

# Agonistes des récepteurs du GLP-1 : impact sur la maladie rénale diabétique

Dre MADELEINE WÉRA<sup>a</sup> et Pr NICOLAS PAQUOT<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2024; 20: 1488-91 | DOI : 10.53738/REVMED.2024.20.884.1488

**Outre le contrôle glycémique et la prise en charge d'autres facteurs d'aggravation de la pathologie, la pierre angulaire du traitement de la maladie rénale diabétique (MRD) comprend les bloqueurs du système rénine-angiotensine, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 ou encore la finérenone (antagoniste de l'aldostéron). Les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1) sont recommandés dans le traitement des patients avec un diabète de type 2 (DT2) à haut risque afin de réduire le risque cardiovasculaire (CV). Les données provenant des études CV indiquent un effet néphroprotecteur de certains ARGLP-1 chez les patients DT2 avec MRD. L'étude FLOW, publiée fin mai 2024 et analysant l'impact du sémaglutide sur les événements rénaux comme critère principal, confirme cette protection rénale des ARGLP-1.**

## GLP-1 receptor agonists: impact on diabetic kidney disease

*In addition to optimal glycemic control and management of other factors aggravating the pathology (hypertension, dyslipidemia, obesity), the cornerstone of treatment of diabetic kidney disease (DKD) includes blockers of the renin-angiotensin system, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors or nonsteroidal antagonists of the mineralocorticoid receptor (finerenone). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) are recommended in the treatment of high-risk patients with type 2 diabetes (T2DM) to reduce cardiovascular (CV) risk. Data from CV studies indicate a nephroprotective effect of certain GLP-1 RAs in T2DM patients with DKD. The FLOW study published in May 2024, analyzing the impact of semaglutide vs placebo on renal events as primary outcome, confirms this renal protection of GLP-1 RAs.*

## INTRODUCTION

Le diabète constitue la cause la plus commune de maladie rénale chronique (MRC), observée chez environ 50% des sujets diabétiques de type 2 (DT2).<sup>1</sup> La maladie rénale diabétique (MRD) (terminologie préférable à celle de néphropathie diabétique) contribue largement à la haute morbidité associée au diabète.<sup>2</sup> Par ailleurs, le DT2 accroît de manière importante le risque de développer des maladies cardiovasculaires (CV), qui constituent la principale cause de mortalité chez ces sujets, avec un risque trois fois plus élevé de mortalité liée à une maladie coronarienne par rapport aux individus non diabétiques.<sup>3</sup> De plus, la présence d'une MRC associée au diabète augmente substantiellement le risque de développer

des complications CV. Près de deux tiers des sujets diabétiques de plus de 65 ans avec MRC présentent aussi une maladie CV, soit le double des adultes d'âge comparable sans MRC.<sup>4</sup> Il apparaît dès lors rationnel et important d'implémenter chez les sujets diabétiques des stratégies qui confèrent à la fois des bénéfices CV et rénaux.

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (iRAS), les inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et la finérenone, un antagoniste non stéroïdien des récepteurs des minéralocorticoïdes, ont déjà démontré leurs effets cardio et néphroprotecteurs dans de larges études<sup>5-7</sup> et sont des médications recommandées en cas de MRD. Néanmoins, les options de traitement actuelles restent insuffisantes pour prévenir la progression de la MRD et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces et bien tolérées reste nécessaire.

Les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1), utilisés dans le traitement du DT2, permettent d'obtenir, pour plusieurs d'entre eux, une réduction des événements CV majeurs dans de grands essais cliniques contrôlés versus placebo chez des patients DT2 à haut risque CV.<sup>8</sup> Dans ces mêmes études, l'analyse des événements rénaux secondaires suggère également un potentiel bénéfice de ces médications en termes de protection rénale. L'étude FLOW, récemment publiée, démontre l'efficacité du sémaglutide dans la prévention de l'insuffisance rénale et confirme, dès lors, les analyses antérieures, mais cette fois dans une population avec MRC.<sup>9</sup>

Dans cet article, après avoir un bref rappel au sujet de la MRD et de sa prise en charge, nous passerons en revue les éléments actuels qui supportent, dans un but de néphroprotection, l'utilisation des ARGLP-1 dans la prise en charge de patients DT2 avec MRC.

