

EDITORIALS



Diabetic Kidney Disease — Semaglutide Flows into the Mainstream

William G. Herrington, M.D., and Richard Haynes, D.M.

Chronic kidney disease is common and is associated with an increased risk of cardiovascular disease and progression to kidney failure. It has many causes, of which diabetes is the single most common.¹ For many years, renin–angiotensin system (RAS) inhibition was the only treatment that had been proved to slow progression. Since 2019, however, large, randomized trials have shown the benefit of new treatments. Sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors slow the progression of chronic kidney disease and reduce cardiovascular risk, irrespective of the underlying cause of chronic kidney disease,² and the nonsteroidal mineralocorticoid-receptor antagonist finerenone has had similar effects among patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease with albuminuria.³ Nevertheless, many patients with chronic kidney disease remain at risk for worsening kidney function and premature cardiovascular disease.

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists are recommended for improvement of glycemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease^{1,4} because these medications are known to reduce the risk of cardiovascular disease, with consistent effects among patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 60 milliliters per minute per 1.73 m² of body-surface area or higher and those with an eGFR below that threshold.⁵ However, patients with more advanced chronic kidney disease have been underrepresented in previous trials, and the effect that GLP-1 receptor agonists have on albuminuria has not yet been shown to translate into a reduced risk of kidney failure.⁵

The Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly (FLOW) trial, the results of which are reported in this issue of the *Journal*,⁶ provides evidence that the GLP-1 receptor agonist semaglutide, alongside other therapies, should emerge as a first-line treatment for patients with type 2 diabetes with chronic kidney disease and albuminuria. In the trial, 3533 participants (mean body-mass index [the weight in kilograms divided by the square of the height in meters], 32) who had chronic kidney disease and were at risk for disease progression were randomly assigned to receive subcutaneous semaglutide or matching placebo. The prespecified primary outcome was a composite of kidney failure, a sustained decrease of at least 50% in the eGFR from baseline, or death from kidney-related or cardiovascular causes. Over a median follow-up of 3.4 years, semaglutide led to a 24% lower risk (95% confidence interval [CI], 12 to 34) of a primary-outcome event than placebo, with consistent effects across the individual components of the outcome and across prespecified subgroups. Semaglutide reduced the risk of major cardiovascular events by 18% (95% CI, 2 to 32) and the risk of death from cardiovascular causes by 29% (95% CI, 11 to 44; 123 vs. 169 deaths). Semaglutide had no effect on death from kidney-related or other noncardiovascular causes combined (104 vs. 110 deaths), so the risk of death from any cause was 20% lower (95% CI, 5 to 33) with semaglutide than with placebo. Such clear benefits necessitated early termination of the trial.

The FLOW trial was not designed to show an effect on kidney failure alone; nevertheless, the

effects of semaglutide on the eGFR suggest renoprotection. The eGFR slope data are particularly intriguing, since they represent a pattern that is potentially distinct from that observed with RAS inhibitors, SGLT2 inhibitors, and finerenone. These interventions all cause a clear acute “dip” in eGFR on initiation, followed by a slowing of the decline in the eGFR over the long term.^{7,8} In the FLOW trial, semaglutide did not result in a difference in eGFR from placebo at 12 weeks, and then the eGFR slopes diverged. Overall, the between-group difference of 1.16 ml per minute per 1.73 m² per year in the creatinine-based eGFR slope represents a reduction of approximately one third in the annual rate of eGFR decline (i.e., total slope). The reduction in the urinary albumin-to-creatinine ratio caused by semaglutide in the FLOW trial suggests that the drug does target glomerular dysfunction; however, its effects on weight (4.1 kg greater weight loss in the semaglutide group than in the placebo group) and glycated hemoglobin levels (0.81 percentage points greater decrease in the semaglutide group) in this trial seem unlikely to be the sole explanation for its salutary effects on the kidney, and its mechanisms of renoprotection are the subject of an ongoing trial (ClinicalTrials.gov number, NCT04865770).

