

# \* Ανταγωνιστές υποδοχέων GLP 1 και διαβητική νεφρική νόσος. Ένα ακόμη θεραπευτικό εργαλείο για τους ασθενείς μας.

Γ. Δουμάνη<sup>1</sup>  
Β. Τσιμιχοδήμος<sup>2</sup>  
Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης<sup>1</sup>

Π. Θεοφίλης<sup>1</sup>  
Δ. Σμυρλόγλου<sup>1</sup>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νεφρική νόσος είναι ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας που επηρεάζει το 10% του πληθυσμού παγκοσμίως με μια διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης και σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (ΣΔ2) είναι μια χρόνια νόσος με αρκετές επιπλοκές και με μια συχνότητα που αυξάνεται παγκοσμίως. Παραμένει η κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά (ΚΑΝ) συμβάματα, νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΤΣΧΝΝ) και σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Τις τελευταίες δεκαετίες νέα θεραπευτικά σχήματα στοχεύουν στην επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ με αρκετή επιτυχία. Ωστόσο, παρά τις νέες προόδους στη θεραπεία των ασθενών, η εμμένουσα προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, ο θάνατος από επιπλοκές του ΣΔ2 και της ΧΝΝ επιβάλλουν τη διερεύνηση για επιπρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Στις προηγούμενες δεκαετίες οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης έπαιξαν σημαντικό ρόλο ως θεραπεία επιλογής. Επιπρόσθετα, οι αναστολείς του συν-μεταφοράς γλυκόζης νατρίου, 2 μαζί με τη φινερενόνη εμφάνισαν μια εντυπωσιακή ικανότητα να μειώνουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε διαβητικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και άλλαξαν τελικά τη φυσική ιστορία της νόσου.

Σε αυτήν την ανασκόπηση υποστηρίζεται ότι και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-τύπου 1 της γλυκαγόνης (GLP-1) μπορούν να παίξουν έναν ιδιαίτερο, επιπρόσθετο ρόλο και θα μπορούσαν να είναι ακόμη ένα εργαλείο σε αυτό το πεδίο. Η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη FLOW επιβεβαίωσε τις πολλαπλές ευεργετικές κλινικές επιδράσεις των GLP-1 υποδοχέων στους νεφρούς, τα καρδιαγγειακά συμβάματα και στην επιβίωση των ασθενών υψηλού κινδύνου που έλαβαν θεραπεία με σεμαγλουτίδη και υποστηρίζει έναν σημαντικό ρόλο για αυτήν την κατηγορία των φαρμάκων σε αυτόν τον πληθυσμό. Με δεδομένη την αυξανόμενη χρήση τους απαιτείται μεγαλύτερης κλίμακας αξιολόγηση της θεραπευτικής τους δράσης καθώς και των πιθανών κινδύνων από τη χρήση τους.

**Λέξεις-κλειδιά:** ανταγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-τύπου 1 της γλυκαγόνης, χρόνια νεφρική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, μελέτη FLOW

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεφρική νόσος είναι ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας, παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις και άμεση αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Το 2017, 1,2 εκατομμύρια άνθρωποι πέ-

θαναν από ΧΝΝ και ο συνολικός αριθμός των ασθενών με διαγνωσμένη χρόνια νεφρική νόσο σε όλα τα στάδια (ΧΝΝ) έφτασε τα 697,5 εκατομμύρια ενώ ο παγκόσμιος επιπολασμός της νόσου ήταν στο 9,1%.<sup>1</sup>

\* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

<sup>1</sup> Κέντρο Νεφρολογίας «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιάς «Άγιος Παντελεήμων», 18454 Πειραιάς, Νίκαια, Ελλάδα

<sup>2</sup> Τμήμα Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης, Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης» • Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιάς «Άγιος Παντελεήμων» • E-mail: rigaska@gmail.com

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι μια χρόνια πολύπλοκη ασθένεια και η συχνότητά της συνεχίζει να αυξάνεται παγκοσμίως. Παραμένει η κύρια αιτία ΧΝΝ, η οποία συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά (ΚΑΝ) συμβάντα, νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΤΣΧΝΝ) και γενικότερα σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.<sup>2</sup> Είναι πλέον γνωστό ότι το 30,7% των ασθενών με διαβήτη πάσχει από ΧΝΝ. Η συνύπαρξη ΣΔ2 και νεφρικής νόσου συσχετίζεται με επιπρόσθετο κίνδυνο αυξημένης θνητότητας.<sup>3</sup>

Η διαβητική νεφρική νόσος (ΔΝΝ) αποτελεί το τελικό αποτέλεσμα πολλαπλών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, όπως η σπειραματική υπερδιήθηση, η φλεγμονή και η ίνωση, με τελικό αποτέλεσμα τις δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις των νεφρών σε ασθενείς με ΣΔ2.<sup>4</sup> Επομένως, η ΔΝΝ ως οντότητα αξίζει μεγαλύτερη προσοχή. Τα κριτήρια για τη διάγνωση και την ταξινόμηση κινδύνου της ΧΝΝ απαιτούν τόσο τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) που αντανάκλα τη νεφρική λειτουργία όσο και τον λόγο λευκωματίνης ούρων προς κρεατινίνη (UACR).<sup>5</sup>