## DIABÈTE ET MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

La MRC se définit par une diminution sur plus de 3 mois de la filtration glomérulaire ( $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) et/ou un rapport albumine urinaire/créatininurie  $\geq 30 \text{ mg/g}$  (albuminurie). Au niveau de la physiopathologie, la MRC est habituellement considérée comme une complication microvasculaire du diabète, au même titre que la rétinopathie et la neuropathie diabétique. Les cellules endothéliales, exposées à une hyperglycémie chronique, sont dans l'impossibilité de limiter leur transport de glucose, conduisant à un flux accru de glucose intracellulaire qui déclenche la génération de médiateurs pathogènes (dont les espèces réactives de l'oxygène ou ROS).

<sup>a</sup>Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Centre hospitalier universitaire de Liège, 4000 Liège, Belgique  
nicolas.paquot@chuliege.be | mwera@chuliege.be

Il en résulte les complications du diabète, et en particulier la MRC, par le biais d'une dysfonction cellulaire, d'une inflammation, d'une apoptose et d'une fibrose. L'hyperglycémie est également responsable d'une hyperfiltration rénale, en modifiant l'hémodynamique intraglomérulaire via un mécanisme de feedback tubuloglomérulaire.<sup>1</sup> Au niveau anatomopathologique, différentes modifications histologiques sont observées, qui débutent par un épaississement de la membrane basale glomérulaire, un accroissement du mésangium, l'apparition de nodules de sclérose (nodules de Kimmelstiel-Wilson) qui conduiront finalement à une glomérulosclérose avancée. Cette description physiopathologique et histologique de la MRC correspond surtout à celle retrouvée chez les patients atteints d'un diabète de type 1, où l'hyperglycémie chronique occupe une place prépondérante dans le développement de complications microvasculaires. Chez les sujets DT2, le rôle propre de l'hyperglycémie demeure difficile à estimer, car d'autres contributeurs à la dysfonction rénale sont habituellement présents, tels qu'une hypertension artérielle (HTA), une dyslipidémie, une obésité, une athérosclérose glomérulaire, ou encore une perte néphronique liée à l'âge. En conséquence, il est rarement possible en pratique clinique de définir précisément dans le DT2 la maladie rénale diabétique («Diabetes Kidney Disease» ou DKD) et il est donc plus approprié d'identifier les patients avec MRC et DT2 afin de mettre en place des stratégies visant une néphroprotection holistique.

## PRISE EN CHARGE ACTUELLE DE LA MRD

La correction des facteurs de risque CV et l'adoption d'une bonne hygiène de vie sont les éléments de base dans la prise en charge de la MRD, à ne pas négliger en particulier chez ces patients à très haut risque CV. Le lien causal entre MRD et hyperglycémie – à la fois son degré et sa durée – est établi.<sup>1</sup> Obtenir une équilibration glycémique optimale et individualisée permet de limiter l'apparition et la progression de la MRD. Néanmoins, les effets sur la protection CV semblent modestes et n'apparaissent qu'à long terme.<sup>10</sup>

L'HTA est un autre facteur important dans le développement de la MRC associée au DT2. La cible tensionnelle est de 120-129/70-79 mmHg afin de limiter sa progression. L'utilisation en première intention des iRAS (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IECA] ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [sartans]) confèrent une néphroprotection supplémentaire, ainsi qu'un effet cardio-protecteur démontré.<sup>5</sup>

Les iSGLT2 ont prouvé leurs bénéfices CV et rénaux via des études à large échelle et ont désormais leur place dans l'arsenal thérapeutique de la MRC du sujet DT2.<sup>6</sup>

Depuis peu, la finérénone (un antagoniste non stéroïdien des récepteurs de l'aldostéron) a également démontré un effet cardio et néphroprotecteur,<sup>7</sup> et est également recommandée dans la prise en charge de la MRD.

Le **tableau 1** reprend les recommandations actuelles et la place de chacune de ces médications dans la prise en charge de la MRC chez le sujet DT2, selon les recommandations néphrologiques actuelles.<sup>11</sup>

**TABLEAU 1** Recommandations de prise en charge de la MRC chez le patient DT2

ARGLP-1: agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; DT2: diabète de type 2; iRAS: inhibiteurs du système rénine angiotensine; iSGLT2: inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2; MRC: maladie rénale chronique.

