

RECOMENDACIONES. CAPÍTULO 7

Capítulo 7: Tratamiento de la obesidad. AR-GLP1, naltrexona-bupropión, cirugía bariátrica

Chapter 7: Treatment of obesity. AR-GLP1, naltrexone-bupropion, bariatric surgery

Fabiana Vázquez¹, Carla Gauna², Jimena Coronel³, Juliana Mociulsky⁴, Paola Harwicz⁵, Vanina Beitia⁶

¹ Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Servicio de Endocrinología, Hospital Británico, sede Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Médica especialista en Nutrición, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médica especialista en Nutrición, Centro Médico Maffei, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médica Endocrinóloga, Directora del Centro de Obesidad, Diabetes y Nutrición (CODYN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Médica especialista en Cardiología, especialista en Nutrición y Magíster en Diabetes (UniF), Jefa de Cardiometabolismo y Obesidad, Centros Kynet, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Médica Nefróloga, Hospital Universitario Austral, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autora responsable: Fabiana Vázquez

E-mail: fabianavazquez95@yahoo.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

Conflictos de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (40-43)

Tratamiento de la obesidad en la enfermedad renal crónica

La obesidad aumenta el riesgo de ERC por distintos mecanismos, incluyendo la producción excesiva de citoquinas proinflamatorias e insulinoresistencia, lipotoxicidad, hipertensión arterial (HTA) y aumento de la presión del filtrado glomerular (FG)¹. La expresión clínica sobre la función renal se expresa inicialmente con aumento del FG, y de la albuminuria, glomeruloesclerosis nodular y lesión tubulointersticial².

El diagnóstico de obesidad constituye un desafío en la población general y muy especialmente en los pacientes con ERC, ya que en ellos podría tener mejor correlación la grasa visceral (evaluable por perímetro de cintura) que el IMC, ya que este último no diferencia la composición corporal, y en pacientes con ERC la prevalencia de sarcopenia podría subestimar el IMC³.

Cambios en el estilo de vida

El descenso de peso favorece la disminución de la proteinuria y puede enlentecer ligeramente la velocidad de caída del FG. No hay evidencia de que

algún patrón alimentario específico resulte superior a otro para el tratamiento de la obesidad, siendo suficiente con lograr una ingesta hipocalórica².

El ejercicio en forma aislada puede asociarse a un ligero incremento del FG. Se asocia a mejoría de la calidad de vida, reducción de otros factores de riesgo cardiovascular (CV), mejoría de la masa muscular y de la capacidad funcional³.

Uso de fármacos

Al día de hoy, en Argentina se comercializan tres fármacos para el tratamiento de la obesidad: orlistat, naltrexona-bupropión y liraglutida, en pacientes con IMC mayor a 30, o aquellos con IMC mayor a 27 y comorbilidades asociadas.

Orlistat

Inhibidor de la lipasa pancreática que produce reducción de la absorción de un porcentaje de la grasa dietaria ingerida. Tiene baja eficacia, sin efecto sobre el apetito. En la bibliografía existen reportes de casos de nefropatía por oxalato. Se recomienda estricta supervisión del paciente en caso de utilizarlo⁴.

Naltrexona-bupropión

Se contraindica en personas con FG menor a 60 ml/min/1,73 m². Se recomienda evitar su uso en personas con ERC, ya que podría aumentar la presión arterial y la creatinina sérica según un estudio con un año de seguimiento⁵.

Agonistas del receptor GLP-1

Son los fármacos de elección en personas con ERC que requieren tratamiento farmacológico para su obesidad. En nuestro país, con indicación específica para obesidad, solo se comercializa hasta el momento liraglutida 3 mg diarios. Todos los utilizados para el tratamiento de la DM2 favorecen el descenso de peso (dulaglutida, semaglutida y liraglutida). En otros países del mundo, semaglutida 2,4 mg/semana está aprobado y se comercializa para el descenso de peso.

Según su estructura química, se pueden dividir en:

- Incretinomiméticos (análogos de exendina-4): exenatida, lixisenatida y efpeglenatida. Se eliminan principalmente por FG, reabsorción tubular y posterior degradación proteolítica, por lo que su aclaramiento renal se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Pueden indicarse hasta 30 ml/min/1,73 m² de FG.

