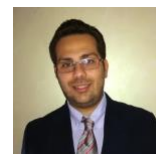


## Agonisti recettoriali del GLP-1 nel trattamento del diabete mellito tipo 2: cardioprotezione, ma non solo!

### In Depth Review

**Antonio Granata<sup>1</sup>, Rosario Maccarrone<sup>2</sup>, Sandra La Rosa<sup>3</sup>, Giulio Distefano<sup>4</sup>, Massimiliano Anzaldi<sup>5</sup>, Antonio Di Mauro<sup>6</sup>, Giuseppe Leonardi<sup>7</sup>, Francesco Pesce<sup>8</sup>, Francesco Amico<sup>9</sup>, Loreto Gesualdo<sup>8</sup>**



Rosario Maccarrone

1 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. per l'emergenza "Cannizzaro", Catania (CT), Italia

2 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio", Agrigento (AG), Italia

3 U.O. Nefrologia e Dialisi, P.O. "Giovanni Paolo II", Sciacca (AG), Italia

4 Radiology Unit 1, Department of Medical Surgical Sciences and Advanced Technologies

"GF Ingrassia", University Hospital "Policlinico-Vittorio Emanuele", University of Catania,

95123 Catania, Italy

5 U.O.C. di Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione, A.O. per l'emergenza "Cannizzaro",

Catania (CT), Italia

6 U.O. PS e OBI, A.O. per l'emergenza "Cannizzaro", Catania (CT), Italia

7 U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "G. Rodolico – San Marco", P.O.

"San Marco", Catania, Italia

8 Dip. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, AOU "A. Moro" Università di Bari, Bari, Italia

9 U.O.C. Cardiologia, A.O. per l'emergenza "Cannizzaro", Catania (CT), Italia

#### Corrispondenza a:

Rosario Maccarrone

U.O.C. di Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio" - Agrigento

C/da Consolida, 92100 Agrigento, Italia

Fax/Tel number: +393465185754

E-mail: rosario.maccarrone88@gmail.com

#### ABSTRACT

Il raggiungimento di un ottimale controllo glicemico nei pazienti diabetici rimane ancora un obiettivo difficile da conseguire. Eventi avversi quali l'ipoglicemia, la nausea e l'aumento di peso possono compromettere a lungo termine l'aderenza dei pazienti alla terapia antidiabetica. Gli agonisti recettoriali del GLP-1 si sono dimostrati capaci di migliorare il controllo glicemico e di ridurre l'incidenza di effetti collaterali sia quando utilizzati in mono terapia che in associazione con altri farmaci ipoglicemizzanti. Il crescente interesse dei Nefrologi verso gli agonisti recettoriali del GLP-1 deriva da numerosi studi pubblicati in letteratura, in cui si dimostra che tali farmaci non solo incidono positivamente sui tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, ma esercitano anche una funzione protettiva sulla funzionalità renale indipendentemente dai loro effetti ipoglicemizzanti, ritardando lo sviluppo e la progressione della nefropatia diabetica. Obiettivo di questa review è quello di passare in rassegna le ultime evidenze sulla farmacocinetica, la farmacodinamica e sui meccanismi diretti e indiretti attraverso i quali gli agonisti recettoriali del GLP-1 conferiscono nefroprotezione, migliorando gli outcomes renali dei pazienti diabetici.

**PAROLE CHIAVE:** diabete mellito tipo 2, incretine, GLP-1, nefroprotezione

## Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 (DM2) si associa a complicanze micro- e macro-vascolari che, oltre a provocare gravi disabilità nei pazienti che ne sono affetti, richiedono elevati costi di gestione per il Sistema Sanitario. Il DM2 rappresenta una delle principali cause nel mondo di malattia renale cronica (*chronic kidney disease, CKD*), con un'incidenza di uremia terminale (*end stage renal disease, ESRD*) ed inizio di trattamento renale sostitutivo che varia dallo 0,04% all' 1,8% per anno [1]. Il danno renale correlato al DM2 include alterazioni sia di carattere strutturale (ispessimento della membrana basale glomerulare, espansione mesangiale, fibrosi interstiziale, perdita dell'architettura capillare, ialinosi delle arterie di piccolo e medio calibro) che funzionale (disfunzione della catena respiratoria mitocondriale, over espressione di citochine pro-infiammatorie quali IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) indotte dall'iperglicemia [2–4]. Le manifestazioni cliniche che ne conseguono configurano la cosiddetta “malattia renale in corso di diabete” (*diabetic kidney disease, DKD*), caratterizzata da proteinuria selettiva e non selettiva, ipertensione arteriosa e declino progressivo della funzionalità renale.

Ad eccezione degli ACE-inibitori e dei sartani, per tanti anni non sono stati disponibili farmaci con una comprovata efficacia sugli outcomes renali nei pazienti affetti da DKD. Per tale motivo, l'individuazione di nuove molecole capaci di prevenire l'insorgenza e la progressione del danno renale è diventato nel tempo un obiettivo prioritario nell'ambito della ricerca scientifica. Le strategie terapeutiche attuali mirano ad ottimizzare il controllo glicemico attraverso varie modalità: a) incrementando la disponibilità di insulina circolante, mediante la somministrazione di insulina esogena oppure mediante farmaci che promuovono la secrezione di insulina endogena; b) migliorando la sensibilità insulinica dei tessuti; c) ritardando l'assorbimento dei carboidrati a livello intestinale; d) promuovendo l'escrezione urinaria di glucosio. Negli ultimi 10 anni, l'avvento di farmaci quali gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA), gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4) e gli inibitori del co-trasporto sodio-glucosio 2 (SGLT-2) ha dato nuovo slancio all'implementazione della terapia antidiabetica, che oggi va considerata a tutti gli effetti un argomento di interesse multidisciplinare.