Θεωρείται ότι σε πρώιμο στάδιο η εξέλιξη της νόσου με πολλαπλές επιθετικές θεραπείες μπορεί να επιβραδυνθεί.<sup>5,6</sup> Οι κατευθυντήριες οδηγίες σωστής κλινικής πρακτικής συνιστούν πολυάριθμες παρεμβάσεις που περιλαμβάνουν πρώτα απ' όλα αλλαγές στον τρόπο ζωής, τροποποίηση της διατροφής, περιορισμό του αλατιού, μείωση του σωματικού βάρους, άσκηση και μειωμένη κατανάλωση αλκοόλ. Η φαρμακολογική θεραπευτική προσέγγιση προς αυτή την κατεύθυνση περιλαμβάνει τη χορήγηση ενός αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), όπως αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEi) ή αναστολέα του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (ARB) στις μέγιστες ανεκτές δόσεις.<sup>5</sup> Τα συγκεκριμένα σκευάσματα λόγω των νεφροπροστατευτικών τους ιδιοτήτων αποτέλεσαν τα φάρμακα για την πρόληψη ή την εξέλιξη της ΧΝΝ και έχουν δοκιμαστεί τις προηγούμενες δεκαετίες με αρκετή επιτυχία. Πράγματι, σε ασθενείς με ΣΔ το καλύτερο παράδειγμα προέρχεται από τις μελέτες RENAAL (the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) και IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) όπου η θεραπεία με τους ARBs λοσαρτάνη και ιρβεσαρτάνη, εμφάνισε μείωση του κινδύνου για το πρωτο-

γενές καταληκτικό αποτέλεσμα (διπλασιασμός της κρεατινίνης του ορού, ΤΣΧΝΝ ή θάνατος) κατά 16% και 20% αντίστοιχα.<sup>7,8</sup> Όλες οι νεότερες θεραπείες δοκιμάστηκαν επιπρόσθετα από αυτήν την αγωγή.<sup>5</sup>

Στην τελευταία δεκαετία, σημαντικές νέες κατηγορίες υπογλυκαιμικών παραγόντων με επιπρόσθετες δράσεις ανεξάρτητα από τη μείωση της γλυκόζης έχουν εισαχθεί με επιτυχία στη διαχείριση του ΣΔ2. Οι SGLT-2 αναστολείς εμφανίζουν σημαντικές προστατευτικές δράσεις και πλέον θεωρούνται ότι ανήκουν στους βασικούς πυλώνες για την πρόληψη και θεραπεία της ΧΝΝ σε διαβητικούς ασθενείς.<sup>9,10</sup> Οι προαναφερόμενες δράσεις υποστηρίζονται από τη μελέτη DAPA CKD ((Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) που συμπεριέλαβε 4.304 συμμετέχοντες με διάμεση παρακολούθηση 2,4 ετών και έδειξε ότι η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης πέτυχε μια σημαντικά χαμηλότερη μείωση (9,2%) στην εξέλιξη της νεφρικής λειτουργίας, eGFR, στο ΤΣΧΝΝ ή τον θάνατο από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (14,5%) [αναλογία κινδύνου (HR), 0,61, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI), 0,51 έως 0,72, P<0,001].<sup>11</sup> Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύθηκαν περαιτέρω από τη μελέτη EMPA-Kidney (Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) που συμπεριέλαβε 6.609 ασθενείς με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 2,0 ετών. Η μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη εμφάνισε μια μεγαλύτερη μείωση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου ή του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια (13,1%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (16,9%) [HR, 0,72, 95% (CI), 0,64 έως 0,82, P <0,001].<sup>12</sup>

Στην κατηγορία των μη στεροειδικών ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, η χορήγηση της φινερενόνης παίζει επίσης κυρίαρχο ρόλο, στοχεύοντας στη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την ίνωση.<sup>13</sup> Η φινερενόνη στις μελέτες FIDELIO και FIGARO καθώς και στη μελέτη FIDELITY έδειξε ξεκάθαρα ότι μειώνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ2.<sup>14-16</sup>

Ο τέταρτος πυλώνας για τη νεφρική και καρδιακή προστασία μαζί με τη χορήγηση ενός αναστολέα RAAS, αναστολέα SGLT2i και φινερενόνη, φαίνεται να είναι οι ανταγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-τύπου 1 της γλυκαγόνης (GLP-1RAs).

Σε μεγάλης κλίμακας κλινικές δοκιμές, η χορή-

γηση των GLP-1RAs μείωσαν τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με διαβήτη και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε αυτές τις δοκιμές, οι υποομάδες των ασθενών με εγκατεστημένη νεφρική νόσο κατά την έναρξη της μελέτης παρουσίασαν παρόμοιες μειώσεις στα καρδιαγγειακά συμβαμάτα σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Κατά συνέπεια, οι πρόσφατες οδηγίες προτείνουν τη χορήγηση αυτών των σκευασμάτων για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με διαβήτη και ΧΝΝ.<sup>9</sup>

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι GLP-1RAs μπορεί να προστατεύουν τους νεφρούς μέσω άμεσων ή έμμεσων δράσεων. Όπως έχουν δείξει πρόσφατες μελέτες, λαμβάνοντας υπόψη την ευνοϊκή επίδρασή τους, η πρόληψη της εμφάνισης της μακρολευκωματινουρίας και η μείωση της εξέλιξης του eGFR σε ασθενείς με ΣΔ2 είναι μόνο η κορυφή του παγόβουνου.<sup>17,18</sup>