- Análogos del GLP-1 humano: liraglutida, dulaglutida y la semaglutida (subcutánea y oral). Se metabolizan en los tejidos diana por proteólisis y su eliminación no tiene una vía principal. Debido a su gran tamaño molecular o su unión covalente a la albúmina, están protegidos del aclaramiento renal. Pueden indicarse hasta 15 ml/min/1,73 m² de FG en el caso de dulaglutida, y hasta el inicio de la diálisis en el caso de liraglutida y semaglutida.

Todos actúan sobre su receptor en las células del músculo liso de las arteriolas preglomerulares (arteriolas aferentes, interlobares y arcuatas), en las células yuxtglomerulares y en el túbulo contorneado proximal renal⁶, y producen efectos de manera directa e indirecta sobre el riñón, entre los que se destacan la reducción de la glucemia y la presión arterial, la pérdida de peso, la reducción de la insulina y otros mecanismos cardio nefroprotectores sobre la disfunción endotelial y la inflamación⁶.

La mayoría de los datos renales se obtuvo de ensayos clínicos con objetivos CV. En el ensayo LEADER, liraglutida 1,8 comparada contra placebo para evaluar no inferioridad sobre MACE (infarto no fatal, ACV no fatal y muerte CV), el 23% de los participantes tenía una TFGe < a 60 ml/min/1,73m², el 36% albuminuria/creatininuria > a 30 mg/g y 10%

> a 300 mg/g⁷. El grupo que recibió liraglutida redujo un 22% (HR 0,78 IC 95%: 0,67-0,92; p=0,003) el riesgo del criterio de valoración secundario compuesto de riñón (nueva aparición de macroalbuminuria, duplicación sostenida de creatinina sérica, inicio de diálisis o muerte renal). El beneficio principal fue la reducción de la macroalbuminuria, sin beneficio significativo sobre los demás parámetros⁷.

Dulaglutida mostró una reducción significativa del compuesto renal, con mayor impacto en la aparición de nueva microalbuminuria y una menor incidencia de progresión en el descenso de la TFGe (40% o más) (HR 0,70, IC 95% 0,57-0,85; p=0,0004) y 50% o más (HR 0,56, IC 95% 0,41-0,76; p=0,0002)⁸.

En el estudio SUSTAIN 6⁹, con semaglutida subcutánea, el 29,5% de los participantes presentó TFGe <60% y el 12,7% macroalbuminuria. El grupo tratado alcanzó una reducción del 36% en el criterio de valoración secundario combinado de riñón. En este estudio también el beneficio renal se debió principalmente a la reducción de nueva macroalbuminuria. En un análisis *post hoc*, los pacientes que recibieron semaglutida 1 mg semanal tuvieron un enlentecimiento significativo de la disminución de la TFGe¹⁰. En el estudio PIONEER¹¹ (semaglutida oral) no se analizaron resultados renales.

El ensayo FLOW, que estudió el efecto de semaglutida 1 mg sobre la progresión de la enfermedad renal en pacientes con ERC y DM2, es el primer estudio con objetivo primario renal definido como una disminución persistente de la TFG (≥50% desde el punto inicial), falla renal o muerte por enfermedad renal o CV¹². En octubre de 2023 el patrocinante anunció la suspensión del ensayo basado en la recomendación del Comité de Monitoreo de Datos independiente, dado que los resultados de un análisis intermedio cumplirían con criterios preestablecidos para detener el ensayo tempranamente al presentar eficacia en el grupo tratamiento. Se espera su publicación próximamente.

Cirugía bariátrica

Cirugía bariátrica (CB) es un término general para una selección de procedimientos quirúrgicos que se indican como tratamiento para la obesidad. Múltiples publicaciones demuestran su eficacia también como medio para inducir la remisión de la DM y mejorar la salud renal y CV¹³.

La CB es una intervención que prioriza la pérdida de peso en pacientes con obesidad severa

y/o moderada con comorbilidades, mientras que la cirugía metabólica tiene por finalidad la mejoría o remisión de la DM y patologías asociadas en pacientes con IMC de 27 o mayor¹⁴.