Sono ormai numerosi gli studi pubblicati in letteratura che dimostrano l'efficacia dei GLP-1RA nel ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE), nel prevenire l'insorgenza della macroalbuminuria e nel rallentare la progressione del danno renale verso l'ESRD [5,6], stimolando pertanto l'interesse di Endocrinologi, Cardiologi e Nefrologi. Nonostante tali evidenze, i meccanismi attraverso cui i GLP-1RA conferiscono nefroprotezione non sono stati del tutto compresi e il loro utilizzo nella pratica clinica è ancora limitato. Obiettivo di questa review è quello di passare in rassegna le ultime evidenze sulla farmacocinetica, la farmacodinamica e sui meccanismi diretti e indiretti attraverso i quali gli agonisti recettoriali del GLP-1 conferiscono nefroprotezione, migliorando gli outcomes renali dei pazienti diabetici.

## Ruolo fisiologico delle incretine

A parità di dose, il glucosio assunto per via orale provoca una risposta insulinemica maggiore rispetto alla somministrazione per via endovenosa. Ciò è dovuto al cosiddetto “effetto incretinico” di cui sono responsabili due ormoni peptidici prodotti a livello del tratto gastrointestinale: il GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) e soprattutto il GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Dopo l'ingestione di un pasto, il glucosio presente all'interno del lume intestinale incrementa la sintesi e il rilascio in circolo di GLP-1 stimolando l'attività del *sodium-glucose co-transporter 1* (SGLT-1) espresso sulla membrana delle cellule L del sistema entero-endocrino. Il GLP-1 interagisce con il suo recettore (GLP-1R) espresso sulle cellule  $\beta$  e  $\delta$  pancreatiche, dove promuove la biosintesi e il rilascio

di insulina e di somatostatina, rispettivamente. La somatostatina, a sua volta, è in grado di inibire la secrezione di glucagone da parte delle cellule  $\alpha$  pancreatiche per mezzo del recettore della somatostatina 2 (SSTR2). In modelli sperimentali di diabete, GLP-1 si è dimostrato capace di inibire l'apoptosi delle cellule  $\beta$  e promuoverne la proliferazione attraverso il reclutamento di precursori cellulari, contribuendo così ad implementare la disponibilità di cellule  $\beta$  attive dal punto di vista funzionale [7,8]. Oltre ad agire sulle cellule pancreatiche, il GLP-1 contribuisce a regolare il controllo glicemico e a migliorare la sensibilità dei tessuti all'insulina anche attraverso numerosi effetti sistemici indiretti. L'attivazione del GLP-1R nei centri regolatori della fame a livello ipotalamico favorisce la perdita di peso e riduce l'intake di cibo. L'attività coordinata di encefalo, sistema nervoso autonomo e sistema nervoso enterico è riconosciuta come "asse intestino-cervello" (*gut-brain axis*). Durante il pasto, il GLP-1 stimola le fibre sensitive del nervo vago mediante l'interazione con GLP-1R a livello del tratto intraepatico della vena porta. Il segnale giunge al nucleo del tratto solitario (NTS), situato nel rombencefalo, da cui partono fibre efferenti che agiscono a livello epatico inibendo la gluconeogenesi e riducendo la steatosi e la fibrosi, e a livello del tubo digerente rallentando la velocità di svuotamento gastrico e la peristalsi del piccolo intestino. Il risultato finale sarà un aumentato senso di sazietà e la riduzione dell'appetito [9]. È stato inoltre dimostrato che il legame tra GLP-1 e GLP-1R incrementa il metabolismo e il consumo energetico a livello delle cellule del tessuto adiposo bruno indipendentemente dall'attività motoria e, contestualmente, riduce i depositi lipidici nel tessuto adiposo bianco mediante pathways di trasduzione del segnale che coinvolgono fibre del sistema nervoso simpatico [10]. Dopo circa 1-2 minuti dalla sua immissione in circolo, il GLP-1 viene rapidamente degradato a peptide inattivo dall'enzima dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4). Grazie alla sua breve emivita, l'azione modulatrice del GLP-1 sul controllo glicemico è calibrata e proporzionale al carico di glucosio introdotto con la dieta, pertanto previene situazioni di ipersecrezione di insulina e conseguenti pericolose ipoglicemie. Le azioni fisiologiche del GLP-1 sono riassunte nella Tabella I.



**Tabella I: Azioni fisiologiche del GLP-1**

## Proprietà farmacologiche e profilo di sicurezza dei GLP-1RA

I GLP-1RA inducono la stimolazione sovra-fisiologica del GLP-1R, mimando il meccanismo d'azione del GLP-1 endogeno e amplificandone gli effetti sia locali che sistemici senza interferire in alcun modo con il GIP. Una caratteristica peculiare riguarda la capacità di aumentare la secrezione insulinica in modalità proporzionale ai valori glicemici: man mano che la glicemia diminuisce, infatti, la secrezione di insulina si riduce. Questo meccanismo insulintropico glucosio-dipendente spiega la bassa incidenza di eventi ipoglicemici associati alla terapia con GLP-1RA, sia quando sono utilizzati da soli che in duplice o triplice terapia con metformina, sulfoniluree, pioglitazone o insulina. I GLP-1RA possono essere classificati in due gruppi (Fig. 1):