The benefits of semaglutide went beyond those conferred by use of a RAS inhibitor (95% of FLOW participants were already taking such treatment). At baseline, the percentage of patients taking SGLT2 inhibitors was 16%, with very likely no participants taking finerenone. Given that we predict different mechanisms of renoprotection from semaglutide, it is reasonable to postulate that GLP-1 receptor agonists will confer additional benefits beyond those of other therapies. Now the key question is how best to implement semaglutide treatment alongside SGLT2 inhibitors and finerenone, not whether to do so.

GLP-1 receptor agonists do cause nausea and other gastrointestinal disturbances,⁹ yet the proportion of patients who discontinued semaglutide at the dose studied in the FLOW trial (1.0 mg per week initiated with an 8-week dose escalation) was similar to the proportion who discontinued placebo. The percentage of patients who had “acute kidney failure” or severe hypoglycemia as an adverse event did not differ between the groups. Complementing these FLOW data

are cardiovascular and potential renal benefits reported in the recent Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity (SELECT) trial, which involved a population with preexisting atherosclerotic cardiovascular disease without diabetes (in which the dose of 2.4 mg per week was tested).^{9,10} Together, these data should be a stimulus for embarking on large renoprotection trials of GLP-1 receptor agonists for patients without diabetes (including patients with causes of chronic kidney disease that made them ineligible for the FLOW trial), as well as for persons with diabetes and minimal or modest albuminuria.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this editorial at NEJM.org.

From the Renal Studies Group, Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom.

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105:Suppl 4:S117-S314.
2. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788-801.
3. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474-84.
4. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023;44:4043-140.
5. 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;9:653-62.
6. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024;391:109-21.
7. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the empa-kidney trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:39-50.
8. Bakris GL, Ruilope LM, Anker SD, et al. A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int* 2023;103:196-206.
9. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221-32.
10. Colhoun HM, Lingvay I, Brown PM, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nat Med* 2024 May 25 (Epub ahead of print).

DOI: 10.1056/NEJMe2406408

Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society.



PROVA ESCRITA (ETAPA I)
SELEÇÃO AO MESTRADO - EDITAL PPGCF/POSGRAP/UFS N° 01/2024

LEIA COM ATENÇÃO AS INSTRUÇÕES ABAIXO

1. Ao receber este caderno de prova, confira inicialmente se ele contém a quantidade correta de questões. Caso haja divergências, solicite ao fiscal da sala a troca do caderno de questões.
2. Além desta prova, ser-lhe-á fornecido a Folha de Respostas para as questões subjetivas.
3. As respostas **definitivas de todas as questões** deverão ser inseridas na **Folha de Respostas**. Somente as respostas contidas neste arquivo serão consideradas na avaliação.
4. Estrutura da Prova:
 - A prova é composta por 08 (oito) questões objetivas, de múltipla escolha, e 02 (duas) questões dissertativas.
 - Cada questão, seja objetiva ou dissertativa, vale 1 ponto.
5. Conteúdo:
 - Todas as questões da prova são baseadas **exclusivamente** no artigo indicado para leitura e interpretação.
 - As respostas devem refletir a interpretação e compreensão do conteúdo do artigo. As questões não devem ser respondidas com base em outros textos, **exceto para a questão 10**.
6. Material Permitido:
 - Os candidatos poderão utilizar apenas dicionário físico de língua inglesa.
 - Não será permitido o uso de dispositivos eletrônicos de qualquer tipo, inclusive sob o pretexto de uso de dicionário em formato digital.
7. Duração e Critérios de Avaliação:
 - A prova terá duração de 03 horas. Poderá ser utilizada caneta azul ou preta. O candidato poderá levar o caderno de prova após decorrida 02 hora e 30 minutos.
 - A prova terá início as 09:00h. O caderno de prova poderá ser levado a partir das 11:30h.
 - Os critérios de correção encontram-se descritos no edital.
8. Conduta durante a Prova:
 - Fica vedado o uso de dispositivos eletrônicos de comunicação no momento da aplicação das provas, os quais deverão permanecer desligados em todo o período de realização da prova.
 - O uso de qualquer recurso não autorizado, tentativa de comunicação com outros candidatos ou comportamento inadequado resultará em desclassificação imediata do processo seletivo.
9. Inicie a prova apenas quando for autorizado pelo presidente da Comissão de Seleção.

