Bhalla V, De Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR, et al. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020.
- [8] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
- [9] Mann J, Ørsted D, Brown-Frandsen K, Marso S, Poulter N, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:829-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>
- [10] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:121-30. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31149-3)
- [11] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
- [12] Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF, García-Carro C, Puchades MJ, D' marco L, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: A call of attention to nephrologists. *J Clin Med.* 2020;9(4):947. <https://doi.org/10.3390/jcm9040947>
- [13] Rojano-Toimil A, Ciudin A. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: From physiology to clinical outcomes. *J Clin Med.* 2021;10(17):3955. <https://doi.org/10.3390/jcm10173955>
- [14] Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. *N*

- Engl J Med. 2021;385:896–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>
- [15] Yin WL, Bain SC, Min T. The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11:835–44. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00798-x>
- [16] Aviles-Bueno B, Soler MJ, Perez-Belmonte L, Jimenez-Millan A, Rivas-Ruiz F, Garcia-de Lucas MD. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression-real-world clinical practice. *Clin Kidney J.* 2022;15(8):1593–600. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac096>
- [17] Mosenson O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;68(supl. 1):1004. <https://doi.org/10.2337/db19-1004-P>
- [18] Latini R, Staszewsky L. Semaglutide and effective weight control. *Lancet.* 2021;397(10278):942–3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00377-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00377-9)
- [19] Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384:989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
- [20] Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation. *World J Diabetes.* 2014;5(3):393–8. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i3.393>
- [21] Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-Weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, open-Label, randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):258–66. <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>
- [22] Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, De La Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291–301. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00070>
- [23] Zinman B, Bhowsekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X)
- [24] Kawanami D, Takashi Y. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms. *Front. Pharmacol.* 2020. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00967>
- [25] Sposito AC, Berwanger O, De Carvalho LS, Saraiva JF. GLP-1RAs in type 2 diabetes: Mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0800-2>
- [26] Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol.* 2021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645563>
- [27] Smits MM, Van Raalte DH. Corrigendum: Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.786732>
- [28] Rico-Fontalvo JE. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Rev Colomb Nefrol.* 2021;8(2). <https://doi.org/10.22265/acnef.8.2.561>