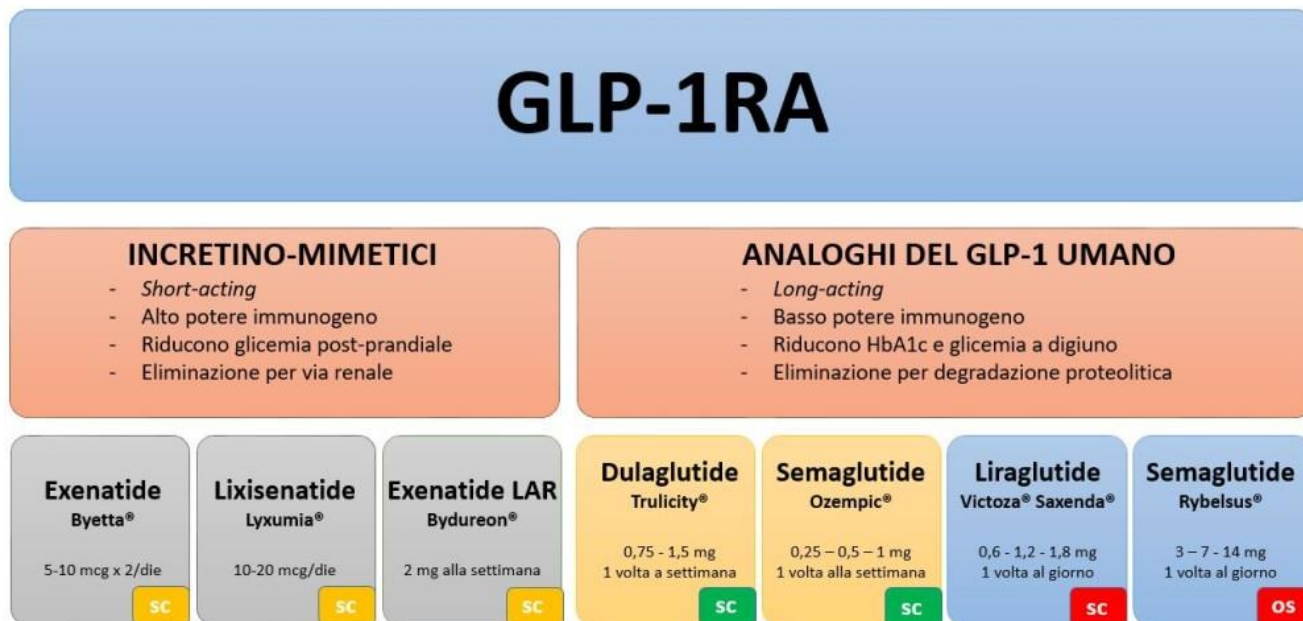


Figura 1: Classificazione dei GLP-1RA sulla base delle caratteristiche farmacologiche (SC: sottocute; OS: orale)

- Incretino-mimetici:** Exenatide (Byetta®), Exenatide LAR (*long-acting release*) (Bydureon®), Lixisenatide (Lyxumia®). Derivano da *exendin-4*, un peptide isolato dalla saliva del Gila Monster (*heloderma suspectum*), una lucertola velenosa del sud dell'Arizona. Questi farmaci sono resistenti alla rapida degradazione da parte della DPP-4, ma poiché presentano un'analogia di struttura solamente del 52% rispetto al GLP-1 endogeno, possiedono un maggior potere immunogeno con possibile sviluppo di anticorpi inattivanti. Ad eccezione dell'exenatide in formulazione LAR, da un punto di vista farmacocinetico vengono definiti farmaci a breve durata d'azione (*short-acting*) in quanto sono caratterizzati da picchi di concentrazione plasmatica di breve durata con periodi intermittenti di concentrazioni molto basse e quasi vicino allo zero, durante le quali i GLP-1R non sono minimamente attivati [11]. In virtù di tali caratteristiche, essi mostrano un effetto più marcato sul rallentamento dello svuotamento gastrico, che si traduce in una maggiore riduzione dell'incremento glicemico post-prandiale, mentre sono meno efficaci sul controllo della glicemia a digiuno, della secrezione basale di insulina e sul mantenimento di valori stabili di emoglobina glicata (HbA1c) [12-14]. L'eliminazione di questi farmaci avviene principalmente mediante filtrazione glomerulare, riassorbimento tubulare e conseguente degradazione proteolitica, pertanto il loro utilizzo è controindicato in presenza di eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Fig. 2).
- Analoghi del GLP-1 umano:** Liraglutide (Victoza®, Saxenda®), Dulaglutide (Trulicity®), Semaglutide iniettabile (Ozempic®), Semaglutide orale (Rybelsus®), Albiglutide (Eperzan®, non più in commercio). Sono anche detti a lunga durata d'azione (*long-acting*) in quanto, una

volta raggiunto lo stato stazionario, mantengono concentrazioni ematiche costantemente elevate che determinano una continua stimolazione di GLP-1R e solo fluttuazioni minori tra una somministrazione e l'altra. Questi farmaci presentano un basso potere immunogeno in virtù di un'elevata analogia strutturale con il GLP-1 endogeno. La loro lunga emivita è indotta da specifiche caratteristiche molecolari, quali il legame covalente con l'albumina (albiglutide), con la porzione Fc dell'immunoglobulina (Ig) umana G4 (dulaglutide) o con specifici acidi grassi (liraglutide) [15–17], che ne impediscono l'eliminazione per via renale. A seguito di ciò, gli analoghi del GLP-1 umano possono essere utilizzati con sicurezza anche a fronte di valori di eGFR fino a 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Fig. 2). Il catabolismo di questi farmaci avviene nei tessuti target in modo simile alle proteine di grandi dimensioni, senza che sia stato individuato un organo specifico come principale via di eliminazione. Contrariamente ai GLP-1RA a breve durata d'azione, essi inducono una riduzione più marcata della HbA1c e della glicemia a digiuno e diminuiscono l'incidenza di effetti collaterali quali nausea e vomito; inoltre, hanno dimostrato una maggiore efficacia sulla mortalità e la morbilità cardiovascolare [18,19].

