

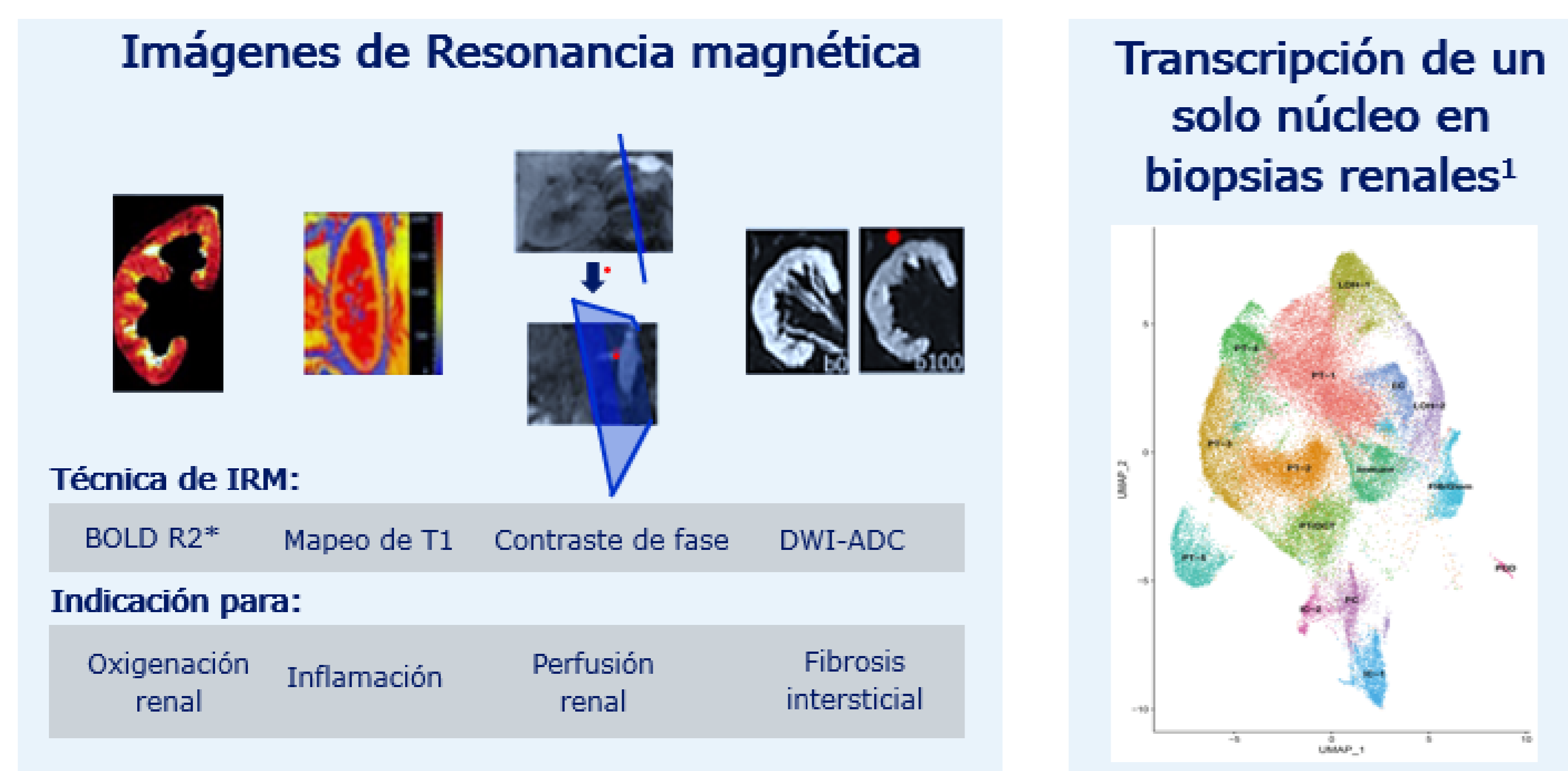
# REMODEL: Un ensayo mecanístico que evalúa los efectos de semaglutida en los riñones en personas con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica

Jose Luis Gorriz, Petter Bjørnstad, David Cherney, Jack Lawson, Camilla Møntegaard, Menno Pruijm, Katherine Tuttle, Blaz Vrhnjak, Matthias Kretzler

## Introducción

- Aproximadamente un 40 % de las personas con diabetes tipo 2 (DM2) desarrolla enfermedad renal crónica (ERC)<sup>1</sup> y, a pesar del tratamiento actual, la DM2 es la causa más común de progresión a enfermedad renal terminal. Por lo cual es necesario disponer de opciones terapéuticas adicionales.
- Los análisis de los resultados cardiovasculares sugieren que los arGLP-1, como semaglutida, disminuyen la albuminuria y ralentizan el descenso de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes con DM2.<sup>2,3</sup>
- Análisis previos sugieren que reducen la hipoxia y la inflamación<sup>4</sup> y tienen un modo de acción a nivel renal diferente a otros tratamientos, como los iSGLT-2 y los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- El principal beneficio de semaglutida parece darse en personas con una TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, un grupo en el que existe un riesgo residual significativo de progresión, y una necesidad no cubierta de tratamiento efectivo.
- Para ver los mecanismos mediante los cuales semaglutida ejerce un efecto de protección renal, el ensayo REMODEL ha integrado resonancia magnética (RM) funcional del riñón, y biopsias renales (**figura 1**). Los hallazgos mecanísticos del estudio REMODEL complementarán aquellos del ensayo FLOW, diseñado para evaluar los resultados clínicos en personas con DM2 y ERC tratados con semaglutida subcutánea una vez a la semana.

Figura 1. Ejemplos de técnicas utilizadas en REMODEL



ERC: enfermedad renal crónica; DCT: túbulo contorneado distal; DWI-ADC: coeficiente de difusión aparente de imágenes ponderadas por difusión; CE: célula endotelial; FIB: fibroblasto; Glom: glomerular; IC: celda intercalada; LOH: Asa de Henle; IRM: imágenes por resonancia magnética; PC: contraste de fase; POD: podocito; PC: celda principal; PT: túbulo proximal; R2\*: tasa de relajación aparente; DM2: diabetes tipo 2; BOLD: dependiente del nivel de oxígeno en sangre.