Desejamos uma boa prova e sucesso a todos os candidatos!



QUESTÕES OBJETIVAS

1) Sobre a doença renal crônica, marque a alternativa falsa:

- a) Diabetes é a causa mais comum de doença renal crônica
- b) Existem diferentes tratamentos capazes de retardar a progressão da doença renal crônica de forma efetiva nos seus diferentes estágios
- c) Desde 2019, ensaios randomizados mostraram o benefício de novos tratamentos, como os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) no retardamento da progressão da doença renal crônica
- d) Os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), como a semaglutida, são recomendados para melhorar o controle glicêmico e função renal em pacientes com diabetes tipo 2, doença renal crônica e albuminúria.

2) O método utilizado no ensaio FLOW para avaliar se eficácia da semaglutida em doença renal crônica associada a diabetes tipo 2 foi:

- a) Ensaio clínico randomizado
- b) Ensaio clínico aberto
- c) Estudo caso-controle
- d) Estudo de coorte

3) Os objetivos do ensaio FLOW estão descritos nos itens abaixo, COM EXCEÇÃO do item:

- a) Avaliar se os resultados da semaglutida por via oral apresentam efeito semelhante a semaglutida subcutânea
- b) Avaliar se semaglutida, juntamente com outras terapias, deve emergir como um tratamento de primeira linha para pacientes com diabetes tipo 2 com doença renal crônica e albuminúria
- c) Avaliar os efeitos da semaglutida nos desfechos primários: insuficiência renal, redução sustentada de pelo menos 50% na TFGe em relação à linha de base
- d) Avaliar o impacto da semaglutida ou morte por causas renais ou cardiovasculares.

4) Qual dos itens abaixo NÃO é um resultado do ensaio FLOW:

- a) Em um acompanhamento mediano de 3,4 anos, a semaglutida levou a um risco 24% menor de um evento de desfecho primário (insuficiência renal, uma redução sustentada de pelo menos 50% na TFGe em relação ao valor basal ou morte por causas renais ou cardiovasculares) do que o placebo.
- b) A semaglutida reduziu o risco de eventos cardiovasculares importantes em 18% e o risco de morte por causas cardiovasculares em 29%
- c) O risco de morte por qualquer causa foi 20% menor (IC de 95%, 5 a 33) com a semaglutida do que com o placebo
- d) Os efeitos da semaglutida foram redução da presença de albuminúria em 99% dos pacientes quando comparados com o placebo.



5) A provável explicação para o efeito benéficos da semaglutida no ensaio FLOW sobre a função renal é:

- a) Perda de peso
- b) Redução na hemoglobina glicada
- c) Mecanismos ainda em investigação
- d) Redução da hipertensão arterial

6) As principais desvantagens descritas no ensaio FLOW para o uso da semaglutida são:

- a) Reações adversas como náuseas e outros distúrbios gastrointestinais, mas que não limitaram seu uso no estudo apresentado.
- b) O efeito limitado em pacientes com albuminemia.
- c) O efeito limitado em pacientes não diabéticos e com função renal comprometida.
- d) O efeito limitado em pacientes obesos.

7) As principais aplicações farmacêuticas para a semaglutida descrita no artigo estão citadas abaixo, com EXCEÇÃO de:

- a) Tratamento de diabetes
- b) Tratamento de insuficiência renal associada ou não a diabetes
- c) Tratamento de obesidade
- d) Tratamento de litíase renal

8) Qual das alternativas a seguir descreve corretamente a diferença no padrão de efeitos na TFG_e entre a semaglutida e outros tratamentos, como os inibidores do SRA e do SGLT2?

- a) A semaglutida causa um aumento agudo na TFG_e ao ser iniciada
- b) Não há diferença significativa entre os efeitos da semaglutida e dos inibidores do SRA
- c) A semaglutida não apresenta uma "queda" inicial na TFG_e, com divergência das inclinações após 12 semanas
- d) Todos os tratamentos, incluindo a semaglutida, reduzem a TFG_e rapidamente no início



QUESTÕES SUBJETIVAS

9) Baseado no texto, os agonistas GLP-1, como a semaglutida, são superiores ao uso de SGLT2 e finerenona? Justifique.