### **Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-τύπου 1 της γλυκαγόνης (GLP-1RAs)**

Το 1932, ο Δρ. Jean La Barre εισήγαγε για πρώτη φορά την «ινκρετίνη» ως το όνομα μιας ουσίας που περιέχεται σε εκχυλίσματα βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου που μείωσε τα επίπεδα γλυκόζης σε σκύλους, αυξάνοντας υποτίθεται την έκκριση ινσουλίνης (από την εντερική έκκριση ινσουλίνης).<sup>19,20</sup> Σήμερα, έχει αποδειχθεί ότι η από του στόματος χορήγηση γλυκόζης έχει ως αποτέλεσμα την υψηλότερη έκκριση ινσουλίνης σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση λόγω της παρουσίας τέτοιων εντερικών ορμονών.<sup>18,21</sup>

Οι ινκρετίνες είναι πεπτίδια που παράγονται από το λεπτό έντερο ως απόκριση στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών. Αρκετές ινκρετίνες απελευθερώνονται στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένου του εξαρτώμενου από τη γλυκόζη ινσουλινotropικού πολυπεπτιδίου (GIP), το οποίο παράγεται από εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα K και του GLP-1, το οποίο απελευθερώνεται από τα κύτταρα L σε όλο το έντερο, πιο άφθονα στον άπω ειλεό και το κόλον. Ο συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης 1 (SGLT1) διεγείρει την ενεργοποίηση των κυττάρων K και L ως απόκριση στην απορρόφηση της γλυκόζης στον αυλό, ενώ άλλα θρεπτικά συστατικά μπορούν επίσης να τα διεγείρουν και να απελευθερώσουν ινκρετίνες.<sup>17</sup>

Ως ρυθμιστής του μεταβολισμού των υδατανθράκων, οι ινκρετίνες αυξάνουν την παραγωγή της ινσουλίνης με τρόπο εξαρτώμενο από τη γλυκόζη και αναστέλλουν την απελευθέρωση της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος (GLP-1). Επιπλέον, ενισχύουν την ευαισθησία στη γλυκόζη των β-κυττάρων του παγκρέατος, διεγείρουν τον πολυλαπλασιασμό τους και μειώνουν την απόπτωσή τους.<sup>17,22,23</sup> Ο ανταγωνιστής του GLP-1 καθυστερεί επίσης τη γαστρική κένωση, επιβραδύνει την πέψη των υδατανθράκων και μειώνει τις μεταγευματικές αυξήσεις της γλυκόζης.<sup>24</sup> Συνολικά, ο ανταγωνιστής του GLP-1 φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην κεντρική ρύθμιση της σίτισης αυξάνοντας τα σήματα κορεσμού και περιορίζοντας την όρεξη, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης τροφής και περιορισμό του βάρους.<sup>17</sup> (Πίνακας 1)

Ο χρόνος ημιζωής του κυκλοφορούντα GLP-1 είναι πολύ βραχύς (λιγότερο από 2 λεπτά) και αδρανοποιείται γρήγορα, σε μεγάλο βαθμό από το DPP-4, αλλά και από άλλες ενδοπεπτιδάσες και αμινοπεπτιδάσες. Τα αποτελέσματα μείωσης της γλυκόζης από τον ανταγωνιστή του GLP-1 επιτυγχάνονται με την ενεργοποίηση του υποδοχέα του GLP-1R. Σύμφωνα με τις φυσιολογικές διαδικασίες, έχουν αναπτυχθεί αγωνιστές GLP-1R και αναστολείς DPP-4 για τη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ 2. Ενώ το GLP-1 συντίθεται και εκκρίνεται από νευρώνες στον οπίσθιο εγκέφαλο και στα L-κύτταρα του εντέρου, το GLP-1R εκφράζεται σε διάφορα όργανα, δηλαδή στον εγκέφαλο, τους πνεύμονες, το πάγκρεας, την καρδιά, τους νεφρούς και τη γαστρεντερική οδό.<sup>17,25</sup>

### **Οι GLP-1RAs και ο νεφρός στον ΣΔ2**

Ένας αριθμός πειραματικών μελετών έχει δείξει επί μακρόν προστατευτική δράση των GLP-1RAs σε πειραματικά μοντέλα ΔΝΝ ανεξάρτητα από τη μείωση της γλυκόζης.<sup>22,26,27</sup> Πιο πρόσφατες κλινικές μελέτες έχουν επίσης επιβεβαιώσει τα πολυάριθμα ευνοϊκά αποτελέσματά τους σε παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για ΧΝΝ, για παράδειγμα μέσω της μείωσης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης και της προαγωγής της απώλειας βάρους.<sup>17</sup>

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το GLP-1R mRNA εκφράζεται στα εγγύς σωληνάκια και σε προ-σπειραματικά αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα στον άνθρωπο.<sup>17,28</sup> Η επίδραση του GLP-1 στη νατριούρηση εί-

να πιθανό να οφείλεται στην αναστολή του εναλλάκτη νατρίου-υδρογόνου 3 (NHE3) στο όριο της μικρογλοίας του εγγύς σωληναρίου, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τη δράση του στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.<sup>17,29</sup> Επιπλέον, οι αγωνιστές GLP-1 και GLP-1R έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τους δείκτες ενεργοποίησης του νεφρικού RAAS σε πειραματικά μοντέλα, όπως η αγγειοτενσίνη II, αποτρέποντας τις επιβλαβείς επιπτώσεις του.

