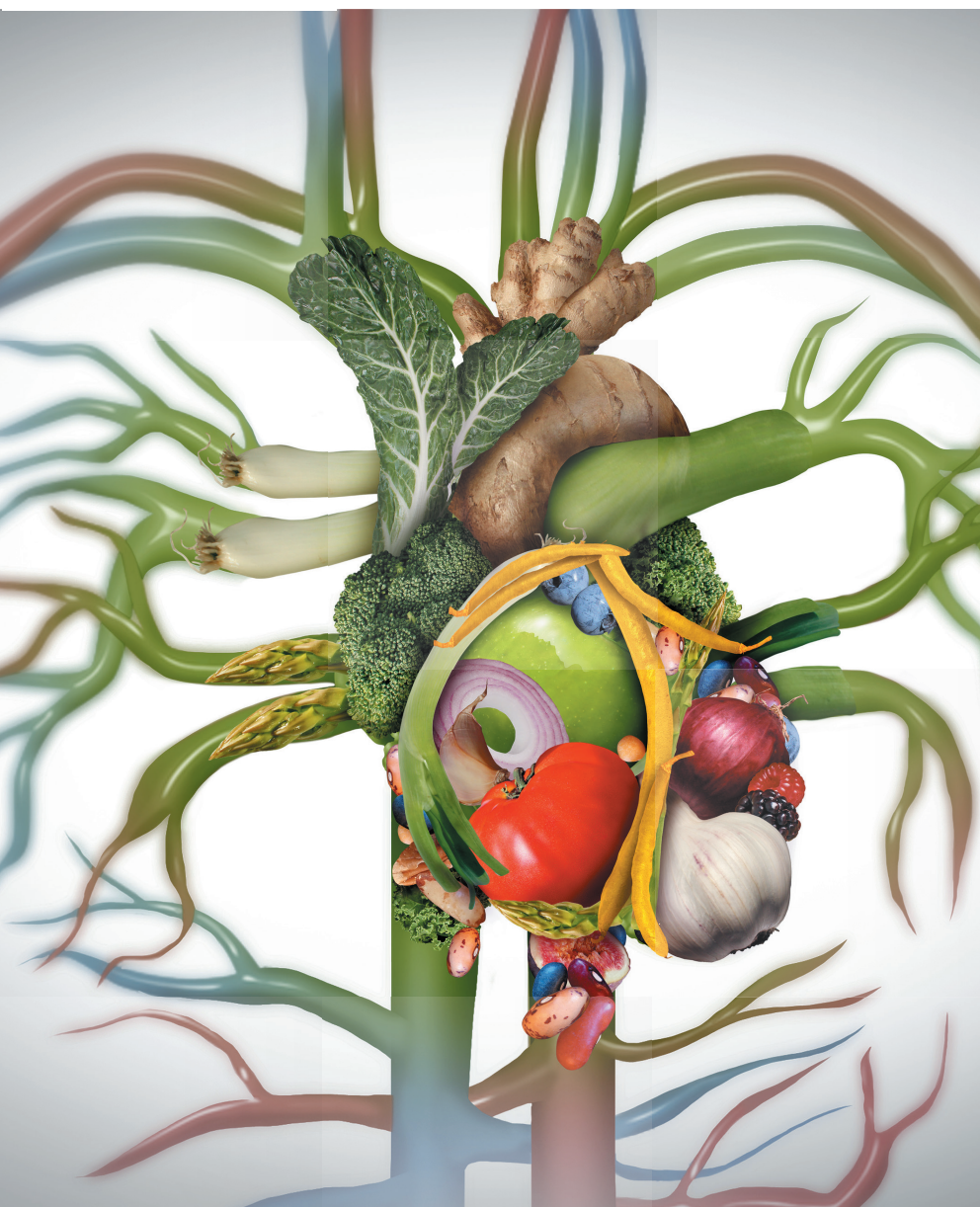


S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**



Manejo integral temprano en DM2

Coordinador:

Enrique Carretero Anibarro

Autores:

Flora López Simarro
Julio Sagredo Pérez
M. Carmen Gómez García
Luis Ávila Lachica
Domingo Orozco Beltrán



Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**

Coeditores de la revista:

Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité editorial:

Antonieta Vidal Tolosa
Juan Martínez Candela
Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité honorífico:

Sara Artola Menéndez
Josep Franch-Nadal
Francisco Javier García Soidán
Javier Díez Espino

Web redGDPS:

www.redgdps.org

Publicación patrocinada por Novo Nordisk. Novo Nordisk no ha participado en el desarrollo de la misma ni ha influido en modo alguno en su contenido.

ISSN: 2013-7923

© 2023: De los autores.

© de la edición 2023: Fundación redGDPS

© de la imagen de la portada: wildpixel - iStock

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail diabetespractica@redgdps.org.

SUMARIO

El paciente con diabetes mellitus tipo 2 y sus retos	3
Control integral temprano de la diabetes mellitus tipo 2	11
¿Qué nos han demostrado los arGLP-1 en el abordaje integral temprano?	16
La oportunidad que supone disponer de un arGLP-1 oral	25

El paciente con diabetes mellitus tipo 2 y sus retos

Flora López Simarro

Médica de familia del Centro de Atención Primaria Martorell, Barcelona

RESUMEN

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 conlleva unas implicaciones importantes para la persona afectada ya que a partir de ese momento tendrá que realizar modificaciones importantes en su estilo de vida y adaptar su quehacer diario a estos cambios, así como incorporar la toma de fármacos en su rutina diaria. Su relación con el sistema sanitario también será diferente, ya que se verá obligado a realizar múltiples contactos con el mismo, aunque, por otro lado, allí encontrará a los profesionales que le acompañarán y le darán apoyo a lo largo de su vida.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, barreras, adherencia, decisiones compartidas.

INTRODUCCIÓN

Desde que una persona es diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tras haberle realizado una o varias analíticas, su vida personal cambia por completo, así como su relación con el sistema sanitario (médico, personal de enfermería, farmacéutico, etc.).

En este artículo abordaremos cómo la persona con DM2 afronta cada etapa de esta y se adapta a los cambios necesarios para poder conseguir los objetivos que hoy nos indican las guías de práctica clínica (GPC): mejorar la calidad de vida, prevenir complicaciones y reducir la mortalidad debida a la diabetes¹.

En la reciente publicación del consenso de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD), vuelven a presentar un enfoque centrado en la persona para mejorar su participación en el autocuidado. En esta ocasión presentan a la persona rodeada de “recomendaciones o principios para la atención”, entre las que destacan: práctica efectiva y organización de la atención, evitar inercia clínica, determinantes sociales en salud, factores psicológicos, educación y soporte, importancia del lenguaje, decisiones compartidas, utilización de los recursos locales, etc. (Figura 1)

ACEPTAR EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES

Dar el diagnóstico de DM2 es un momento muy delicado en el que la comunicación médico-paciente es fundamental². Probablemente debamos dar la información de forma escalonada, si bien al final la persona debe conocer todas las implicaciones que supone el diagnóstico de esta patología.