<b>Hygiène de vie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alimentation pauvre en sel et normoprotéinée</li> <li>Cessation du tabac</li> <li>Activité physique régulière</li> <li>Contrôle du poids</li> </ul>
<b>Objectif glycémique</b>	Objectif individualisé, en privilégiant l'utilisation des iSGLT2 et de la metformine en première ligne lorsque la fonction rénale le permet
<b>iRAS</b>	En première ligne chez un patient DT2, hypertendu et avec albuminurie
<b>iSGLT2</b>	En première ligne chez un patient DT2, avec une MRC et un DFGe > 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
<b>Finérénone</b>	En seconde ligne chez un patient DT2, en normokaliémie avec albuminurie malgré un traitement par iRAS
<b>ARGLP-1</b>	En seconde ligne en cas d'objectif glycémique non atteint, en utilisant les ARGLP-1 ayant prouvé leur bénéfice cardiovasculaire

## RÔLE DES ARGLP-1

Le GLP-1 est une hormone polypeptidique sécrétée principalement par les cellules L de l'intestin en réponse à la prise alimentaire. Il fait partie de la famille des incrétines. Il stimule la sécrétion postprandiale d'insuline, tout en inhibant celle de glucagon (les deux de façon glucodépendante), et augmente la sensation de satiété par un mécanisme à la fois central (hypothalamique) et périphérique (ralentissement de la vidange gastrique). L'utilisation d'ARGLP-1 en pratique clinique améliore le contrôle glycémique des patients DT2 avec un risque négligeable d'hypoglycémies, tout en favorisant la perte pondérale et en améliorant les facteurs de risques CV (amélioration du profil lipidique, réduction de l'HTA).<sup>12</sup> Les principaux effets indésirables rapportés sont d'ordre digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), sont dose-dépendants, et sont réduits en cas de titration progressive de la posologie. Les ARGLP-1 devraient être évités chez des sujets à risque de cancer médullaire de la thyroïde et chez ceux avec des antécédents de pancréatite aiguë. Il n'y a pas d'adaptation de dosage préconisée quel que soit le degré d'insuffisance rénale, mais les données disponibles restent limitées en cas de MRC sévère. Il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par ARGLP-1 lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Plusieurs études ont démontré que certains ARGLP-1 permettent de réduire la survenue d'événements CV chez les patients DT2 à très haut risque, en particulier les maladies CV athéromateuses,<sup>8</sup> probablement en réduisant les facteurs de risque CV mais également par une action directe sur l'endothélium vasculaire (réduction du stress oxydatif et de l'inflammation au sein de la plaque d'athérosclérose).<sup>12,13</sup> Par conséquent, les recommandations actuelles préconisent leur utilisation, avec la metformine, d'emblée chez les patients DT2 avec maladie athéromateuse avérée.<sup>14</sup>

## Études initiales prioritairement à visée cardiovasculaire

Dans ces essais à visée CV, les événements rénaux ont également été analysés comme critères secondaires ou en analyse post

**TABLEAU 2****Principaux résultats de l'étude FLOW**

DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; n = nombre de sujets inclus.

	Sémaglutide 1 mg/semaine (n = 1767)	Placebo (n = 1766)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valeur de p	Résultats
Évènement primaire rénal composite	331	410	0,76 (0,66-0,88)	0,0003	- 24% dans le groupe traité
Réduction du DFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /an)	-2,19	- 3,36	-	< 0,001	Plus lente dans le groupe traité
Événements cardiovasculaires majeurs	212	254	0,82 (0,68-0,98)	0,029	- 18% dans le groupe traité
Décès toutes causes	227	279	0,80 (0,67-0,95)	0,01	- 20% dans le groupe traité