Επιπλέον, οι αγωνιστές GLP-1R πιστεύεται ότι βελτιώνουν τη νεφρική αιμοδυναμική λειτουργία με την καταστολή της σπειραματικής υπερδιήθησης, μέσω της ενεργοποίησης της σωληναριακής ανατροφοδότησης. Η νατριουρητική τους δράση μαζί με την επίδρασή τους σε αρκετούς μηχανισμούς διαβητικής νεφροπάθειας, όπως η υπεργλυκαιμία, η υπέρταση, η παχυσαρκία κ.λπ., μπορεί να ευθύνεται για τη συνδυασμένη αντιλευκωματουρική τους δράση.<sup>17</sup> Επιπλέον, οι αγωνιστές GLP-1R σχετίζονται με χαμηλότερη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL), ολική χοληστερόλη και επίπεδα τριγλυκεριδίων, βελτιώνοντας τη δυσλιπιδαιμία,<sup>17,30</sup> ρυθμίζουν τη φλεγμονή σε διάφορα σημεία, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών και των αιμοφόρων αγγείων,<sup>17,31</sup> προστατεύουν τον νεφρό από την οξειδωτική βλάβη, μέσω της ενεργοποίησης της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης-πρωτεΐνης κινάσης A (cAMP-PKA),<sup>17,32</sup> και μειώνουν την αθηροσκλήρωση, μέσω των αντιφλεγμονωδών και των αντισχηματικών τους δράσεων.<sup>17,33,34</sup>

### **GLP-1R Αγωνιστές και καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με ΔΝΝ – Κλινικές μελέτες – Επίδρασεις στη λευκωματουρία και το GFR**

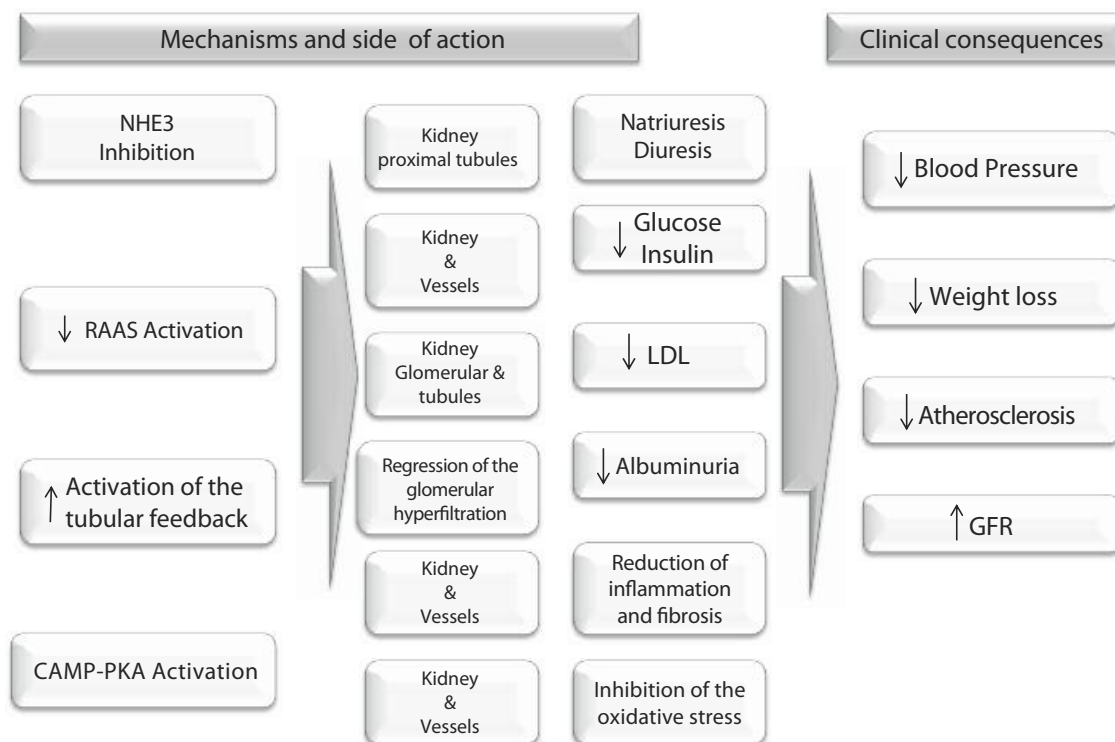
Οι αγωνιστές GLP-1R έχουν επιδείξει σημαντικά καρδιαγγειακά οφέλη σε ασθενείς με ΣΔ2 σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένης της ΔΝΝ.<sup>18</sup> Στη μελέτη LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), που περιελάμβανε 9.340 ασθενείς και συνέκρινε τη λιραγλουτίδη με εικονικό φάρμακο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 26% της de-novo έναρξης της μακρολευκωματουρίας, καθώς και 19% μείωση του UACR με θεραπεία με λιραγλουτίδη. Αξιοσημείωτα, οι ασθενείς με eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> φάνηκε να έχουν σημαντικά μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία με λιραγλουτίδη [HR = 0,69 (95% CI 0,57–0,85)] από εκείνους με eGFR >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [HR = 0,94

(95% CI 0,83–1,07)]. Τα υψηλά ποσοστά συμβαμάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ, τα οποία ήταν σχεδόν διπλάσια από εκείνα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, συνέβαλαν σε αυτό το αποτέλεσμα.<sup>17,35</sup>

Η μελέτη LIRA RENAL (Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients with T2DM and Moderate Renal Impairment) διερεύνησε τις επιδράσεις της λιραγλουτίδης σε ασθενείς με ΣΔ2 και ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Εκτός από τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου χωρίς υψηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας, η λιραγλουτίδη δεν επηρέασε τη νεφρική λειτουργία στις 26 εβδομάδες παρακολούθησης της μελέτης.<sup>17,36</sup>