La información se ha de dar adaptada al paciente, y para ello hay que tener en cuenta las características de la persona, el nivel cultural, el conocimiento de la enfermedad y las condiciones sociales y económicas.

Evitaremos ser catastrofistas y nos esforzaremos en no dar mensajes graves, si bien debería abordarse como si diéramos una “mala noticia”. La empatía juega un papel primordial a la hora de comunicar el diagnóstico.

Debemos valorar el entorno del paciente, desde el próximo a la persona como la familia, el apoyo social o vecinal, hasta el geográfico, ya que no es lo mismo vivir en un entorno rural con una dispersión de la población, que un centro urbano próximo a los centros sanitarios.

Figura 1. Abordaje holístico centrado en la persona con DM2.



Fuente: Davies *et al.*¹

A la hora de dar la información debemos tener en cuenta cuatro puntos²:

- *Comunicar el diagnóstico por primera vez*: entendiendo que cuando lo hacemos le estamos cambiando la vida a la persona. La noticia supone un impacto, ya que se acompaña de unas modificaciones en las condiciones vitales que venía realizando habitualmente, sobre todo en su estilo de vida.
- *La diabetes es una enfermedad crónica e incurable*: acompañará a la persona desde el momento del diagnóstico hasta el final de sus días, no pudiendo hacer nada para evitarla.
- *Es una enfermedad progresiva*: a pesar de la aparición de nuevos tratamientos farmacológicos, esfuerzos terapéuticos y modificaciones del estilo de vida, la enfermedad continuará avanzando, si bien podemos intervenir para enlentecer su progresión.
- *Aparición de complicaciones*: con una alta probabilidad, aparecerán complicaciones a pesar de un excelente control glucémico. Este punto es clave en la comunicación médico-paciente, ya que muchas personas pueden no entender

que una actitud correcta no sea capaz de evitar la aparición de complicaciones. Hemos de comunicar que los nuevos tratamientos pueden ayudar a evitar o retrasar las complicaciones.

Es fundamental hacer partícipe a la persona con DM2 de todas las decisiones que vayamos a tomar, proponiéndole siempre las posibilidades y alternativas de las que dispongamos.

Es clave indagar desde el principio todas las creencias y posibles miedos, intentando desmontar todos los errores y conceptos populares que pueden conllevar la existencia de resistencias en la persona con diabetes mellitus, sobre todo en el caso de los tratamientos inyectables.

ADHERENCIA A LOS ESTILOS DE VIDA Y FÁRMACOS

Tras dar el diagnóstico de DM2 habitualmente iniciamos, junto con enfermería y/o educadores en diabetes, la Educación

Terapéutica, que puede ser individual o grupal, y prescribirnos tratamientos farmacológicos.

Con frecuencia la persona con DM2 tiene otros factores de riesgo cardiovascular desde el diagnóstico (HTA, dislipemia, obesidad, tabaquismo), que han de ser abordados de forma conjunta por el médico de familia.

Ser adherente para la persona con DM2 no es fácil. Para Steiner la adherencia es un conjunto de comportamientos interactivos influidos por factores individuales, sociales y ambientales³, en el que el asesoramiento por un médico de familia en el que se confía debe complementarse con otras intervenciones como

la eliminación de barreras estructurales y organizativas de los sistemas sanitarios.

Existen diferentes errores a la hora de entender el concepto de adherencia. El primero es asumir que la adherencia es un solo comportamiento. El segundo es que las características sociodemográficas o clínicas pueden predecir si un individuo será adherente. El tercero es que los médicos pueden mejorar con éxito la adherencia por sí mismos³. Con frecuencia los médicos creemos que conocemos la adherencia de nuestros pacientes, pero cometemos equivocaciones importantes por lo que la adherencia debe ser medida de la forma más objetiva posible a nuestro alcance⁴.

Tabla 1. Programa anual de adherencia para un paciente con diabetes, HTA e hiperlipidemia bien controlada.

Comportamiento de adherencia	Frecuencia	Comportamientos por año, n
Dieta y ejercicio		
Dieta baja en sodio	365 d, 3 comidas/d	1095
Reducción de grasas saturadas	365 d, 3 comidas/d	1095
Cálculo de calorías ingeridas	365 d, 3 comidas/d	1095
Realizar 150' ejercicio moderado /semana	52 semanas, 3 a 4 sesiones /semanales	156 a 208
Retirada de fármacos en farmacia		
Solicitar farmacia 2 fármacos anti-HTA	12 desplazamientos farmacia/año	12
Solicitar farmacia 2 hipoglucemiantes	12 desplazamientos farmacia/año	12
Solicitar farmacia 1 hipolipemiente	12 desplazamientos farmacia/año	12
Toma de los fármacos		
Consumo 2 anti-HTA/día	365 d, 1-2 dosis/día	730 a 1460
Consumo 2 hipoglucemiantes	365 d, 1-2 dosis/día	730 a 1460
Consumo 1 hipolipemiente	365 d, 1 dosis/día	365
Actividades de autocontrol		
Autocontrol glucemia		Variable
Autocontrol del peso		Variable
Autocontrol PA		Variable
Asistencia a controles		
Consultas con enfermería	Cada 3 meses	4
Consultas médico AP	Cada 6 meses	2
Analíticas de control	Cada 6 meses	2
Retinografía	Cada 1-2 años	
Vacunación antigripal		1

Fuente: Modificado de Steiner³.

Recoger los fármacos para la DM2, la HTA y la dislipemia en la farmacia y tomarlos adecuadamente es una de las muchas tareas que las personas con DM2 deben hacer para manejar su patología. En la Tabla 1 se resumen los comportamientos necesarios que un paciente hipotético debe realizar para mantener la adherencia en el transcurso de un año³.

A pesar de esta complejidad, los profesionales sanitarios con frecuencia etiquetamos a una persona como “adherente” o “no adherente” sobre la base de nuestra impresión clínica o evaluando solamente uno de estos comportamientos. Existen múltiples condicionantes personales y ambientales que pueden hacer que el paciente acuda a las citas y controles (disponibilidad de transporte, interferencia con los horarios laborales, posibilidad de acompañamiento por un familiar, etc.) y estos son diferentes de los que influyen en la adquisición de los medicamentos (tener problemas económicos, dificultad u olvido de acudir a la farmacia a recoger los fármacos, etc.) o problemas para tomar los fármacos (olvidos o efectos adversos de los mismos). Por otro lado, en pacientes con múltiples fármacos, la “toma de la medicación” no puede abordarse como un solo comportamiento, porque con frecuencia los pacientes toman los fármacos de manera selectiva, en función de los efectos secundarios o creencias sobre los mismos³. Además, la adherencia no es un comportamiento estable, ya que los pacientes pueden dejar de ser adherentes en situaciones vitales complicadas y, por otro lado, pacientes no adherentes pueden empezar a tomar sus fármacos correctamente cuando toman conciencia de enfermedad o cuando aparecen complicaciones.