La mejoría de la inflamación renal y sistémica, un perfil favorable de adipocitoquinas, una reducción en el estado de hiperfiltración, la mejoría de la perfusión renal total y la disminución de tejido adiposo en el seno renal son mecanismos establecidos o plausibles a través de los cuales la pérdida de peso inducida por la CB revierte y/o previene la progresión de la ERC en pacientes con obesidad.

La TFGe no es precisa en pacientes posterior a la CB (debido a la pérdida de masa magra)¹⁵. La medición de la excreción de albúmina a través del RAC en orina espontánea o en orina de 24 horas podría ser una mejor alternativa¹⁵.

En los escasos estudios donde se utilizó la TFG medida en lugar de la estimada, se confirmó que en pacientes con hiperfiltración al inicio del estudio, la TFG se reduce después de la CB, mientras que la misma aumenta en pacientes con TFG disminuida al inicio¹⁵.

En pacientes con obesidad y nefropatía secundaria a DM, un mejor control glucémico después de la cirugía parece retardar la progresión de la ERD. En un estudio a largo plazo, los pacientes con CB tuvieron una remisión de la DM más frecuente y menor incidencia de complicaciones microvasculares, incluida la enfermedad renal¹⁶.

Aproximadamente la mitad de los pacientes también presenta resolución de la albuminuria y mostraron una mejor TFGe^{17,18}.

El número de sujetos necesarios a tratar (NNT) mediante CB para evitar que un paciente desarrolle albuminuria en 10 años se estima en nueve pacientes, pero en el caso de pacientes con DM, el NNT se reduce a cuatro. Las complicaciones microvasculares, como retinopatía, nefropatía y neuropatía parecen reducirse más del doble en el segundo año posoperatorio (HR 0,44)¹⁹.

La mejoría de la nefropatía posterior a una CB o metabólica puede relacionarse con el mayor control de los factores de riesgo. Los cambios positivos en la presión arterial²⁰ pueden estar asociados con la restauración de la homeostasis del SRAA a través de una mejor perfusión renal o drenaje venoso.

Un estudio reciente encontró que la producción de orina aumenta después de la cirugía, y podría sugerir una mejor perfusión renal²¹. La CB produce aumentos en la secreción del GLP-1^{22,23} y

los receptores de GLP-1 asociados con el sistema renina en el riñón pueden explicar la natriuresis²⁴.

Además, la remisión de la DM mejora la función glomerular mediante la restitución de la señalización normal de la insulina en los podocitos glomerulares y la atenuación de la hiperfiltración. La reducción del estado proinflamatorio secundario a la obesidad produce también mejorías en la función glomerular²⁵.

Con respecto a las complicaciones de la CB en personas con ERC, se debe tener en cuenta el mayor riesgo de litiasis por oxalatos, y menos frecuente, la nefropatía por oxalatos que evoluciona a ERC terminal, dado que ambas son prevenibles con medidas adecuadas²⁶.

Conclusiones

Se debe recomendar enérgicamente el descenso de peso en personas con obesidad y ERC. De ser necesario, recomendamos el uso de agonistas del receptor GLP1 y/o indicar CB. Por otro lado, la utilización de AR-GLP1 en pacientes con ERC podría tener efectos beneficiosos en la disminución de la albuminuria o incluso en la caída del FG, sumado al beneficio CV comprobado y al impacto sobre el control metabólico de estos fármacos, por lo que deben considerarse en las primeras líneas como tratamiento de la DM en los pacientes con ERC. Incluso las guías actuales de DM recomiendan la indicación de AR-GLP1 como primer inyectable en la DM2, salvo contraindicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Vries AP, Ruggenenti P, Ruan XZ. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 May;2(5):417-26. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70065-8.
2. Chintam K, Chang AR. Strategies to treat obesity in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2021 Mar;77(3):427-439. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.08.016.
3. Madero M, Katz R, Murphy R. Comparison between different measures of body fat with kidney function decline and incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 Jun 7;12(6):893-903. doi: 10.2215/CJN.07010716.
4. MacLaughlin HL, Cook SA, Kariyawasam D. Non randomized trial of weight loss with orlistat, nutrition education, diet, and exercise in obese patients with CKD: 2-year follow-up. *Am J Kidney Dis* 2010 Jan;55(1):69-76. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.011.
5. Sandino J, Cordero Garcia-Galán L. Anything new in the treatment of obesity in obese patients with CKD? *Nephron* 2022;146(6):616-623. doi: 10.1159/000524201.
6. Jensen EP, Poulsen SS, Kissow H. Activation of GLP-1 receptors on vascular smooth muscle cells reduces the autoregulatory response in afferent arterioles and increases renal blood flow. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015 Apr 15;308(8):F867-77. doi: 10.1152/ajprenal.00527.2014.

7. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 Aug 31;377(9):839-848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011.
8. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
10. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Oct;7(10):776-785. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9. Epub 2019 Aug 14. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Mar;8(3):e2. PMID: 31422062.
11. Rodbard HW, Dougherty T, Taddei-Allen P. Efficacy of oral semaglutide: overview of the PIONEER clinical trial program and implications for managed care. *Am J Manag Care* 2020 Dec;26(16 Suppl):S335-S343. doi: 10.37765/ajmc.2020.88554.
12. Aviles-Bueno B, Soler MJ, Pérez-Belmonte L. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression-real-world clinical practice. *Clin Kidney J*. 2022 Apr 11;15(8):1593-1600. doi: 10.1093/ckj/sfac096.
13. Tham JC, le Roux CW, Docherty NG. Cardiovascular, renal and overall health outcomes after bariatric surgery. *Curr Cardiol Rep* 2015 May;17(5):34. doi: 10.1007/s11886-015-0588-6.
14. Consenso Intersocietario de Cirugía Bariátrica y Metabólica, 2019. Argentina. *Rev Arg Cirug* 2019;113(1):1-70.
15. Lieske JC, Collazo-Clavell ML, Sarr MG. Gastric bypass surgery and measured and estimated GFR in women. *Am J Kidney Dis*. 2014 Oct;64(4):663-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.016.
16. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014 Jun 11;311(22):2297-304. doi: 10.1001/jama.2014.5988.
17. Young L, Nor Hanipah Z, Brethauer SA. Long-term impact of bariatric surgery in diabetic nephropathy. *Surg Endosc* 2019 May;33(5):1654-1660. doi: 10.1007/s00464-018-6458-8.
18. Imam TH, Fischer H, Jing B. Estimated GFR before and after bariatric surgery in CKD. *Am J Kidney Dis* 2017 Mar;69(3):380-388. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.020.
19. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014 Jun 11;311(22):2297-304. doi: 10.1001/jama.2014.5988.
20. Carlsson LM, Romeo S, Jacobson P. The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in Swedish Obese Subjects (SOS): a prospective controlled intervention trial. *Int J Obes (Lond)*. 2015 Jan;39(1):169-75. doi: 10.1038/ijo.2014.72.
21. Hallersund P, Sjöström L, Olbers T. Gastric bypass surgery is followed by lowered blood pressure and increased diuresis long term results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *PLoS One* 2012;7(11):e49696. doi: 10.1371/journal.pone.0049696. Epub 2012 Nov 29. Erratum in: *PLoS One* 2013;8(5). doi: 10.1371/annotation/88d5b5b7-3f7e-4b26-a5b6-f020d33f0182.
22. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg* 2012 May;22(5):740-8. doi: 10.1007/s11695-012-0622-3.
23. Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. *Ann Surg* 2010 Dec;252(6):966-71. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181efc49a.
24. Docherty NG, le Roux CW. Improvements in the metabolic milieu following Roux-en-Y gastric bypass and the arrest of diabetic kidney disease. *Exp Physiol* 2014 Sep;99(9):1146-53. doi: 10.1113/expphysiol.2014.078790.
25. Carlsson LM, Romeo S, Jacobson P. The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in Swedish Obese Subjects (SOS): a prospective controlled intervention trial. *Int J Obes (Lond)* 2015 Jan;39(1):169-75. doi: 10.1038/ijo.2014.72.
26. Ritz E. Bariatric surgery and the kidney-much benefit, but also potential harm. *Clin Kidney J* 2013 Aug;6(4):368-72. doi: 10.1093/ckj/sfs161.