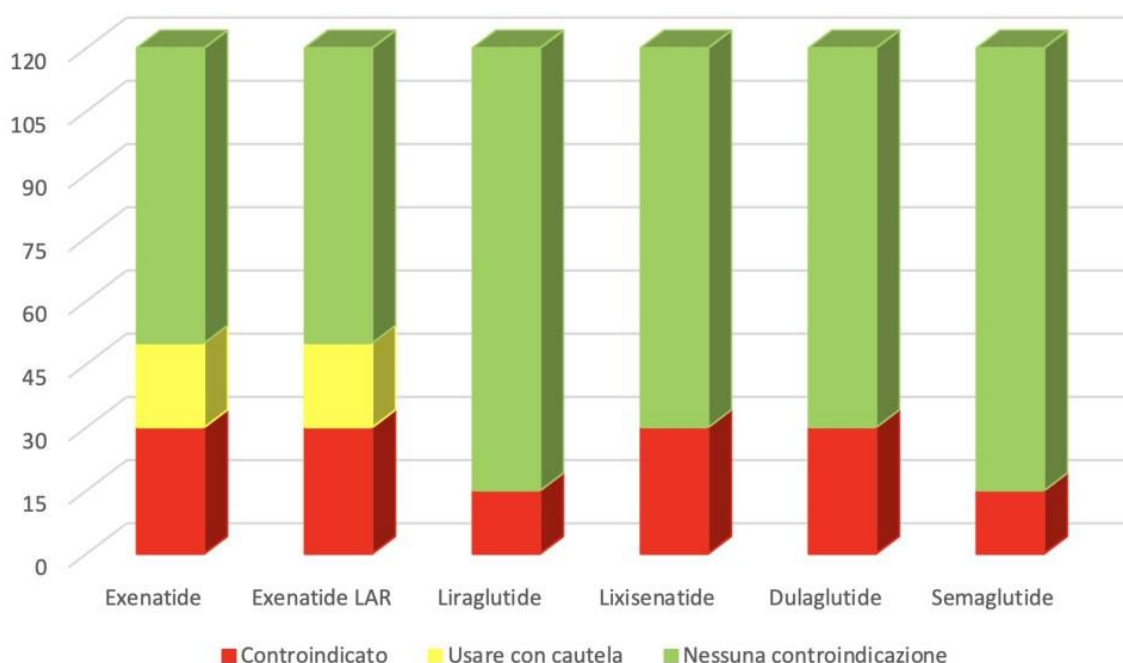


Figura 2: Adeguamento posologico dei GLP-1RA in base al eGFR (espresso in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

I GLP-1RA richiedono generalmente la somministrazione sottocutanea. Al giorno d'oggi, i dispositivi per l'iniezione sottocutanea dei GLP-1RA hanno raggiunto un'evoluzione tecnologica notevole per quel che riguarda frequenza di somministrazione, dimensione degli aghi e facilità di auto-inoculazione del farmaco mediante penne pre-riempite. L'insieme di questi aspetti ha avuto un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti diabetici ed ha migliorato notevolmente la loro aderenza terapeutica. A partire dal 2020 è disponibile il primo GLP-1RA (semaglutide – Rybelsus®) in formulazione orale, per la quale è prevista la mono somministrazione giornaliera. La serie di trials PIONEER [20–29] ha dimostrato che semaglutide orale, messa a confronto con diverse altre classi di farmaci (SGLT-2 inibitore, inibitore di DPP-4, un altro GLP-1RA, insulina, placebo), ha un impatto positivo sui livelli medi di HbA1c, sulla riduzione ponderale e sul profilo di rischio cardiovascolare sia quando usata in mono terapia che in combinazione con metformina ± sulfonilurea. Sulla base dei dati finora raccolti, la compromissione della funzionalità renale, anche di grado severo, non influisce in modo significativo sulla farmacocinetica di semaglutide; il farmaco non è tuttavia raccomandato nei pazienti con nefropatia terminale.



## La “nefroprotezione” dei GLP-1RA

Una letteratura sempre più ampia [30,31] supporta l'ipotesi che i GLP-1RA siano in grado di conferire nefroprotezione non solamente perché favoriscono la perdita di peso e migliorano il controllo glicemico, ma anche attraverso l'interazione diretta con le cellule renali (Tabella II).

EFFETTI DIRETTI	EFFETTI INDIRETTI
▪ Aumentano la diuresi e la natriuresi	▪ Migliorano il controllo glicemico
▪ Ripristinano il normale funzionamento del feedback tubulo-glomerulare	▪ Migliorano il controllo pressorio
▪ Sopprimono l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone	▪ Favoriscono la perdita di peso
▪ Abbassano la concentrazione sierica di angiotensina II	▪ Aumentano la sensibilità tissutale all'insulina
▪ Inibiscono l'espansione mesangiale e la fibrosi renale	▪ Riducono la produzione post-prandiale di glucagone
▪ Minimizzano il danno ipossico-ischemico renale	▪ Riducono l'uptake intestinale dei lipidi
▪ Prevedono il danno ossidativo e la formazione di radicali liberi dell'ossigeno	▪ Modificano il microbiota intestinale (?)

Tabella II: Azione nefroprotettiva dei GLP-1RA

Numerosi studi sull'uomo hanno dimostrato la presenza di GLP-1R sia nel glomerulo che nel tubulo renale. I GLP-1RA sembrerebbero in grado di contrastare l'iperfiltrazione glomerulare in quanto inducono un aumento della diuresi e della natriuresi mediante fosforilazione e conseguente inibizione diretta dello scambiatore sodio-idrogeno 3 (NHE3), localizzato sull'orletto a spazzola delle cellule tubulari prossimali [30,31]. Kim et al. [32] hanno inoltre dimostrato che liraglutide promuove la natriuresi anche attraverso un'aumentata secrezione di *atrial natriuretic peptide* (ANP) da parte dei cardiomiociti. Tali meccanismi spiegano almeno in parte la correlazione tra assunzione cronica dei GLP-1RA e abbassamento dei valori di pressione arteriosa. L'aumentato carico filtrato di sodio che giunge alla macula densa ripristina il normale funzionamento del feedback tubulo-glomerulare, sopprime l'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e abbassa la concentrazione sierica di angiotensina II. Inoltre, i GLP-1RA inibiscono l'espansione mesangiale, riducono l'espressione a livello endoteliale di molecole pro-fibrotiche e aumentano la disponibilità di ossido nitrico intraglomerulare, rallentando quindi la progressione della DKD [33–34]. Il declino del filtrato glomerulare e la microalbuminuria nei pazienti diabetici fanno parte di un corollario di segni e sintomi sistemici accomunati dalla dislipidemia e dall'aterosclerosi. Secondo alcuni autori [35–37], i GLP-1RA conferiscono nefroprotezione attraverso varie proprietà anti-aterogeneiche:

- Riducono la produzione e la secrezione dei chilomicroni intestinali con effetti benefici sui livelli plasmatici di colesterolo totale, LDL e trigliceridi [35];
- Minimizzano il danno ipossico-ischemico renale in quanto regolarizzano l'attività mitocondriale delle cellule renali [36];
- Prevedono il danno ossidativo e la formazione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) in quanto aumentano i livelli di cAMP e l'attività della protein-chinasi A, mentre riducono l'attività della NAD(P)H ossidasi, interferiscono con l'espressione dei recettori per i prodotti di glicazione avanzata (AGEs) e sopprimono la via di trasduzione del segnale mediata da F-kB [37].