A la hora de abordar la falta de adherencia de nuestros pacientes, debemos indagar en qué comportamiento se presentan las dificultades. Por ejemplo, en nuestro entorno el paciente tiene que ir varias veces al mes a recoger los fármacos a la farmacia, siendo este un factor fundamental para la falta de adherencia, habiéndose demostrado que la sincronización en la retirada de los fármacos puede facilitar la misma⁵.

Dado que la falta de adherencia es un problema multidimensional, abordar un solo componente o barrera puede no ser eficaz. En cambio, cuando se abordan múltiples componentes los resultados pueden ser mejores. En un estudio en el que se abordó una intervención con múltiples componentes (mensajes de texto, pastilleros e informes enviados por correo) comparándolo con la atención habitual, la adherencia mejoró un 4,7 % y los participantes del grupo de intervención tenían significativamente menos probabilidades de acudir a urgencias⁶.

Cuando los pacientes son preguntados por las barreras que tienen para ser adherentes, las más frecuentes fueron: el coste de los

medicamentos (76 %), la creencia de que los medicamentos son perjudiciales (58 %) y la falta de información sobre los medicamentos (53%)⁷ (Figura 2).

Los determinantes de la adherencia se clasifican clásicamente según su origen en tres pilares, relacionados con el paciente, con el profesional que presta la asistencia y con el sistema sanitario. En una revisión de estudios cualitativos sobre las circunstancias de la vida que pueden influir en la adherencia desde la perspectiva del paciente y de los profesionales, se encontraron diferentes barreras (Tabla 2)⁸.

SEGUIMIENTO CLÍNICO DE LA PERSONA CON DM2

En el seguimiento de la persona con DM2 nos vamos a encontrar con la aparición de posibles complicaciones, ya sean agudas o crónicas, que ocasionan modificaciones en la relación del paciente y el equipo profesional que le atiende, creando en muchos casos dudas, temores y miedos que le pueden hacer retroceder en el proceso².

El lenguaje importa

La negociación con el paciente es importante, debiendo plantearnos siempre de forma obligatoria la toma de decisiones compartidas y haciéndole cómplice de las decisiones tomadas para su mayor implicación y motivación⁹.

El lenguaje en el cuidado de la diabetes mellitus debe ser neutral, libre de estigma y basado en hechos, reforzando los puntos fuertes (centrarse en lo que funciona), respetuoso e inclusivo, fomentando la colaboración y centrado en la persona. Las personas que viven con diabetes no deben ser referidas como “diabéticos” ni descritas como “incumplidoras” ni culparlas por tener esta condición¹.

En el Consenso de la Canadian Diabetes Association, se hacen unas recomendaciones para dirigirnos a las personas con diabetes mellitus. En la Tabla 3 se presentan los términos a evitar y las expresiones recomendadas¹⁰.

Enfoque individualizado y personalizado

La atención debe estar centrada en la persona, abordando la multimorbilidad y siendo respetuosa y sensible a las preferencias y barreras individuales.

Tabla 2. Barreras para la adherencia desde la perspectiva del paciente.

Barreras del paciente
Falta de conocimiento sobre la enfermedad, sus complicaciones y tratamiento
Olvidos para tomar los fármacos debido a su apretada agenda
Concepto erróneo sobre los medicamentos, especialmente sobre los efectos secundarios
Preferencia por medicinas alternativas
Dificultad para adherirse a los medicamentos en pacientes consumidores de tabaco o alcohol
Aparición de efectos secundarios de los fármacos
Situaciones de estrés por problemas personales o laborales
Estigmatización al compartir el diagnóstico a familiares/amigos
Barreras del profesional
Falta de apoyo familiar y social
Falta de comunicación del riesgo de no ser adherentes por parte del médico a paciente y familia
Actitud del médico: falta de respeto, empatía, comunicación y atención hacia los pacientes
Barreras del sistema sanitario
Asequibilidad: pérdida de trabajo por horarios incompatibles, o coste de los desplazamientos, lo que puede hacer acudir a sistemas privados
Accesibilidad: distancia al centro y tiempo de espera
Sobrecarga de los centros de Atención Primaria

Fuente: Krishnamoorthy *et al.*⁸

Tabla 3. Lenguaje que evitar y expresiones recomendadas.

Evitar	Expresiones recomendadas
Centrar las visitas en los resultados de HbA1c	Centrarse en la HbA1c puede provocar sentimientos de fracaso. Use la HbA1c como una oportunidad para preguntar sobre los éxitos y las dificultades y ofrezca sugerencias/apoyo
Diabético, paciente, enfermo	Persona que vive con diabetes, que tiene diabetes
Enfermedad	Condición
Sobrepeso, obeso	Persona con sobrepeso/obesidad
Cumplimiento/no cumplimiento. Adherencia/no adherencia	Términos colaborativos para el establecimiento de objetivos y la toma de decisiones
Prevenir, prevención	Reduciendo el riesgo de...
Análisis de sangre	Monitorización, automonitorización, control
Debería, no debería, no puede, debe, no debe, tiene que	Aquí hay algunas opciones..., podrías probar..., podrías considerar..., otras opciones a considerar...
Control	Gestionar, autogestionar, discutir cómo la diabetes afecta a la vida del individuo
Mal controlado, mal control, buen control, bien controlado	Niveles de glucosa que son: estables, dentro del rango objetivo
Fallo, fallando	No ha podido, ha faltado capacidad o apoyo para...

Fuente: Adaptada de Banasiak *et al.*¹⁰

La toma de decisiones compartidas es esencial para contextualizar la evidencia sobre los beneficios, la seguridad y los riesgos, facilitando ayudas que muestren el beneficio-riesgo de las diferentes opciones terapéuticas. Se deben dar, por ejemplo, indicaciones convincentes para la recomendación de utilización de los iSGLT-2 y los arGLP-1 en personas con enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal o con alto riesgo de presentarlas¹.

También deben evaluarse los determinantes sociales de la salud, a menudo fuera del control directo de la persona y que tienen un gran impacto en los resultados clínicos. Se han identificado cinco determinantes sociales de la salud: estatus socioeconómico (educación, ingresos y ocupación), condiciones de vida y de trabajo, ámbitos multisectoriales (vivienda, educación), contexto sociocultural (valores culturales compartidos, prácticas y experiencias) y contexto sociopolítico (normas sociales y políticas que son la causa principal de las ideologías y políticas que subyacen a las disparidades en salud)¹¹.

Objetivos de control glucémico

Los objetivos de control glucémico deben ser fijados según las GPC teniendo en cuenta los recursos y los apoyos con los que cuenta cada paciente para llevar a cabo el tratamiento (motivación, adherencia, capacidad para el autocuidado)¹².