hoc. Dans l'étude LEADER réalisée avec le liraglutide et dans laquelle le critère rénal «composite» (basé sur l'apparition d'une macroalbuminurie persistante, un doublement de la créatinine sérique, une insuffisance rénale terminale ou une mortalité d'origine rénale) était prédefini comme critère secondaire, une réduction de 22% du risque par rapport au groupe placebo a été observée.<sup>15</sup> De même, dans l'essai SUSTAIN-6 réalisé avec le sémaglutide, la survenue du critère rénal (quasi analogue à celui utilisé dans LEADER) est diminuée de 36% en comparaison avec le placebo.<sup>16</sup> L'analyse combinée des essais LEADER et SUSTAIN-6 (qui ont inclus principalement des sujets DT2 sans MRC mais avec maladie CV) montre une réduction de l'albuminurie après 2 ans de traitement de 24% par rapport au groupe placebo.<sup>17</sup> L'effet protecteur apparaît particulièrement marqué chez les patients qui avaient au départ une fonction rénale (estimée par le DFGe) entre  $\geq 30$  et  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, soit une MRC préexistante, l'effet de néphroprotection étant essentiellement assuré par une réduction de l'albuminurie. Une large méta-analyse des études publiées avec les ARGLP-1 a confirmé une réduction de 21% d'un critère rénal «composite»<sup>18</sup>, à nouveau le bénéfice rénal s'expliquant en grande partie par la réduction de la macroalbuminurie. Dans le même ordre d'idées, une étude plus modeste, rétrospective et observationnelle, confirme chez les patients DT2 avec MRC et macroalbuminurie une réduction de plus de 50% de l'albuminurie.<sup>19</sup>

Une autre étude, prospective cette fois, réalisée avec l'efpéglénatide chez des patients DT2 avec antécédents CV et de MRC, a démontré, outre le bénéfice CV, une réduction de 32% du critère rénal (basé sur la dégradation de la fonction rénale et une aggravation de l'albuminurie) dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.<sup>20</sup>

### Mécanismes contribuant à la néphroprotection

Les mécanismes par lesquels les ARGLP-1 protègent le rein sont probablement de plusieurs ordres.<sup>21</sup> Il s'agit d'effets directs au niveau du rein (diminution de la production de ROS, augmentation de la prolifération endothéliale et de la production endothéliale de NO favorisant la vasodilatation, réduction de l'athérosclérose glomérulaire, réduction des marqueurs de l'inflammation, stimulation de la natriurèse tubulaire proximale, modulation de la voie de signalisation cAMP/PKA, inhibition du système rénine-angiotensine, augmentation du rétrocontrôle tubuloglomérulaire). Il existe également des effets indirects (amélioration du contrôle glycémique et de celui de la pression artérielle, perte de poids, augmentation de la sensibilité à l'insuline, diminution de la production de glucagon).

### Confirmation dans l'étude FLOW à visée spécifiquement rénale

Si ces données apparaissent favorables quant à l'effet des ARGLP-1 sur la fonction rénale, elles devaient néanmoins être confirmées par une étude interventionnelle où la fonction rénale serait le critère d'analyse principal. À ce titre, l'étude FLOW est une étude multicentrique, randomisée comparant le sémaglutide (1 mg en injection sous-cutanée hebdomadaire) à un placebo chez des sujets DT2 avec MRC. Le critère principal composite d'évaluation est l'apparition d'une insuffisance rénale terminale (DFGe persistant  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou initiation d'un traitement supplétif de l'insuffisance rénale) ou une réduction persistante de plus de 50% du DFGe initial, ou un décès consécutif à une cause rénale ou CV. Les résultats récemment publiés montrent une réduction de 24% de l'événement primaire rénal avec l'emploi du sémaglutide comparé au placebo, une réduction de 18% des événements CV et de 20% de mortalité toute cause, tout en réduisant la progression de l'insuffisance rénale (tableau 2). À noter qu'au moment de l'initiation de l'étude, comme les iSGLT2 et la finérenone ne faisaient pas encore partie des médications recommandées dans la prise en charge de la MRD, peu de patients bénéficiaient de ces traitements et l'intérêt d'une association thérapeutique n'a pas pu, de ce fait, être évaluée.<sup>9</sup>

Actuellement, la place des ARGLP-1 dans la prise en charge de la MRD se situe en deuxième ligne, en association avec la metformine et les iSGLT2 lorsque l'équilibre glycémique reste supérieur à l'objectif individualisé (ou encore en association à la metformine en cas de contre-indication ou d'intolérance aux iSGLT2), en privilégiant les ARGLP-1 ayant démontré un bénéfice CV. Cependant, les résultats de l'étude FLOW avec le sémaglutide pourraient faire évoluer ces recommandations dans un avenir proche.