Infine, un'ipotesi affascinante riguarda il possibile ruolo dei GLP-1RA nel modificare la composizione del microbiota intestinale, la cui disregolazione è oggi correlata all'insorgenza di numerose condizioni patologiche, compresa la CKD. Uno studio condotto su modello animale ha comparato gli effetti di liraglutide e di saxagliptin sulla composizione del microbiota intestinale. Gli autori [38] hanno osservato che liraglutide (ma non saxagliptin) determina una minore espressione dei filotipi correlati all'obesità (tra cui *roseburia*, *erysipelotrichaceae incertae sedis*, *marvinbryantia*, and *parabacteroides*), mentre al contrario promuove la crescita dei filotipi *blautia* e *coprococcus* che

sono correlati a un BMI più basso. Una possibile spiegazione deriva dal fatto che liraglutide induce un aumento dei livelli di GLP-1 da 4 a 6 volte superiore rispetto all'inibitore di DPP-4, con significative ripercussioni sul rallentamento dello svuotamento gastrico e del transito intestinale. Tutto ciò contribuisce a modificare il pH e la concentrazione dei diversi nutrienti all'interno del lume intestinale, entrambi fattori determinanti la composizione finale del microbiota. In atto, il meccanismo attraverso cui l'influenza dei GLP-1RA sul microbiota intestinale possa migliorare gli outcomes clinici dei pazienti diabetici è ancora tutto da dimostrare.

### Outcomes renali nei pazienti diabetici trattati con GLP-1RA: revisione della letteratura

Numerosi studi pubblicati in letteratura hanno indagato gli effetti nefroprotettivi dei GLP-1RA nei pazienti diabetici (Tabella III).

Nome dello studio	Farmaco	Endpoint renale	Risultati
LEADER	Liraglutide vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Macroalbuminuria</li> <li>– Raddoppio della sCreat</li> <li>– eGFR &lt;45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>– Necessità di dialisi</li> <li>– Morte per cause renali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Minore incidenza di nefropatia</li> <li>– Impatto favorevole sulla macroalbuminuria</li> <li>– Declino del eGFR più lento nei pazienti con IRC moderata/severa</li> </ul>
SCALE	Liraglutide vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Variazioni di UACR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maggiore effetto sulla riduzione della UACR</li> </ul>
LIRA-RENAL	Liraglutide vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Variazioni di eGFR</li> <li>– Variazioni di UACR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nessuna differenza su eGFR e UACR</li> </ul>
SUSTAIN – 6	Semaglutide vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Macroalbuminuria persistente</li> <li>– Raddoppio della sCreat</li> <li>– eGFR &lt;45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>– Necessità di dialisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Minor incidenza di macroalbuminuria <i>de novo</i></li> <li>– Nessuna differenza su incidenza di ESRD e morte per cause renali</li> </ul>
ELIXA	Lixisenatide vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Variazioni di UACR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rallentata progressione della UACR indipendentemente dall'albuminuria basale</li> <li>– Nessuna differenza sul declino del eGFR</li> </ul>
EXCEL	Exenatide LAR vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Declino del eGFR del 40%</li> <li>– Necessità di dialisi</li> <li>– Morte per causa renale</li> <li>– Macroalbuminuria <i>de novo</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Miglioramento dell'<i>outcome</i> composito renale</li> <li>– Minor incidenza di macroalbuminuria</li> </ul>
AWARD-7	Dulaglutide vs glargine	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Variazioni di eGFR e UACR rispetto al baseline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rallentamento del declino del eGFR</li> <li>– Nessuna differenza sulle variazioni di UACR</li> </ul>
REWIND	Dulaglutide Vs Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Macroalbuminuria <i>de novo</i></li> <li>– Declino del ≥30% rispetto al basale</li> <li>– Necessità di dialisi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Minore incidenza di macroalbuminuria</li> <li>– Nessuna differenza su declino del eGFR e sulla necessità di dialisi</li> </ul>

sCreat: creatinina sierica  
eGFR: velocità di filtrazione glomerulare  
UACR: rapporto albumina/creatinina urinarie

Tabella III: Rassegna dei principali trials clinici che hanno analizzato l'impatto dei GLP-1RA sugli outcomes renali

Nel trial LEADER [6], 9340 pazienti diabetici ad alto rischio o con nota malattia cardiovascolare sono stati assegnati in modo randomizzato al gruppo liraglutide vs placebo. Lo studio ha incluso sia pazienti già in terapia con ipoglicemizzanti orali e/o insulina che soggetti naïve. L'endpoint primario è stato il tempo intercorso tra il momento della randomizzazione e l'insorgenza di MACE (morte cardiovascolare, infarto non fatale del miocardio e/o stroke non fatale). Altri endpoints analizzati nello studio includevano: rivascolarizzazione percutanea, ricovero per angina instabile o scompenso

cardiaco, morte per tutte le cause, nefropatia (intesa come comparsa di macroalbuminuria, raddoppio della creatinemia, eGFR <45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, necessità di dialisi o morte per cause renali) e retinopatia. Dopo un periodo medio di follow-up pari a 3,8 anni, nel gruppo liraglutide si è ottenuto una riduzione media dello 0,4% per HbA1c e di 2,3 kg per il peso corporeo. L'endpoint primario ha mostrato un'incidenza più bassa nel gruppo liraglutide (13%) rispetto al placebo (14,9%). Riguardo l'outcome composito renale, nel gruppo liraglutide l'incidenza di nefropatia è stata inferiore del 22% rispetto al placebo con un impatto favorevole soprattutto sulla macroalbuminuria, mentre non sono state registrate differenze significative riguardo gli hard endpoints renali. Il declino del eGFR è risultato più lento nel gruppo liraglutide; tale effetto è stato più evidente nelle sottocategorie di pazienti con CKD moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) o severa (eGFR <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Il trial SCALE [39] ha reclutato 846 pazienti al fine di valutare l'utilità di liraglutide nel management del peso corporeo nei pazienti diabetici in sovrappeso o obesi. I pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere liraglutide 3 mg, 1,8 mg o placebo. Alla fine del periodo di studio di 56 settimane, nei bracci dei pazienti trattati con liraglutide si è registrato non solo un calo ponderale significativo, ma anche la riduzione del rapporto albumina/creatinina urinarie (UACR) nella misura del 18,36, 10,79 e del 2,34%, rispettivamente.