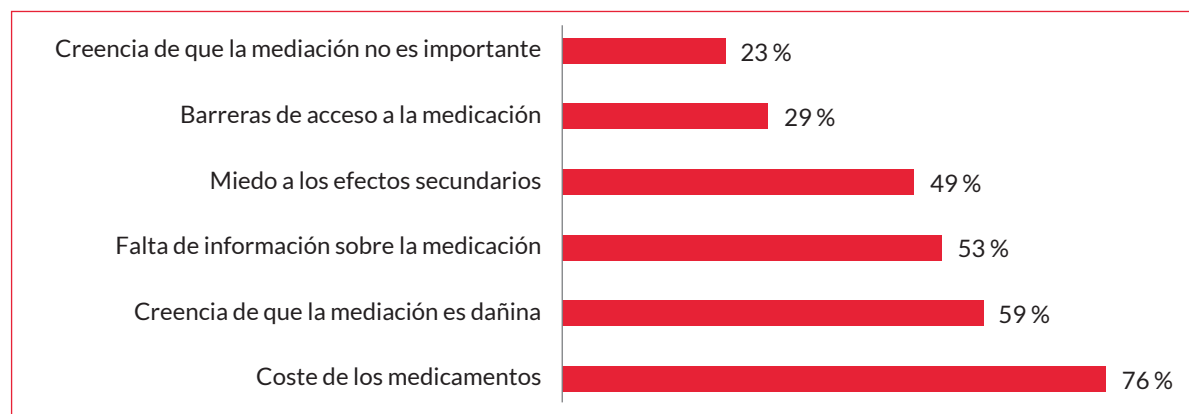
Un estudio analizó las diferencias en las barreras percibidas por médicos y por pacientes para lograr el control glucémico, encontrando diferencias importantes. Para los médicos, las principales barreras fueron: la terapia dietética no se hizo

correctamente (86,6%), tampoco el ejercicio (75,2%) y que los pacientes carecían de suficiente formación (47,8%); en cambio, para los pacientes, las principales barreras fueron: la dificultad de cumplir completamente con la dieta (65,2%), realizar ejercicio (54,5%) y del control glucémico por la influencia de complicaciones u otras enfermedades crónicas (16,5%) (Figura 3). Además, las barreras variaban en función de la presencia de complicaciones microvasculares (dificultades para realizar ejercicio, control difícil por las complicaciones u otras enfermedades crónicas y miedo a las hipoglucemias) o macrovasculares (menor preocupación por la diabetes y el difícil control por las complicaciones u otras enfermedades crónicas)¹³.

La complicidad y la colaboración del personal de enfermería son fundamentales para el buen devenir del desarrollo de la propia enfermedad y de la persona con diabetes, siendo necesarias en todas las etapas, desde el diagnóstico, la formación en terapia nutricional, el inicio de insulinas, los tratamientos coadyuvantes, complicaciones, exploraciones complementarias, etc. Su implicación es obligatoria y necesaria para el buen desarrollo de las actividades, tanto formativas como de control y evaluación de las complicaciones de las personas con diabetes mellitus².

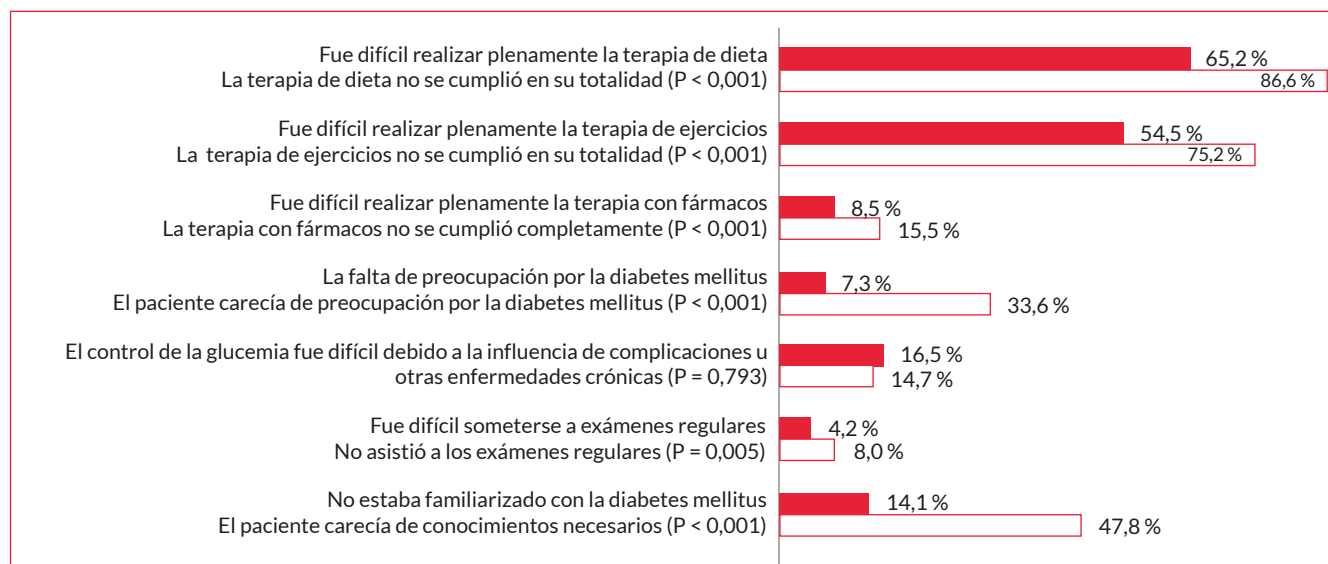
La utilización del paciente experto ha supuesto una modalidad formativa para las personas con diabetes mellitus, existiendo numerosas experiencias en la bibliografía que así lo ratifican, demostrándose una mayor complicidad y permeabilidad al aprendizaje de conceptos desde la experiencia de otros pacientes con la misma enfermedad. Aun reconociendo que no es sencillo encontrar a la persona adecuada que esté dispuesta a colaborar, en los casos que podamos explorar esta posibilidad es deseable su desarrollo².

Figura 2. Barreras para ser adherentes a los fármacos hipoglucemiantes.



Fuente: Modificada de Mayberry *et al.*⁷

Figura 3. Diferencias en las barreras percibidas por pacientes y médicos (las barras rojas corresponden al médico y las blancas, a los pacientes).



Fuente: Modificada de Suzuki *et al.*¹³

Como conclusión, los profesionales sanitarios hemos de tener en cuenta el punto de vista y las vivencias de la persona con diabetes mellitus, que con frecuencia es muy distinta de la

nuestra. Para muchas personas “la vida es amarga y dulce”¹⁴ y como médicos debemos ser capaces de hacerles el recorrido lo más fácil posible.