### CONCLUSION

Si l'amélioration de la prise en charge des patients DT2 a réduit son incidence, la MRD reste la principale cause d'insuffisance rénale et aggrave significativement la morbi-mortalité des patients en souffrant. Sa prise en charge reste holistique, avec traitement de l'ensemble des facteurs de risque CV. Ces dernières années, de nouvelles molécules ont complété l'arsenal thérapeutique du traitement de la MRC chez le sujet DT2, avec des bénéfices CV et rénaux avérés. La publication des résultats de l'étude FLOW confirme un effet néphroprotecteur des ARGLP-1 (le sémaglutide dans cet essai), déjà suspecté dans l'analyse post hoc des études à visée

CV. Leur place dans la prise en charge de la MRC du DT2 pourrait être prochainement précisée et sans doute étendue.

**Conflit d'intérêts:** N. Paquot est coinvestigateur principal pour le CHU de Liège dans l'essai SURPASS-CVOT et déclare avoir reçu des honoraires comme orateur et/ou membre d'un conseil scientifique de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, NovoNordisk, Fresenius et Sanofi.

**ORCID ID:**

N. Paquot: <https://orcid.org/0000-0001-7923-2098>

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'utilisation des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine /sartans est recommandée en première ligne chez les patients avec diabète de type 2 et maladie rénale chronique avérée.
- Les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (ARGLP-1) sont recommandés chez les patients à très haut risque cardiovasculaire en première ligne car ils apportent une protection cardiovasculaire.
- Des données récentes indiquent que les ARGLP-1 confèrent également un effet néphroprotecteur et leur place dans la prise en charge de la maladie rénale diabétique pourrait être adaptée dans un avenir proche.

1 Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 30;1:15018. DOI:10.1038/nrdp.2015.18.

2 GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709–33. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30045-3.

3 Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):1987–95. DOI:10.2337/dc16-0614.

4 Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Feb;24(2):302–8. DOI:10.1681/ASN.2012070718.

5 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. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861–9.

6 Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2: focus sur le rein et la néphroprotection. *Rev Med Suisse*. 2021 Aug 25;17(747):1397–403. DOI:10.53738/revmed.2021.17.747.1397.

7 Philips JC, Radermecker RP. Gliflozines et finéronone: quelles perspectives pour leur association? *Rev Med Suisse*. 2023 Aug 23;19(838):1503–6. DOI:10.53738/revmed.2023.19.838.1503.

8 Scheen AJ, Paquot N. Traitement des patients diabétiques de type 2 à risque cardiorénal: ESC versus ADA-EASD. *Rev Med Suisse*. 2020 Aug 26;16(703):1478–82. DOI:10.53738/revmed.2020.16.703.1478.

9 \*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 May 24. DOI:10.1056/NEJMoa2403347.

10 King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): Clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Nov;48(5):643–8. DOI:10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x.

11 \*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5S):S1–127. DOI:10.1016/j.kint.2022.06.008.

12 \*\*Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101102. DOI:10.1016/j.molmet.2020.101102.

13 \*\*Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologica*. 2023 Oct;66(10):1832–45. DOI:10.1007/s00125-023-05988-3.

14 \*\*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). *Diabetologica*.

2022 Dec;65(12):1925–66. DOI:10.1007/s00125-022-05787-2.

15 Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *Drug Ther Bull*. 2016;54:101. DOI:10.1056/nejmoa1603827.

16 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):1834–44. DOI:10.1056/nejmoa1607141.

17 Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, et al. Effect of the glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):575–85. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055459.

18 Sattar N, Lee MM, 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):653–62. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00203-5.

19 Aviles Bueno B, Soler MJ, Perez-Belmonte L, et al. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk progression-real-world clinical practice. *Clin Kidney J*. 2022 Aug;15(8):1593–600. DOI:10.1093/ckj/sfac096.

20 Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Epteglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Sep 2;385(10):896–907. DOI:10.1056/nejmoa2108269.

21 Górriz JL, Romera I, Cobo A, O'Brien PD, Merino-Torres JF. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use in People Living with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Narrative Review of the Key Evidence With Practical Considerations. *Diabetes Ther*. 2022 Mar;13(3):389–421. DOI:10.1007/s13300-021-01198-5.

\* à lire

\*\* à lire absolument