Contrariamente ai trials LEADER e SCALE, nel trial LIRA-RENAL liraglutide si è dimostrata inefficace nel migliorare gli outcomes renali su un campione di 279 pazienti diabetici con IRC moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>): gli autori non hanno infatti riscontrato alcuna differenza in termini di eGFR e di UACR rispetto al placebo dopo 26 settimane di trattamento [40]. Tale risultato potrebbe essere in parte dovuto all'esiguità del campione e al breve periodo di osservazione.

La serie di trials SUSTAIN [5, 41-49] include 10 studi randomizzati controllati finalizzati a valutare l'efficacia di semaglutide sottocutanea settimanale sul controllo glicemico nei pazienti affetti da DM2. Il farmaco è stato somministrato in mono terapia o in combinazione con metformina, sulfonilurea e/o insulina e comparato con i farmaci più comunemente usati per il DM2 (sitagliptin, exenatide, insulina glargine, dulaglutide, canaglifozin e liraglutide). Recentemente, Mann et al. [50] hanno condotto un'analisi post-hoc dei dati relativi agli 8416 pazienti arruolati nei trials SUSTAIN 1-7, al fine di esaminare gli effetti di semaglutide sottocutanea sul eGFR, sulla UACR e sugli eventi avversi renali. Sebbene semaglutide si associ ad un declino del eGFR nelle prime 12-16 settimane di trattamento per poi stabilizzarsi, la differenza globale rispetto agli altri farmaci antidiabetici e al placebo nell'intero periodo di osservazione è risultata statisticamente non significativa; inoltre, i valori di UACR hanno registrato un trend in calo nel gruppo di pazienti trattati con semaglutide. Gli Autori hanno quindi concluso che il trattamento con semaglutide non aumenta l'incidenza di eventi avversi renali rispetto agli altri trattamenti antidiabetici studiati. In particolare, il trial SUSTAIN-6 [5] è stato disegnato allo scopo di dimostrare la non inferiorità di semaglutide rispetto al placebo in termini di sicurezza cardiovascolare su un campione di 3297 pazienti. Anche in questo caso l'endpoint primario è stato l'incidenza dei MACE. Dopo 2,1 anni di follow-up, il braccio dei pazienti trattati con semaglutide ha registrato risultati migliori rispetto al placebo in riferimento ai MACE (6,6% vs 8,9%), al controllo glicemico (valori medi di HbA1c -1,1% vs -1,4%), al calo ponderale (-3,6 vs -4,9 kg) e all'insorgenza o peggioramento della nefropatia (3,8% vs 6,1%). Analogamente a quanto emerso dal trial LEADER, la riduzione della macroalbuminuria (fino al 46%) sembra essere il meccanismo principale attraverso cui semaglutide incide positivamente sugli outcomes renali.

ELIXA [51] è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli disegnato per valutare l'impatto di lixisenatide sul rischio cardiovascolare rispetto a placebo su una popolazione di 6068 soggetti adulti diabetici con recente episodio di sindrome coronarica acuta. L'endpoint primario composito, valutato per la non inferiorità e la superiorità, comprendeva l'incidenza dei MACE. Il



periodo medio di osservazione è stato di 108 settimane. Lo studio ha dimostrato che lixisenatide non è inferiore, sebbene non superiore, al placebo riguardo la sicurezza cardiovascolare. In una recente sotto analisi dei risultati del trial ELIXA, Muskiet et al. [52] hanno analizzato gli effetti di lixisenatide sugli outcomes renali. Gli autori hanno dimostrato che lixisenatide riduce la variazione della UACR sia nei pazienti microalbuminurici (-21%) che macroalbuminurici (-39%) al baseline e previene la comparsa di macroalbuminuria nei soggetti inizialmente normoalbuminurici (-1,69%); per contro, il declino del eGFR nei due gruppi è risultato statisticamente non significativo indipendentemente dai valori di albuminuria al baseline.

Nel trial EXSCEL [53], 14752 soggetti diabetici sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere exenatide LAR alla dose di 2 mg settimanali vs placebo per un periodo di osservazione di 3,2 anni. I risultati hanno dimostrato che exenatide è non inferiore rispetto al placebo in termini di sicurezza, ma non è superiore in termini di efficacia sulla prevenzione dei MACE. Tali evidenze sono state confermate in tutte le categorie di pazienti con CKD di diversa gravità (eGFR basale maggiore o minore di 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Sebbene nel trial EXSCEL exenatide non avesse prodotto alcun miglioramento significativo sul declino del eGFR e sull'incidenza di ESRD e di morte per cause renali, un'analisi successiva dei dati aggiustati in base alle caratteristiche demografiche e alle comorbidità presenti al baseline ha invece rivelato un significativo miglioramento dell'outcome composito renale, mediato principalmente da una più bassa incidenza di macroalbuminuria [54].