BIBLIOGRAFÍA

- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, 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 Sep 24:1-42.
- Ruiz Peña M, Andrés Vera J, Marín Dueñas D. Juan, usted tiene diabetes. En: Ruiz Peña M, López Simarro F, coordinadores. Cuadernos prácticos en diabetes mellitus tipo 2. Madrid. Cuquerella Medical Communications. 2022.
- Steiner JF. Rethinking adherence. *Ann Intern Med*. 2012 Oct 16;157(8):580-5.
- Meddings J, Kerr EA, Heisler M, Hofer TP. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss. *BMC Health Serv Res*. 2012 Aug 21;12:270.
- Krumme AA, Isaman DL, Stolpe SF, Dougherty S, Choudhry NK. Prevalence, effectiveness, and characteristics of pharmacy-based medication synchronization programs. *Am J Manag Care*. 2016 Mar;22(3):179-86.
- Choudhry NK, Isaac T, Lauffenburger JC, Gopalakrishnan C, Lee M, Vachon A, et al. Effect of a Remotely Delivered Tailored Multicomponent Approach to Enhance Medication Taking for Patients With Hyperlipidemia, Hypertension, and Diabetes: The STIC2IT Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018 Sep 1;178(9):1182-1189.
- Mayberry LS, Mulvaney SA, Johnson KB, Osborn CY. The Messaging for Diabetes Intervention Reduced Barriers to Medication Adherence Among Low-Income, Diverse Adults With Type 2. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Jan;11(1):92-99.
- Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Rehman T, Thulasingam M. Patient and provider's perspective on barriers and facilitators for medication adherence among adult patients with cardiovascular diseases and diabetes mellitus in India: a qualitative evidence synthesis. *BMJ Open*. 2022 Mar 24;12(3):e055226.
- Costa-Alcaraz AM, Siurana-Aparisi JC, Almendro-Padilla C, García-Vicente S, Ordoñas-Casaurrán R. Reconocimiento recíproco y toma de decisiones compartida con el paciente. *Rev Clin Esp*. 2011;211(11):581-6.
- Banasiak K, Cleary D, Bajurny V, Barbieri P, Nagpal S, Sorensen M, Tabiou N, Witteman H, Senior P. Language Matters - A Diabetes Canada Consensus Statement. *Can J Diabetes*. 2020 Jul;44(5):370-373.
- Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, Chin MH, Gary-Webb TL, Navas-Acien A, Thornton PL, Haire-Joshu D. Social Determinants of Health and Diabetes: A Scientific Review. *Diabetes Care*. 2020 Nov 2;44(1):258-79.

12. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S83-S96.
13. Suzuki T, Takei R, Inoguchi T, Sonoda N, Sasaki S, Kaise T, Takayanagi R. Clinical significance of barriers to blood glucose control in type 2 diabetes patients with insufficient glycemic control. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Jun 25;9:837-45.
14. Pitchalard K, Wimolphan P, Singkhon O, Griffin Agazio JB, Moonpanane K. "Life is Bitter and Sweet": The Lived Experience of Ethnic Minority Elders with Type 2 Diabetes Mellitus in Rural, Thailand. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*. 2022 Aug;16(3):155-161.

Control integral temprano de la diabetes mellitus tipo 2

Julio Sagredo Pérez

Médico de familia del Centro de Salud Parque Europa, Pinto, Madrid

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad grave y progresiva que precisa un tratamiento complejo para evitar las complicaciones y el deterioro de la calidad de vida de las personas que la padecen.

La intervención mediante un tratamiento intensivo, integral y desde el momento del diagnóstico previene el “efecto legado” o la “memoria metabólica” y sus consecuencias a largo plazo.

Los profesionales sanitarios que atienden al paciente en el momento del diagnóstico debemos transmitir a la persona con diabetes unos objetivos concretos de control y consensuar las distintas estrategias terapéuticas para alcanzar estos objetivos lo más pronto posible.

Palabras clave: complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2, comorbilidad de la diabetes mellitus tipo 2, intervención temprana en la diabetes mellitus tipo 2, efecto legado en la diabetes mellitus tipo 2, memoria metabólica en la diabetes mellitus tipo 2.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad que afecta al 13,8% de los españoles mayores de 18 años¹. Las personas con diabetes mellitus precisan un tratamiento con importantes cambios de conducta y casi siempre, fármacos.

El objetivo final del tratamiento es preservar la calidad de vida y evitar las complicaciones. Para conseguirlo es necesario realizar una atención integral y estructurada que, además, debe ser lo más precoz posible para alcanzar mayores beneficios.

Para justificar la importancia del control precoz e integral, valoraremos aspectos relacionados con los primeros momentos, tras el diagnóstico de la DM2.

COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

Las complicaciones que pueden aparecer en las personas con DM2 se agrupan en:

- **Complicaciones macrovasculares:** relacionadas con la arteriosclerosis y que son fundamentalmente la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica.
- **Complicaciones microvasculares:** enfermedad renal diabética, la retinopatía diabética, la neuropatía diabética y la isquemia de extremidades inferiores².

En la práctica, la DM2 se considera la primera causa de muerte por enfermedades cardiovasculares: aproximadamente el 10% de las muertes por esta causa tienen su origen en la diabetes y el 60% de los fallecimientos en personas con diabetes mellitus se deben a una causa cardiovascular³.

Respecto a las complicaciones microvasculares, en los países occidentales, la DM2 es la causa principal de ceguera, tratamiento renal sustitutivo (diálisis) y amputación no traumática.

Algunas de estas complicaciones pueden estar presentes en el momento del diagnóstico de la enfermedad y en otras ocasiones

se desarrollan precozmente. La valoración y el estudio debe hacerse desde el momento del diagnóstico y durante toda la evolución. El tratamiento individualizado, precoz, multifactorial e intensivo de la diabetes mellitus es clave para retrasar la aparición de complicaciones y, si estuvieran presentes, minimizar sus consecuencias.

Siguiendo las directrices de la ADA⁴, para controlar la diabetes y la aparición de complicaciones “debemos abordar el control del exceso de glucemia, el control de la obesidad y de las comorbilidades que coexisten con la DM”: todo ello puede presentarse en un esquema en el que en la base están la educación terapéutica y las modificaciones en el estilo de vida y, a continuación, cuatro pilares: el control de la glucosa, el control de la presión arterial, el control de los lípidos y el uso de medicamentos para reducir la glucosa que han demostrado tener beneficios para el corazón o los riñones.

TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA PRECOZ. REMISIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

El tratamiento para evitar la hiperglucemia se basa en la promoción de un estilo de vida saludable mediante la dieta, una actividad física adecuada y un tratamiento farmacológico individualizado.

La hiperglucemia mantenida produce una glicación de proteínas dando lugar a productos finales de glicación avanzada (AGEs). Estos productos son capaces de acelerar la aterosclerosis⁵.

Un ejemplo de producto de glicación es la hemoglobina glicosilada (HbA1c) que es utilizado para estimar el control glucémico en los últimos 3 meses. Si la glucemia se reduce, se produce una reducción de los AGEs y, en consecuencia, de la HbA1c, tendremos un mejor control glucémico y una disminución de las complicaciones.

El objetivo de control general de HbA1c < 7 % debe individualizarse para cada persona con diabetes mellitus. Es necesario valorar sus necesidades y las características de su enfermedad. Los objetivos de control deben decidirse de acuerdo con la persona con diabetes mellitus, teniendo en cuenta sus preferencias, necesidades y valores⁴.