Μια σειρά 3.297 ασθενών με ΣΔ2 και καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε σεμαγλουτίδη (δόση 0,5 ή 1 mg μία φορά την εβδομάδα) ή εικονικό φάρμακο στη μελέτη SUSTAIN-6 (A Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes). Παρατηρήθηκε μια σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σκελών της μελέτης όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο (−0,7% έναντι −1,0% για την HbA1c), καθώς και στο σωματικό βάρος των συμμετεχόντων (−2,9 kg έναντι −4,3 kg), στις ομάδες εικονικού φαρμάκου και σεμαγλουτίδης αντίστοιχα. Η επίπτωση της νεοαναπτυσσόμενης ή επιδεινούμενης νεφροπάθειας ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σεμαγλουτίδη μετά από μια διάμεση παρακολούθηση δύο ετών [HR = 0,64 (95% CI 0,46–0,88), p = 0,005]. Επιπλέον, η νέα εμφάνιση μακρολευκωματουρίας μειώθηκε από τη σεμαγλουτίδη, ταυτόσημα με τη μελέτη LEADER (σεμαγλουτίδη vs. εικονικό φάρμακο, 2,5% vs. 4,9%, αντίστοιχα). Ενώ το ΤΣΧΝΝ ή ο διπλασιασμός των συγκεντρώσεων κρεατινίνης ορού σε eGFR <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> δεν επηρεάστηκαν. Ωστόσο, και πάλι το ποσοστό συμβάντων ήταν πολύ χαμηλό (<1%) για να διερευνηθούν επαρκώς αυτά τα αποτελέσματα.<sup>37</sup>

Σύμφωνα με μια post-hoc analysis της μελέτης LEADER (λιραγλουτίδη) και της μελέτης SUSTAIN 6 (σεμαγλουτίδη), η ετήσια μείωση του eGFR των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με GLP1-RA ήταν πιο αργή σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, το αποτέλεσμα ήταν πιο σημαντικό σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΧΝΝ και αρχική τιμή eGFR μικρότερη από 60 mL/min/

**Πίνακας 1.** Μηχανισμοί που έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τις νεφρικές επιδράσεις των GLP-1RA.

NHE3: sodium-hydrogen exchanger 3, cAMP-PKA: cyclic adenosine monophosphate-protein kinase A, RAAS: Renin Angiotensin-Aldosterone System, GFR: glomerular filtration rate, LDL: low density lipoprotein

1,73 m<sup>2</sup>.<sup>38</sup> Επιπλέον, μια άλλη ανάλυση από αυτές τις 2 μελέτες εμφάνισε μια αυξημένη πιθανότητα μείωσης κατά 30% του UACR με την χορήγηση λιπραγλουτιδής και σεμαγλουτιδής, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, ανεξάρτητα από την αρχική τιμή του UACR.<sup>39</sup>

Συνολικά 6.068 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τυχαιοποιήθηκαν για να υποβληθούν σε θεραπεία με λιξισενατίδη ή εικονικό φάρμακο στη μελέτη ELIXA (Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome). Σε σύγκριση με τις μελέτες SUSTAIN-6 και το LEADER, η λιξισενατίδη οδήγησε σε μια πιο ήπια βελτίωση στον γλυκαιμικό έλεγχο (-0.27% HbA1c) και το σωματικό βάρος (-0,7 kg). Παρ' όλο που η λιξισενατίδη ξεπέρασε το εικονικό φάρμακο στην ELIXA όσον αφορά την ποσοστιαία μεταβολή του UACR από την έναρξη έως τις 108 εβδομάδες (24% vs. 34%,  $p = 0,004$ ), το νεφρικό όφελος που οφείλεται στη λιξισενατίδη εξακολουθούσε να μειώνεται από τις μικρές διαφορές στα επίπεδα HbA1c (0,3%) κατά τους πρώ-

τους 3 μήνες ( $p = 0,07$ ), γεγονός που υποδηλώνει ότι η γλυκόζη μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο.<sup>17,40</sup>

Εντωμεταξύ, μια ανάλυση της μελέτης ELIXA που πραγματοποιήθηκε πρόσφατα εστίασε στην επίδραση της λιξισενατίδης στην νεφρική λειτουργία.<sup>41</sup> Όταν έγινε η διόρθωση για την αρχική τιμή της HbA1c [HR = 0,808 (CI 95% 0,660-0,991,  $p = 0,0404$ )] και για τις τιμές HbA1c στην διάρκεια της μελέτης [HR = 0,815 (0,665-0,999,  $p = 0,0491$ )], η λιξισενατίδη συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο νεοεμφανιζόμενης μακρολευκωματινουρίας. Μεταξύ της ομάδας με κλινική λευκωματουρία, η μείωση του eGFR από την έναρξη ήταν μεγαλύτερη, αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων κατά την 108η εβδομάδα. Επιπλέον, δεν βρέθηκαν ουσιαστικές διαφορές στην πτώση του eGFR μεταξύ των ομάδων θεραπείας, ανεξάρτητα από την υποομάδα UACR. Με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμής ELIXA, μόνο 48 (1,6%) από τους 3.032 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με 48 (1,6%) από τους 3.031 ασθενείς που