Lo studio AWARD-7 [55] ha reclutato e randomizzato 577 pazienti diabetici con CKD stadi G3 e G4 in 3 bracci: 1) dulaglutide 1,5 mg settimanali, 2) dulaglutide 0,75 mg settimanali e 3) insulina glargine, tutti in associazione con insulina lispro. L'endpoint primario era il valori di HbA1c a 26 settimane; gli endpoints secondari includevano le variazioni di UACR e di eGFR, quest'ultimo stimato utilizzando sia la creatinina che la cistatina C. Dopo 52 settimane di osservazione, i risultati hanno dimostrato che dulaglutide migliora in modo efficace e sicuro il controllo glicemico nei pazienti diabetici con malattia renale avanzata, con impatto sulle oscillazioni di HbA1c sovrapponibili alla terapia con insulina glargine basale. In merito agli endpoints secondari, dulaglutide si è dimostrata più efficace dell'insulina glargine nell'attenuare il declino della funzionalità renale (riduzione del eGFR pari a -1,1, -1,5 e -2,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> nei tre gruppi, rispettivamente), mentre non si sono registrate differenze statisticamente significative sulla riduzione della UACR. È interessante notare come in questo studio le variazioni dell'eGFR siano risultate indipendenti da quelle del peso. In altre parole, gli autori non hanno osservato alcuna correlazione significativa tra la variazione della creatinina (le cui concentrazioni sieriche dipendono notoriamente dalla massa muscolare del paziente), della cistatina C (che invece non è influenzata dalla massa muscolare) e quella del peso corporeo. Questo dato conferma indirettamente che il calo ponderale che si registra nei pazienti in trattamento con GLP-1RA è frutto di una perdita di massa grassa e non di massa muscolare. Il trial REWIND [56] è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in cui 9901 pazienti diabetici con precedente evento cardiovascolare o con fattori di rischio cardiovascolare sono stati assegnati casualmente (1:1) a una iniezione sottocutanea settimanale di dulaglutide (1,5 mg) o placebo. L'outcome primario è stato l'incidenza dei MACE con un approccio *intention-to-treat*. Tra gli outcomes secondari sono stati presi in considerazione un composito di retinopatia, nefropatia (macroalbuminuria de novo, declino del eGFR ≥30% rispetto al basale, necessità di dialisi), i singoli eventi dell'outcome primario, ospedalizzazione per angina instabile o scompenso cardiaco e morte. Durante un periodo mediano di osservazione di 5,4 anni, l'outcome primario composito si è verificato nel 12% nel gruppo dulaglutide vs il 13,4% nel gruppo placebo. La mortalità per tutte le cause non differiva tra i gruppi. Se da un lato l'incidenza di macroalbuminuria è stata del 8,9% vs 11,3% nel gruppo placebo, le percentuali di declino del eGFR ≥30% e di necessità di dialisi hanno invece mostrato un andamento pressoché sovrapponibile nei due gruppi.

La metanalisi di Palmer et al. [57] ha raggruppato 764 trials randomizzati controllati che hanno comparato gli SGLT-2 inibitori e i GLP-1RA al fine di valutarne l'efficacia nei pazienti diabetici. Gli autori concludono che entrambi i farmaci, quando associati ad altri trattamenti antidiabetici, riducono l'incidenza di infarto miocardico non fatale e di ipoglicemie severe, prevengono lo sviluppo di CKD e abbassano la mortalità in misura proporzionale al profilo di rischio cardiovascolare e renale del paziente al basale (*very low, low, moderate, high, e very high*). Un'attenta stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici è pertanto condizione necessaria al fine di stabilire la strategia terapeutica più adatta. In sintonia con questa visione, le recentissime linee guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), pubblicate nel Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità, indicano i GLP-1RA come farmaci di prima scelta (insieme a metformina e SGLT-2 inibitori) per il trattamento a lungo termine in pazienti con DM2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco, mentre nei soggetti senza precedenti cardio-vascolari e in quelli con scompenso cardiaco sono da considerarsi di seconda linea.

Sebbene tutti gli studi finora citati concludano che l'azione nefroprotettiva dei GLP-1RA è legata esclusivamente al loro impatto sulla macroalbuminuria, la rivalutazione dei dati del trial REWIND condotta con il metodo della *sensitivity analysis* ha invece dimostrato che dulaglutide riduce in maniera significativa anche il peggiorare dell'eGFR quando questo è definito come riduzione  $\geq 40\%$  o  $\geq 50\%$ , anziché  $\geq 30\%$  come nel disegno originale dello studio. Analogamente, la revisione dei dati di una recentissima metanalisi [58], in cui la *sensitivity analysis* ha escluso l'unico trial che ha reclutato pazienti con recente episodio di sindrome coronarica acuta (ELIXA), ha dimostrato che i GLP-1RA non solo riducono l'incidenza dei MACE, dei ricoveri per scompenso cardiaco e della mortalità per tutte le cause, ma migliorano l'outcome renale composito anche in termini di declino del eGFR nel tempo. Nel 2019 è stato avviato il trial FLOW (*Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease*) [59], che ha reclutato 3508 pazienti al fine di valutare la capacità di semaglutide di ridurre l'incidenza dell'endpoint primario composito (declino del eGFR  $\geq 50\%$  rispetto al basale, necessità di dialisi, morte per cause renali, morte per malattia cardiovascolare) rispetto al placebo. I risultati dello studio, attesi per il 2024, contribuiranno a definire il ruolo reale dei GLP-1RA come farmaci in grado di rallentare il peggioramento della CKD nei pazienti con DM2.

## Conclusioni

I GLP-1RA possiedono un ottimo profilo di sicurezza e hanno dimostrato un impatto positivo sulla riduzione del rischio cardiovascolare. I risultati dei trials clinici finora pubblicati concordano nell'attribuire ai GLP-1RA un'azione nefroprotettiva, che si estrinseca attraverso effetti sia indiretti (miglioramento del controllo pressorio e glicemico, perdita di peso) che diretti (ripristino di una normale emodinamica intrarenale, prevenzione del danno ischemico e ossidativo). Ciò si traduce nella riduzione dell'incidenza di albuminuria e nel rallentamento del declino della funzionalità renale. Sebbene l'alto costo rappresenti ad oggi un limite importante per il loro utilizzo come prima scelta terapeutica, questi farmaci potrebbero risultare vantaggiosi rispetto al trattamento insulinico grazie a un minor tasso di effetti collaterali avversi, una migliore aderenza terapeutica da parte dei pazienti e agli effetti benefici sul peso corporeo. Ulteriori studi sono necessari al fine di ampliare le conoscenze sugli effetti nefroprotettivi dei GLP-1RA e sulla loro capacità di implementare a lungo termine gli outcomes cardiovascolari e renali dei pazienti diabetici e, più in generale, dei pazienti con CKD.