Cuando el diagnóstico es reciente, no existen comorbilidades y se tiene una larga esperanza de vida, se benefician de objetivos glucémicos más ambiciosos con cifras de HbA1c más bajas (<7 %), suponiendo que se puedan lograr de manera segura y sin hipoglucemias.

Si se consigue alcanzar y mantener el objetivo de control glucémico, se reduce el riesgo de **complicaciones microvasculares** y, en caso de estar presentes, su curso es más leve. En este caso la intervención temprana e intensiva es esencial y por ello es imprescindible evitar la inercia terapéutica⁶.

En las **complicaciones macrovasculares** el efecto del control de la glucosa es menos claro, sin embargo, cabe recordar que la hiperglucemia mantenida provoca la aparición de AGEs y su presencia contribuye al desarrollo de la arterioesclerosis, que es la base de las complicaciones macrovasculares. Según un reciente estudio realizado en Japón, entre los adultos mayores con DM2, aquellos con mal control glucémico tenían mayor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con aquellos con mejor control glucémico. Sin embargo, el control estricto de la glucemia, con HbA1c <7,2 %, no tuvo efecto sobre el riesgo cardiovascular en estos pacientes⁷.

Aquellas personas con diabetes mellitus cuyas características nos permiten alcanzar cifras de control más estricto pueden conseguir la remisión de su diabetes.

La **remisión de la diabetes** se define como una HbA1c < 6,5 % sostenida durante al menos 3 meses después de haber suspendido los fármacos del tratamiento de la DM. Si se ha realizado tratamiento quirúrgico, al menos 3 meses después de la cirugía y 3 meses después del cese del tratamiento farmacológico⁸.

El factor más importante para conseguir la remisión de la diabetes mellitus es la intervención precoz, de forma que se puede conseguir más fácilmente cuando el tiempo de evolución tras el diagnóstico es más corto.

BENEFICIOS DEL CONTROL GLUCÉMICO

Numerosos estudios avalan los beneficios del control glucémico precoz para evitar y retrasar las complicaciones de la diabetes mellitus.

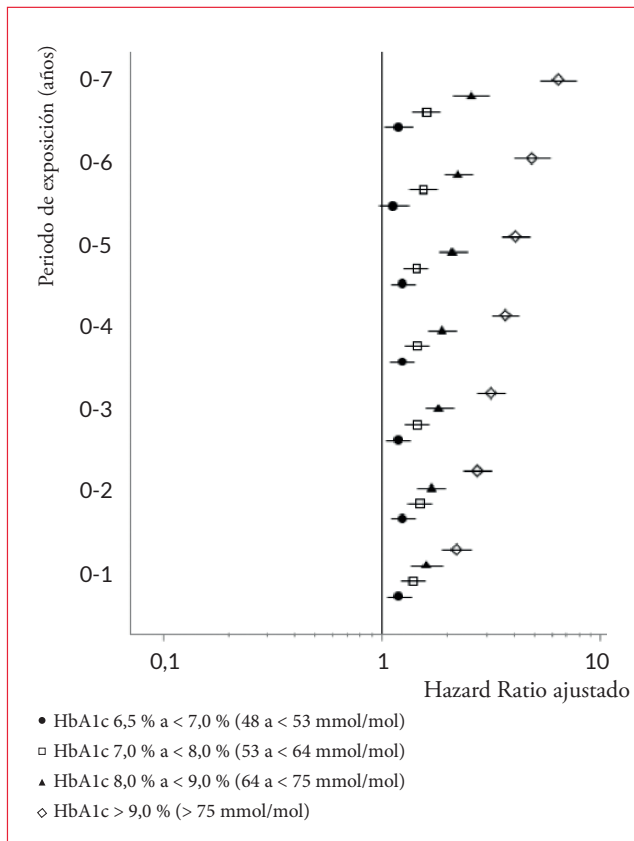
Los grandes ensayos controlados aleatorios, en los que un grupo de intervención recibe terapia intensiva para reducir la glucosa y el grupo control recibe tratamiento habitual, mostraron una reducción en las complicaciones en el grupo de tratamiento intensivo.

En DM2 destaca el **estudio UKPDS** realizado en personas recién diagnosticadas⁹. Tras 10 años del estudio inicial se compararon las complicaciones observadas en los pacientes asignados a control intensivo y en los pacientes con tratamiento

convencional, teniendo en cuenta que después del primer año de seguimiento desapareció la diferencia en HbA1c entre los dos grupos. Se concluye que una media de HbA1c del 7,0 % frente al 7,9 % en las etapas iniciales de la DM2 produce una reducción continua del riesgo microvascular y reducciones del riesgo de infarto de miocardio y muerte por cualquier causa **durante los 10 años de seguimiento posterior**¹⁰.

Este hecho se conoce como “efecto legado” y como se concluye en el estudio *The Diabetes & Aging Study* en las personas con diabetes recién diagnosticada a los que se les hace un seguimiento durante 10 años, los niveles de HbA1c $\geq 6,5$ % durante el primer año tras el diagnóstico, se asociaron con peores resultados en complicaciones de la diabetes y mortalidad¹¹.

Figura 1. Gráfico de eventos microvasculares.



Fuente: Laiteerapong *et al.*¹¹

Los estudios **Origin** en personas con diabetes mellitus y **DPPOS** en prediabetes avalan que alcanzar la normoglucemia precozmente reduce significativamente las complicaciones cardiovasculares en un seguimiento de 5 y 10 años, respectivamente^{12,13}.

En esta misma línea de valoración de los beneficios del control precoz de la glucemia, el estudio ADVANCE indica que el control intensivo de la glucemia alcanzando una HbA1c de 6,5 % provocó una reducción relativa del 10 % de los principales acontecimientos macro y microvasculares, principalmente como consecuencia de una reducción relativa del 21 % de la nefropatía¹⁴.

Las conclusiones de estos estudios confirman que el control precoz de la glucemia en la diabetes, valorado como un nivel bajo de HbA1c, se asocia a una menor incidencia de complicaciones, y se ha atribuido a un “efecto legado” o “memoria metabólica” del control glucémico previo.

TRATAMIENTO DEL EXCESO DE PESO EN DM2

La mayoría de las personas con diabetes mellitus asocian obesidad, es decir, exceso de grasa corporal. Esta grasa corporal se comporta con un “órgano endocrino” y genera un estado hiperinflamatorio que se relaciona con la resistencia a la insulina y la DM2¹⁵.

Por otra parte, el exceso de grasa corporal provoca acumulación de grasa en el hígado (esteatosis hepática) y también depósito de grasa en otros lugares, incluido el páncreas, lo que provoca una disminución de la función de la célula β . La función de la célula β se puede recuperar si se reduce el depósito de grasa al perder peso. Esta situación contribuye al control e incluso a la remisión de la diabetes mellitus¹⁶.

La pérdida de peso es uno de los principales objetivos en el tratamiento de muchos pacientes con DM2. Fundamentalmente en aquellos con obesidad central, perímetro de la cintura más aumentado, hipertensión, hipertigliceridemia, hígado graso no alcohólico e hiperinsulinemia.