έλαβαν θεραπεία με λιξισενατίδη. Σημαντική μείωση του UACR παρατηρήθηκε μετά την προσαρμογή της λιξισενατίδης για την HbA1c της μελέτης και άλλους παραδοσιακούς μεταβολικούς και αιμοδυναμικούς παράγοντες κινδύνου. Σύμφωνα με αυτήν την διερευνητική ανάλυση, οι αγωνιστές GLP-1R βραχείας δράσης μπορεί να εμφανίσουν παρόμοια νεφρικά αποτελέσματα με τους αγωνιστές GLP-1R μακράς δράσης που έχουν αναφερθεί σε προηγούμενες δοκιμές έκβασης καρδιαγγειακού κινδύνου. Είναι σημαντικό, ωστόσο, να σημειωθεί ότι η υψηλότερη μείωση της συστολικής ΑΠ που παρατηρήθηκε στη μελέτη SUSTAIN-6 (1,3 mmHg για το εικονικό φάρμακο και 2,4 mmHg για τη σεμαγλουτίδη, αντίστοιχα) σε σύγκριση με τη μελέτη ELIXA (0,8 mmHg) μπορεί επίσης να συνέβαλε στη μείωση της λευκωματουρίας που παρατηρήθηκε στην μελέτη SUSTAIN-6.<sup>17</sup>

Στην μελέτη EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering), σε 14.752 ασθενείς με ΣΔ2 με ή χωρίς προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο, χορηγήθηκαν υποδόρια ενέσεις εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε δόση 2 mg ή εικονικό φάρμακο μία φορά την εβδομάδα και παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο, για 3,2 χρόνια. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσαν την καρδιαγγειακή ασφάλεια της χορήγησης εξενατίδης μία φορά την εβδομάδα.<sup>42</sup> Τα νεφρικά αποτελέσματα της δοκιμής EXSCEL διερευνήθηκαν σε μια επακόλουθη ανάλυση και έδειξαν ότι το σύνθετο καταλυτικό σημείο της μείωσης του eGFR κατά 40%, της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, του νεφρικού θανάτου ή της νέας εμφάνισης λευκωματινουρίας μειώθηκε σημαντικά (HR 0,85 (95% CI 0,73–0,98, p = 0,027)).<sup>43</sup>

Η μελέτη AWARD-7, η οποία συνέκρινε την ντουραγλουτίδη και την ινσουλίνη Glargine για τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔ2 και μέτρια έως σοβαρή XNN, ήταν μια ανοιχτή, πολυκεντρική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 577 ασθενείς με ΣΔ2 και μέτρια έως σοβαρή XNN. Κατά τη διάρκεια των 52 εβδομάδων, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν τυχαία για να λάβουν είτε ενέσιμη ντουραγλουτίδη 1,5 mg μία φορά την εβδομάδα, 0,75 mg ενέσιμη ντουραγλουτίδη μία φορά την εβδομάδα ή ημερήσια ινσουλίνη glargine σε συνδυασμό με ινσουλίνη lispro. Η HbA1c στις 26 εβδομάδες ήταν η κύρια έκβαση, με περιθώριο μη κατωτερότητας 0,4%, ενώ τα δευτερεύοντα αποτελέσματα περιελάμβαναν τιμές eGFR και UACR. Με τη χορήγηση ντουραγλουτίδης 1,5

και 0,75 mg, τα επίπεδα eGFR ήταν σημαντικά υψηλότερα έναντι της ινσουλίνης glargine. Επιπλέον, σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine η χορήγηση ντουραγλουτίδης 1,5 mg και 0,75 mg δεν μείωσε σημαντικά την UACR μετά από 52 εβδομάδες. Η συχνότητα εμφάνισης ΤΣΧΝΝ ήταν 38: 8 (4%) από 192 συμμετέχοντες που έλαβαν ντουραγλουτίδη 1,5 mg, 14 (7%) από τους 190 συμμετέχοντες που έλαβαν ντουραγλουτίδη 0,75 mg και 16 (8%) από 194 συμμετέχοντες που έλαβαν ινσουλίνη glargine.<sup>44</sup>

Τα αποτελέσματα της μελέτης AWARD-7 έδειξαν ότι η χορήγηση ντουραγλουτίδης μία φορά την εβδομάδα προκάλεσε σημαντικές βελτιώσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή XNN, με αποτελεσματικότητα παρόμοια με αυτή της καθημερινής χορήγησης ινσουλίνης glargine. Με βάση τις δευτερεύουσες αναλύσεις τελικού σημείου, στις 52 εβδομάδες η ντουραγλουτίδη μείωσε την πτώση του eGFR σε ασθενείς με ΣΔ2 και μέτρια έως σοβαρή XNN σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine. Η μελέτη ήταν η πρώτη που έδειξε σαφείς επιδράσεις ενός αγωνιστή GLP-1R στο eGFR σε ασθενείς με ΣΔ2 και μέτρια έως σοβαρή XNN.<sup>17,45,46</sup>