## BIBLIOGRAFIA

1. Koye DN, Shaw JE, Reid CM, et al. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med* 2017 Jul; 34(7):887-901. <https://doi.org/10.1111/dme.13324>
2. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28:164-176.
3. Navarro JF, Mora C, et al. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:53-61.
4. Wolkow PP, Niewczas MA, et al. Association of urinary inflammatory markers and renal decline in microalbuminuric Type 1 diabetics. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:789-97.
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Nov 10; 375(19):1834-1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jul 28; 375(4):311-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
7. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007 May; 132(6):2131-57. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>
8. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2018 Apr 3; 27(4):740-756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
9. Gutierrez-Aguilar R, Woods SC. Nutrition and L and K-enteroendocrine cells. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011 Feb; 18(1):35-41. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32834190b5>
10. Nogueiras R, Pérez-Tilve D, Veyrat-Durebex C, et al. Direct control of peripheral lipid deposition by CNS GLP-1 receptor signaling is mediated by the sympathetic nervous system and blunted in diet-induced obesity. *J Neurosci* 2009 May 6; 29(18):5916-25. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5977-08.2009>
11. Gorgojo-Martínez JJ. New glucose-lowering drugs for reducing cardiovascular risk in patients with type2 diabetes mellitus. *Hipertens Riesgo Vasc* 2019 Jul-Sep; 36(3):145-161. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2019.03.005>
12. Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:642-9. <https://doi.org/10.1111/dom.12076>
13. Christensen M, Knop FK, Holst JJ, et al. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs* 2009; 12:503-13.
14. Werner U, Haschke G, Herling AW, et al. Pharmacological profile of lixisenatide: A new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2010 Sep 24; 164(2-3):58-64. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.05.008>
15. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006 Nov 11; 368(9548):1696-705. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)
16. Jimenez-Solem E, Rasmussen MH, Christensen M, Knop FK. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Mol Ther* 2010; 12(6):790-7.
17. Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem* 2015 Sep 24; 58(18):7370-80. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>
18. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomized, open-label study. *Lancet* 2013; 381:117-24.
19. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 May; 96(5):1301-10. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2081>
20. Aroda VR., Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2019 Sep; 42(9):1724-1732. <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>
21. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care* 2019 Dec; 42(12):2272-2281. <https://doi.org/10.2337/dc19-0883>
22. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea. The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(15):1466-1480. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942>

23. Pratley R., Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019 Jul 6; 394(10192):39-50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31271-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31271-1)
24. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, 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 Jul; 7(7):515-527. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30192-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30192-5)
25. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019 Aug 29; 381(9):841-851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
26. Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Jul; 7(7):528-539. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30194-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30194-9)
27. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care* 2019 Dec; 42(12):2262-2271. <https://doi.org/10.2337/dc19-0898>
28. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 May; 8(5):377-391. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30075-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30075-9)
29. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 May; 8(5):392-406. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30074-7)
30. Crajoinas RO, Oricchio FT, Pessoa TD, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011 Aug; 301(2):F355-63. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00729.2010>
31. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide-1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jun; 89(6):3055-61. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031403>
32. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* 2013 May; 19(5):567-75. <https://doi.org/10.1038/nm.3128>
33. Mosterd C, Bjornstad P, van Raalte DH, et al. Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: where do we stand? *J Nephrol* 2020 Oct; 33(5):965-975. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00738-9>
34. Kawanami D, Takashi Y. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms. *Front Pharmacol* 2020 Jun 30; 11:967. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00967>
35. Farr, S.; Taher, J.; Adeli, K. Glucagon-like peptide-1 as a key regulator of lipid and lipoprotein metabolism in fasting and postprandial states. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2014; 14(2):126-36. <https://doi.org/10.2174/1871529x14666140505125300>
36. Wang C, Li L, Liu S, et al. GLP-1 receptor agonist ameliorates obesity-induced chronic kidney injury via restoring renal metabolism homeostasis. *PLoS One* 2018 Mar 28; 13(3):e0193473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193473>
37. Fujita H, Morii T, Fujishima H, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: Possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int* 2014 Mar; 85(3):579-89. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.427>
38. Lin Wang L, Peicheng L, Zhaosheng T, et al. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment. *Sci Rep* 2016 Sep 16; 6:33251. <https://doi.org/10.1038/srep33251>
39. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314:687-699. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9676>
40. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. 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* 2016 Feb; 39(2):222-30. <https://doi.org/10.2337/dc14-2883>
41. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Apr; 5(4):251-260. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X)
42. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to



- metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 May; 5(5):341-354. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X)
43. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, 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 Feb; 41(2):258-266. <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>
  44. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 May; 5(5):355-366. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2)
  45. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 Jun 1; 103(6):2291-2301. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00070>
  46. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 Apr; 6(4):275-286. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X)
  47. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Nov; 7(11):834-844. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0)
  48. Zinman B, Bhosekar B, Busch R, 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 May; 7(5):356-367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X)
  49. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020 Apr; 46(2):100-109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>
  50. Mann JFE, Hansen T, Idorn T, et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 Nov; 8(11):880-893. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30313-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30313-2)
  51. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015 Dec 3; 373(23):2247-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
  52. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(11):859-869. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30268-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30268-7)
  53. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 Sep 28; 377(13):1228-1239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
  54. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Microvascular and Cardiovascular Outcomes According to Renal Function in Patients Treated With Once-Weekly Exenatide: Insights From the EXSCEL Trial. *Diabetes Care* 2020 Feb; 43(2):446-452. <https://doi.org/10.2337/dc19-1065>
  55. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 Sep 28; 377(13):1228-1239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
  56. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 Jul 13; 394(10193):131-138. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31150-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31150-X)
  57. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021 Jan 13; 372:m4573. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>
  58. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021 Oct; 9(10):653-662. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)
  59. A Research Study to See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (FLOW). *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153>