La recomendación de pérdidas de entre el 5 y 10 % del peso aseguran una mejora del control metabólico y es la recomendación habitual. Sin embargo, pérdidas del 15 % o superiores pueden conseguir una remisión de la diabetes¹⁷.

En el ensayo clínico abierto DIRECT, personas diagnosticadas de DM2 fueron aleatorizadas a un grupo de intervención dietética intensiva, retirando los medicamentos antidiabéticos, o a tratamiento habitual. Se demostró que una pérdida de peso media de 10 kg en el grupo de intervención, se asociaba a una remisión de la diabetes mellitus en casi la mitad de los participantes a los 12 meses, además el grupo de intervención mostró una importante mejora en las escalas de calidad de vida.

Un estudio posterior demostró que a los 24 meses se mantiene la remisión para más de un tercio de las personas con DM2. Esta remisión mantenida se vinculó con la magnitud de la pérdida de peso^{18,19}.

Cuando la pérdida de peso se consigue mediante la **cirugía metabólica**, en personas con DM2 y obesidad mórbida, se ha visto una remisión de la DM2 hasta en el 45 % de los casos, en función del tipo de cirugía. En un estudio a largo plazo, se encontró que el 30 % de los sujetos sometidos a cirugía bariátrica permanecían en remisión 15 años después^{20,21}.

La reducción de peso es un objetivo para las personas con diabetes mellitus porque disminuye la HbA1c y las complicaciones secundarias a la DM2, reduce las complicaciones relacionadas con la obesidad, incluidas las cardiovasculares, y mejora la calidad de vida de las personas con obesidad.

EVALUACIÓN DEL RESTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica incluye la enfermedad cardíaca coronaria, la enfermedad cerebrovascular o la enfermedad arterial periférica. La insuficiencia cardíaca es otra causa importante de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y de la insuficiencia cardíaca, en el momento del diagnóstico debemos valorar la presencia de enfermedad cardiovascular y **evaluar los factores de riesgo cardiovascular**. Estas acciones deben repetirse sistemáticamente durante toda la evolución de la enfermedad⁴.

Estos factores de riesgo incluyen:

- Hipertensión.
- Dislipemia.
- Tabaquismo.
- Antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura.
- Enfermedad renal crónica y presencia de albuminuria.

La **hipertensión** (presión arterial $\geq 140/90$ mmHg), es común entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2. La hipertensión es un factor de riesgo importante tanto para enfermedad cardiovascular aterosclerótica como para complicaciones microvasculares. Además, está demostrado que la terapia antihipertensiva reduce los eventos cardiovasculares, la insuficiencia cardíaca y las complicaciones microvasculares.

El tratamiento de la hipertensión está siempre justificado, sin embargo las cifras que constituyen el objetivo de tratamiento son motivo de controversia en las distintas guías de práctica clínica, por los efectos indeseados que pudiera tener un control excesivo de la presión arterial²².

El abordaje de la **dislipemia** de la persona con DM2 debe hacerse en el contexto de la evaluación del riesgo cardiovascular global que en este caso será siempre alto o muy alto. Ante el diagnóstico de dislipemia es fundamental la intervención en el estilo de vida, incluida la pérdida de peso, el aumento de la actividad física, la dieta y, con mucha frecuencia, el tratamiento farmacológico.

El objetivo principal para el tratamiento de la dislipemia en la diabetes mellitus es el control de las cifras de c-LDL, con objetivos más estrictos en función de la edad, la presencia de enfermedad cardiovascular previa o el riesgo cardiovascular de cada caso²³.

Respecto al **tabaquismo** la recomendación universal es la abstinencia. El consumo de tabaco incrementa el riesgo de padecer DM2.

En las personas diagnosticadas de DM, el tabaquismo aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y, al dejar de fumar, se han observado mejoras en la glucemia y, especialmente, en la albuminuria²⁴.

CONTROL INTEGRAL TEMPRANO

En el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2, se debe realizar una evaluación médica exhaustiva para conocer la situación del paciente, detectar la presencia de complicaciones micro y macrovasculares así como posibles comorbilidades.

Teniendo en cuenta todos los aspectos revisados, la valoración integrada estructurada y precoz junto con las medidas terapéuticas oportunas han demostrado aportar grandes beneficios a corto y largo plazo en la evolución de la diabetes mellitus y sus complicaciones.

Pese a lo expuesto en esta revisión, son necesarios más estudios en Atención Primaria de Salud, ámbito en el que suele producirse el diagnóstico de la diabetes.

Sería muy importante ampliar el conocimiento sobre si el riesgo de desarrollo de eventos adversos es mayor en los sujetos con cifras más elevadas de HbA1c en el primer año del diagnóstico, encontrando las cifras de control necesarias para prevenir la aparición de cada uno de estos eventos. De igual manera, debemos conocer más sobre la pérdida de peso y los beneficios que comporta a corto y largo plazo para la persona diagnosticada de diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):88-93.
2. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes* 1 April 2008;26(2):77-82.
3. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010 Jun 26;375(9733):2215-22.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2022 *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S1-S258.
5. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*. 2002 Apr 8;1:1.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
7. Yokote K, Suzuki R, Gouda M, et al. Association between glycemic control and cardiovascular events in older Japanese adults with diabetes mellitus: An analysis of the Japanese medical administrative database. *J Diabetes Investig*. 2021 Nov;12(11):2036-2045.
8. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2021 Nov;64(11):2359-2366.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470. Epub 2008 Sep 10. PMID: 18784090.
11. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):416-426.
12. Esposito K, Giugliano D. Comment on: the ORIGIN Trial Investigators. Characteristics associated with maintenance of mean A1C<6.5% in people with dysglycemia in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2013;36:2915-2922.
13. Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Regression from prediabetes to normal glucose regulation is associated with reduction in cardiovascular risk: results from the Diabetes Prevention Program outcomes study. *Diabetes Care*. 2014 Sep;37(9):2622-31.
14. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
15. Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, et al. Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Compr Physiol*. 2018 Dec 13;9(1):1-58.
16. Taylor R, Ramachandran A, Yancy WS Jr, Forouhi NG. Nutritional basis of type 2 diabetes remission. *BMJ*. 2021 Jul 7;374:n1449.
17. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet*. 2022 Jan 22;399(10322):394-405.
18. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 541-51.
19. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 May;7(5):344-355.
20. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss at 5 Years Among Patients With Morbid Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jan 16;319(3):241-254.
21. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. 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.
22. Basu S, Sussman JB, Rigdon J, et al. Benefit and harm of intensive blood pressure treatment: Derivation and validation of risk models using data from the SPRINT and ACCORD trials. *PLoS Med*. 2017 Oct 17;14(10):e1002410.
23. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S144-S174. doi: 10.2337/dc22-S010.
24. Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism*. 2011 Oct;60(10):1456-64.

¿Qué nos han demostrado los arGLP-1 en el abordaje integral temprano?