10) No ensaio FLOW foi observado algum resultado além do que estava no objetivo inicial do projeto? Se sim, explique qual foi este resultado e quais as perspectivas futuras que você sugere para novas pesquisas com o uso de antagonistas do receptor GLP-1, além do que foi citado no artigo.



GABARITO E PADRÃO DE RESPOSTAS

PROVA ESCRITA (ETAPA I)

SELEÇÃO AO MESTRADO - EDITAL PPGCF/POSGRAP/UFS Nº 01/2024

RESPOSTAS DAS QUESTÕES OBJETIVAS

QUESTÃO	RESPOSTA
1	B
2	A
3	A
4	D
5	C
6	A
7	D
8	C

PADRÃO PARA QUESTÕES SUBJETIVAS

9ª) Baseado no texto, os agonistas GLP-1, como a semaglutida, são superiores ao uso de SGLT2 e finerenona? Justifique.

R: De um modo geral, não foi possível afirmar que os agonistas do receptor GLP-1 sejam superiores aos inibidores de SGLT2 e à finerenona no tratamento da doença renal crônica. Cada classe de medicamentos apresenta um conjunto específico de benefícios e mecanismos de ação que podem ser complementares, e não necessariamente superiores uns aos outros. No entanto, a superioridade pode ser observada no caso da renoproteção, especialmente na combinação dos tratamentos, que pode trazer benefícios adicionais ao atuar por mecanismos distintos maximizando o controle da doença renal crônica quando usados em conjunto.

10ª) No ensaio FLOW foi observado algum resultado além do que estava no objetivo inicial do projeto? Se sim, explique qual foi este resultado e quais as perspectivas futuras que você sugere para novas pesquisas com o uso de antagonistas do receptor GLP-1, além do que foi citado no artigo.

R: Sim. Os resultados mostraram não apenas a eficácia da semaglutida na redução da progressão da doença renal em pacientes diabéticos, que era o objetivo inicial, mas também efeitos benéficos



adicionais, como melhorias nos parâmetros cardiovasculares, renoproteção e perda de peso. Esses achados sugerem que o semaglutida pode ter um impacto positivo mais amplo na saúde geral dos pacientes com diabetes, além de simplesmente retardar a progressão da doença renal.

As perspectivas futuras para novas pesquisas com o uso de antagonistas do receptor GLP-1, além do que foi mencionado no artigo, podem incluir:

- 1. Efeitos em Populações Diversas:** Estudos que investiguem a eficácia e segurança do semaglutida e outros agonistas do GLP-1 em populações mais diversas, como idosos e indivíduos com comorbidades específicas, podem fornecer insights valiosos sobre seu uso em contextos clínicos variados.
- 2. Mecanismos de Ação:** Pesquisas focadas em entender os mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos benéficos dos agonistas do GLP-1 na saúde renal e cardiovascular podem ajudar a desenvolver novas estratégias terapêuticas e melhorar a personalização do tratamento.
- 3. Comparações Diretas:** Ensaios clínicos que comparem diretamente diferentes agonistas do GLP-1 em relação à progressão da doença renal e desfechos cardiovasculares poderiam oferecer uma melhor compreensão sobre qual medicamento pode ser mais eficaz para determinadas populações de pacientes.
- 4. Uso Combinado com Outras Terapias:** Investigar o potencial de terapia combinada envolvendo agonistas do GLP-1 e outras classes de medicamentos, como inibidores de SGLT2, pode resultar em benefícios sinérgicos no manejo da doença renal diabética.
- 5. Impacto a Longo Prazo:** Estudos de longo prazo que avaliem os efeitos do tratamento contínuo com agonistas do GLP-1 na progressão da doença renal e na mortalidade cardiovascular podem fornecer dados cruciais sobre a sustentabilidade dos efeitos observados.
- 6. Outras perspectivas** que envolvam a utilização da semaglutida em estudos de modelagem de moléculas análogas, ou outros estudos que empreguem inovações tecnológicas.