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα ευρήματα, τα αποτελέσματα της τελευταίας μελέτης FLOW (Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly) που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της υποδόριας χορήγησης σεμαγλουτίδης σε δόση του 1,0 mg μία φορά την εβδομάδα σε ασθενείς με ΣΔ 2 και XNN για την πρόληψη της νεφρικής ανεπάρκειας, της σημαντικής νεφρικής απώλειας και του θανάτου από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια ήταν αξιοσημείωτα. Αυτή η μελέτη με στόχο τη νεφρική έκβαση διαπίστωσε ότι η δόση του 1,0 mg μία φορά την εβδομάδα της σεμαγλουτίδης μείωσε σημαντικά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο κατά 24%. Μείωσε επίσης τον κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (HR, 0,71, 95% CI, 0,56 έως 0,89) ενώ επιβράδυνε την ετήσια απώλεια της νεφρικής λειτουργίας κατά μέσο όρο 1,16 ml ανά λεπτό ανά 1,73 m<sup>2</sup>. Επίσης στις 104 εβδομάδες, ο UACR μειώθηκε κατά 12% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, σε σύγκριση με 40% στην ομάδα της σεμαγλουτίδης. Μια εκ των υστέρων post-hoc ανάλυση της μεταβολής του eGFR με βάση την κρεατινίνη από την έναρξη έως την 104η εβδομάδα έδειξε σχεδόν πανομοιότυπη διαφορά −3,30 ml ανά λεπτό ανά 1,73 m<sup>2</sup> (95% CI, 2,43 έως 4,17). Μια δια-

φορά 4,10 kg στο σωματικό βάρος (95% CI, 3,65 έως 4,56) παρατηρήθηκε μεταξύ των ομάδων σεμαγλουτιδής και εικονικού φαρμάκου στην 104η εβδομάδα. Η μέση μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν 0,81 ποσοστιαίες μονάδες μεγαλύτερη από ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (95% CI, 0,72 έως 0,90) και η μέση μείωση της συστολικής ΑΠ ήταν 2,23 mmHg μεγαλύτερη από ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (95% CI, 1,13 έως 3,33). Ωστόσο, η μέση μείωση της διαστολικής ΑΠ ήταν 0,78 mmHg μεγαλύτερη (95% CI, 0,16 έως 1,41) με εικονικό φάρμακο σε σχέση με τη σεμαγλουτιδίη. Αυτά τα οφέλη θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν σημαντικούς μεσολαβητές των κλινικών επιδράσεων της σεμαγλουτιδής στους νεφρούς, τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τα αποτελέσματα επιβίωσης μεταξύ ασθενών υψηλού κινδύνου. Με δεδομένα τα καθησυχαστικά ευρήματα ασφάλειας υποστηρίζεται ένας σημαντικός θεραπευτικός ρόλος της σεμαγλουτιδής στον εξεταζόμενο πληθυσμό.<sup>47</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με ΣΔ2 και ΧΝΝ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβάματα και απαιτούν μια πιο σύνθετη προσέγγιση. Οι GLP-1RAs μπορούν να παίξουν έναν σημαντικό θεραπευτικό ρόλο σε αυτό το πεδίο, καθυστερώντας την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, μειώνοντας τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς και τη θνησιμότητα από νεφρική και καρδιαγγειακή νόσο. Η πιο πρόσφατη μελέτη FLOW επιβεβαίωσε τις ευεργετικές επιδράσεις της σεμαγλουτιδής στα νεφρικά και καρδιαγγειακά αποτελέσματα επιβίωσης μεταξύ ασθενών με ΣΔ2 και ΧΝΝ και υποστηρίζει τη χορήγηση των GLP-1RA σε αυτόν τον πληθυσμό.

## SUMMARY

G. Doumani, P. Theophilis, V. Tsimichodimos, D. Smirloglou, R.G. Kalaitzidis

**GLP 1 receptor antagonists and diabetic kidney disease. Another therapeutic tool for our patients.**

*Arterial Hypertension* 2024; 33: 213-221.

Kidney disease is a public health problem affecting 10% of the population worldwide with an ever-increasing incidence and significant morbidity and mortality. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic disease with several complications and with an incidence that is increasing worldwide. It remains the leading cause of chronic kidney disease (CKD), associated with a high risk for cardiovascular (CVD)

events, end-stage renal disease (ESRD), and significant morbidity and mortality.

In recent decades, new therapeutic regimens aim to slow the progression of CKD with considerable success. However, despite new advances in patient treatment, persistent progressive loss of renal function, death from complications of T2DM and CKD warrant investigation into additional therapeutic interventions. In the past decades, inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system have played an important role as the treatment of choice. In addition, sodium-glucose co-transporter inhibitors, 2 together with finerenone showed an impressive ability to reduce the progression of kidney disease and cardiovascular events in diabetic patients with chronic kidney disease and ultimately changed the natural history of the disease.

In this review it is argued that glucagon peptide-type 1 (GLP-1) receptor antagonists may also play a special, additional role and could be another tool in this field. The recently published FLOW study confirmed the multiple beneficial clinical effects of GLP-1 receptors on kidney, cardiovascular events, and survival in high-risk patients treated with semaglutide and supports an important role for this class of drugs in this population. Given their increasing use, a larger-scale evaluation of their therapeutic effect as well as the possible risks from their use is required.

Key-words: glucagon-like peptide-1 receptor antagonists, chronic kidney disease, diabetes mellitus, FLOW Study

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2020; 395(10225): 709-33. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65(12): 1925-66. doi:10.1007/s00125-022-05787-2
3. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 2013; 24(2): 302-8. doi:10.1681/ASN.2012070718
4. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017; 12(12): 2032-45. doi:10.2215/CJN.11491116
5. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024; 105(4): S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
6. Theofilis P, Vordoni A, Kalaitzidis RG. Novel therapeutic approaches in the management of chronic kidney disease: a narrative review. *Postgrad Med.* 2023; 135(6): 543-50. doi:10.1080/00325481.2023.2233492
7. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in

- Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(12): 861-9. doi:10.1056/NEJMoa011161
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(12): 851-60. doi:10.1056/NEJMoa011303
  9. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: *Standards of Care in Diabetes – 2024. Diabetes Care* 2024;47(Supplement\_1): S219-S230. doi:10.2337/dc24-S011
  10. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022; 102(5): S1-S127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008
  11. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(15): 1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816
  12. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2023; 388(2): 117-27. doi:10.1056/NEJMoa2204233
  13. Chen W, Zheng L, Wang J, Lin Y, Zhou T. Overview of the safety, efficiency, and potential mechanisms of finerenone for diabetic kidney diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14. doi:10.3389/fendo.2023.1320603
  14. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2105-14. doi:10.1093/eurheartj/ehw132
  15. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2021; 385(24): 2252-63. doi:10.1056/NEJMoa2110956
  16. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol* 2019; 50(5): 333-44. doi:10.1159/000503713
  17. Greco E, Russo G, Giandalia A, Viazi F, Pontremoli R, De Cosmo S. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. *Medicina (B Aires)* 2019; 55(6): 233. doi:10.3390/medicina55060233
  18. Michos ED, Bakris GL, Rodbard HW, Tuttle KR. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: A review of their kidney and heart protection. *Am J Prev Cardiol* 2023; 14: 100502. doi:10.1016/j.ajpc.2023.100502
  19. Thomas MC, Coughlan MT, Cooper ME. The postprandial actions of GLP-1 receptor agonists: The missing link for cardiovascular and kidney protection in type 2 diabetes. *Cell Metab* 2023; 35(2): 253-73. doi:10.1016/j.cmet.2023.01.004
  20. La Barre, J. Sur Les Possibilités d'un Traitement Du Diabète Par L'incrétine. *Bull. Acad. R. Med. Belg* 1932, 12, 620-634.
  21. Yu JH, Park SY, Lee DY, Kim NH, Seo JA. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: current evidence and future directions. *Kidney Res Clin Pract* 2022; 41(2): 136-49. doi:10.23876/j.krcp.22.001
  22. Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2017; 43: 2S20-2S27. doi:10.1016/S1262-3636(17)30069-1
  23. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132(6): 2131-57. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054
  24. Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia* 2023; 66(10): 1832-45. doi:10.1007/s00125-023-05988-3
  25. Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(4): 479-86. doi:10.1016/j.beem.2009.03.004
  26. Hendaro H, Inoguchi T, Maeda Y, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism* 2012; 61(10): 1422-34. doi:10.1016/j.metabol.2012.03.002
  27. Koderá R, Shikata K, Kataoka HU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(4): 965-78. doi:10.1007/s00125-010-2028-x
  28. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 Receptor Localization in Monkey and Human Tissue: Novel Distribution Revealed With Extensively Validated Monoclonal Antibody. *Endocrinology* 2014; 155(4): 1280-90. doi:10.1210/en.2013-1934
  29. 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; 89(6): 3055-61. doi:10.1210/jc.2003-031403
  30. Farr S, Taher J, Adeli K. Glucagon-Like Peptide-1 as a Key Regulator of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Fasting and Postprandial States. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets* 2014; 14(2): 126-36. doi:10.2174/1871529X14666140505125300
  31. Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 1-11. doi:10.1155/2016/3094642
  32. Deb DK, Bao R, Li YC. Critical role of the cAMP-PKA pathway in hyperglycemia induced epigenetic activation of fibrogenic program in the kidney. *The FASEB Journal* 2017; 31(5): 2065-75. doi:10.1096/fj.201601116R
  33. Vinué Á, Navarro J, Herrero-Cervera A, et al. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1801-12. doi:10.1007/s00125-017-4330-3
  34. Sourris KC, Ding Y, Maxwell SS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modifies the extent of diabetic kidney disease through dampening the receptor for advanced glycation end products-induced inflammation. *Kidney Int* 2024; 105(1): 132-49. doi:10.1016/j.kint.2023.09.029
  35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(4): 311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827



36. 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; 39(2): 222-30. doi:10.2337/dc14-2883
37. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(19): 1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141
38. Perkovic V, Bain S, Bakris G, et al. FP482EGFR loss with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue treatment: Data from SUSTAIN 6 and LEADER. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019, 34, FP482 *Nephrology Dialysis Transplantation* doi:10.1093/ndt/ gfz106.FP482
39. Perkovic V, Bain S, Bakris G, et al. FP483EFFECTS of semaglutide and liraglutide on urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) – A pooled analysis of sustain 6 and leader. *Nephrol. Dial. Transplant* 2019, 34, FP483. doi:10.1093/ndt/gfz106.FP483
40. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(23): 2247-57. doi:10.1056/NEJMoa1509225
41. Muskiet MHA, Wheeler DC, Heerspink HJL. New pharmacological strategies for protecting kidney function in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(5): 397-412. doi:10.1016/S2213-8587(18)30263-8
42. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(13): 1228-39. doi:10.1056/NEJMoa1612917
43. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Renal Outcomes in the EXENatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). *Diabetes* 2018; 67(Supplement\_1). doi:10.2337/db18-522-P
44. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(8): 605-17. doi:10.1016/S2213-8587(18)30104-9
45. Georgianos PI, Vaios V, Roumeliotis S, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Evidence for Cardio-renal Protection with SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Diabetic Kidney Disease. *J Pers Med* 2022; 12(2): 223. doi:10.3390/jpm12020223
46. Vitale M, Haxhi J, Cirrito T, Pugliese G. Renal protection with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Curr Opin Pharmacol* 2020; 54: 91-101. doi:10.1016/j.coph.2020.08.018
47. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2024; 391(2): 109-21. doi:10.1056/NEJMoa2403347