1. Mariani LH et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.09.21262925>.

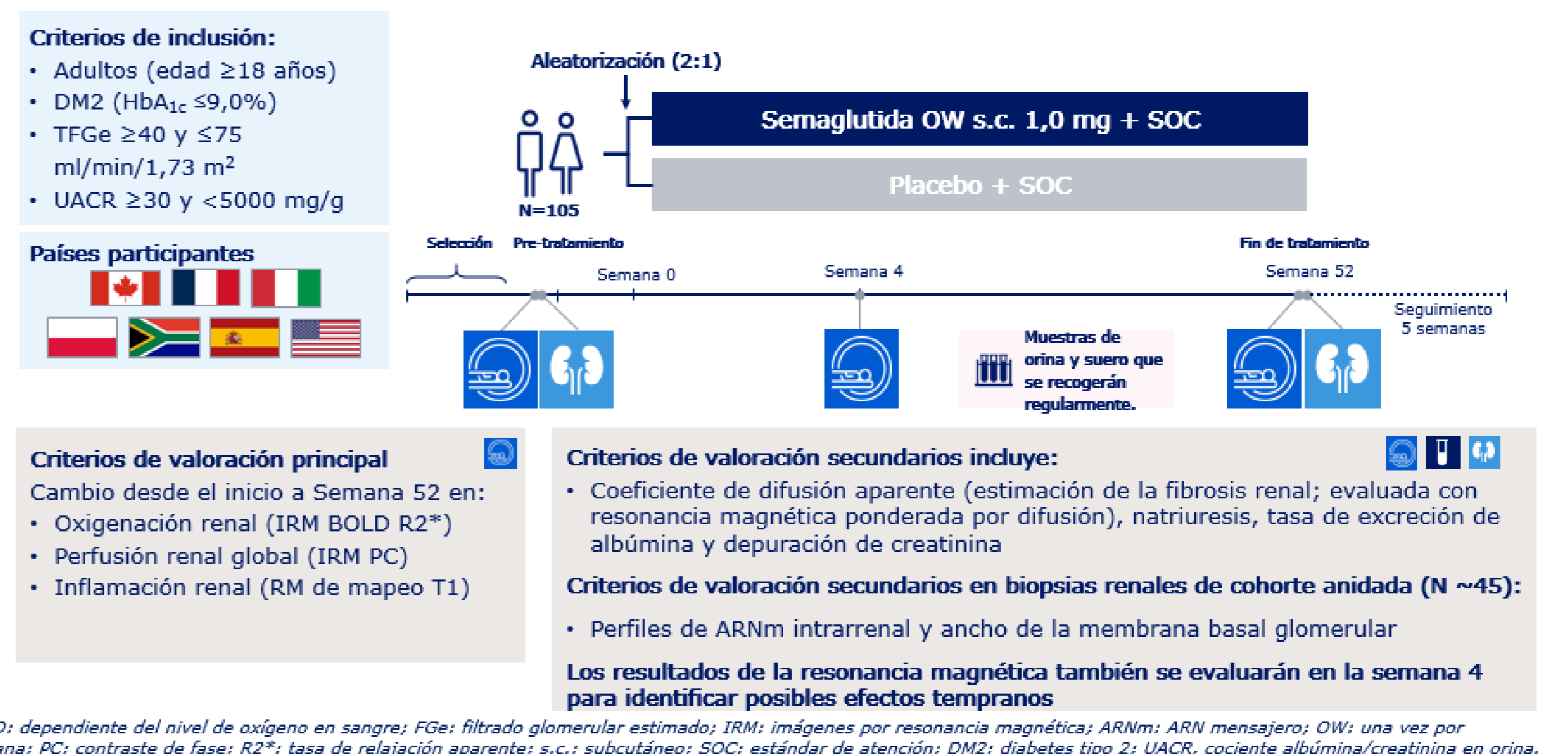
## Objetivo

- REMODEL<sup>5</sup> examinará el posible mecanismo de acción protector de los riñones de semaglutida mediante el análisis de cambios en la RM funcional y en biopsias renales comparándolo con placebo.

## Métodos

- REMODEL es un ensayo clínico internacional, multicéntrico, de 52 semanas de duración (**figura 2**)
- Los criterios de valoración primarios están basados en RM funcional e incluyen cambios en la oxigenación renal desde valores basales al inicio hasta la semana 52, perfusión renal global e inflamación renal.
- Los criterios de valoración secundarios evaluados a partir de biopsias renales incluyen el cambio en la expresión intrarrenal de ARNm y el grosor de la membrana basal glomerular.
- Otros criterios de valoración secundarios incluyen el coeficiente de difusión aparente, la natriuresis, la tasa de excreción de albúmina y el aclaramiento de creatinina.
- Los resultados de la RM también se evaluarán en la semana 4 para identificar los potenciales efectos tempranos de semaglutida en el riñón.

Figura 2. REMODEL: diseño y resultados del estudio



## Resultados

- REMODEL se inició en abril de 2021 y se está realizando en Canadá, Francia, Italia, Polonia, Sudáfrica, España y EE. UU.

## Conclusiones

- REMODEL investigará el efecto de semaglutida en las vías inflamatorias relacionadas con la hipoxia renal.
- La combinación de RM con el análisis de las biopsias renales permitirá la identificación de las células y las vías involucradas en la enfermedad renal y la protección del riñón.
- La singularidad del estudio puede generar el desarrollo de un enfoque de medicina de precisión para el manejo de personas con DM2 y ERC
- REMODEL complementará los hallazgos del estudio FLOW

Referencias: 1. Saran R et al. Am J Kidney Dis 2016;67:S1-S305; 2. Mann J and Musket M. Kidney Int 2021;99:314-8; 3. Mann J et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8:880-93; 4. Mosterd CM et al. Journal of Nephrology 2020;33:965-75; 5. REMODEL (NCT04865770): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04865770>. Accessed April 2022.

ar-GLP1: agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2