M. Carmen Gómez García

Médica de familia, Centro de Salud Veléz Málaga, Málaga

Luis Ávila Lachica

Médico de familia, Centro de Salud Almachar, Málaga

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con un marcado incremento de la morbimortalidad cardiovascular, con la progresión a enfermedad renal terminal y muerte prematura, pero el tratamiento precoz de la diabetes y del resto de los factores de riesgo cardiovascular, mejoran el pronóstico de estos pacientes.

Hasta la fecha, la reducción del riesgo cardiovascular y renal en esta población se ha basado en el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y en el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han demostrado protección cardiorrenal, pero su eficacia antihiper glucemiante es limitada en la enfermedad renal diabética moderada/severa. Los agonistas del receptor de GLP-1 han demostrado un potente efecto antihiper glucemiante independiente del filtrado glomerular, protección cardiovascular y renal, reducción en el peso en pacientes con sobrepeso/obesidad y, además, bajo riesgo de hipoglucemia.

Los efectos beneficiosos de una intervención precoz sobre la glucemia persisten, a pesar de que sus controles se igualen con el paso del tiempo, y las guías de prevención basadas en datos de los ensayos clínicos y metaanálisis recomiendan que el tratamiento de la DM2 debe incluir agentes hipoglucemiantes con beneficio cardiovascular y renal comprobado, como son los análogos de los GLP-1.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, agonistas del receptor GLP-1, tratamiento precoz.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) afecta al 13,8% de la población española¹. Actualmente es una de las 10 primeras causas de muerte en el mundo, siendo la enfermedad cardiovascular (ECV) la principal causa de muerte en estos pacientes. Los resultados de una revisión global que evaluó 57 artículos de todo el mundo mostraron que la ECV fue responsable del 50,3% (IC del 95%: 37,0-63,7%) de todas las muertes en pacientes con DM2². A nivel mundial, el 32,2% de estos pacientes tuvo alguna forma de ECV entre 2007 y 2017². Más recientemente, el estudio CAPTURE estimó que la prevalencia de la ECV establecida en casi 10.000 adultos con DM2 en 13 países, era del 34,8% (IC del 95%: 32,7-36,8%)³.

Además de afectar a personas mayores, esta enfermedad sigue afectando en gran medida a los pacientes menores de 60 años, lo que supone un importante impacto económico. En 2019, los costes sanitarios de la DM2 alcanzaron los 760.000 millones de dólares en el mundo⁴.

A pesar de los avances en la calidad de la atención y el número de opciones terapéuticas disponibles, se calcula que solo alrededor del 50% de las personas con DM2 en EE.UU. alcanzan niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) inferiores al 7,0%⁵, objetivo generalmente recomendado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA)⁶. Entre los muchos factores que pueden contribuir a ello, un elemento clave es el retraso en

la intensificación del tratamiento para alcanzar los objetivos glucémicos⁷, especialmente en el caso de los que requieren la iniciación de tratamientos inyectables⁸.

Desde la aprobación en 2005 del primer análogo del receptor GLP-1 (arGLP-1): la exenatida, esta clase de fármacos ha acumulado una gran cantidad de pruebas procedentes de ensayos clínicos y estudios en el mundo real que demuestran su eficacia para lograr, tanto el control glucémico como la pérdida de peso, en pacientes con DM2⁹⁻¹¹. Además, algunos de estos fármacos ofrecen el beneficio adicional demostrado de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en pacientes con DM2 y ECV establecida o con múltiples factores de riesgo cardiovascular^{12,13}.

FISIOPATOLOGÍA GLP-1

En 1964 se informó por primera vez que había una mayor y más sostenida secreción de insulina en respuesta a una carga de glucosa oral, en comparación con la misma carga de glucosa administrada por vía intravenosa¹⁴. Con el descubrimiento de esta hormona incretina conocida como polipéptido insulino-trópica (GIP), esta liberación de insulina en respuesta a la ingestión oral de glucosa se conoció como “efecto incretina”¹⁵. En 1986, Nauck et al. demostraron que, a pesar de niveles similares de GIP en respuesta a una carga de glucosa oral, los pacientes con DM2 tenían un efecto anómalo de incretina¹⁶. Poco después, en 1987, se descubrió otra incretina, el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y se comprobó que era más eficaz que el GIP en la estimulación de la insulina y en la reducción de las concentraciones máximas de glucosa en plasma. En las personas sanas, el GLP-1 es secretado en respuesta a la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal¹⁷, sin embargo en las personas con DM2, los efectos del GLP-1 están significativamente deteriorados, lo que reduce en gran medida la capacidad de liberación de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos¹⁸.

El GLP-1 es producido por las células enteroendocrinas de las células L del íleon distal y colon, y el GIP es elaborado por las células K del duodeno y el yeyuno(19). Mientras que GIP actúa casi exclusivamente a nivel β pancreático, existen receptores para GLP-1 ampliamente distribuidos en el páncreas endocrino (alfa y β), en órganos periféricos (corazón, estómago, nervio vago) y en varias regiones del sistema nervioso central, incluyendo el hipotálamo y el tronco cerebral. Estudios en animales han demostrado que GLP-1 promueve la neogénesis y la proliferación celular, inhibe la apoptosis e incrementa la

masa de células β . Por otra parte, se han descrito una serie de efectos positivos en vías involucradas en la aterogénesis vascular, función endotelial y protección ventricular, de manera que a esta incretina, además de regular el control de la glucosa, se le atribuyen efectos protectores a nivel β insular, neural y cardiovascular²⁰.

El uso de GLP-1 nativo como opción terapéutica para personas con DM2, está limitado por su vida media muy corta (alrededor de 2 minutos) debido a su rápida degradación por la enzima dipeptidil peptidasa-4²⁰. Los arGLP-1, debido a cambios en la secuencia de aminoácidos, son resistentes a esta enzima. El primer arGLP-1 que se conoció, fue una forma sintética de exendina-4, péptido de 39 aminoácidos aislado del veneno del lagarto monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*). La exenatida aumenta los niveles de AMP cíclico en las células acinares pancreáticas y actúa como un agonista de la incretina mimética del receptor GLP-1, mejorando la secreción de insulina en respuesta al aumento de los niveles de glucosa. También suprime la secreción inadecuada de glucagón y retrasa el vaciamiento gástrico²¹. Los datos de los ensayos preclínicos han sugerido que el uso de arGLP-1 mejora la función, la proliferación y la regeneración de las células β , disminuye la apoptosis de las mismas y, de este modo, aumenta la masa de células β funcionales²². Además, los efectos del GLP-1 sobre la secreción de insulina son dependientes de la glucosa, por lo que los arGLP-1 tienen un riesgo inherentemente bajo de hipoglucemia, incluso en pacientes con enfermedad renal diabética, más susceptibles de presentar esta complicación^{23,24}.

Pero, los beneficios de los arGLP-1 se extienden más allá de sus efectos bien establecidos sobre el control glucémico. Estos agentes han demostrado una serie de efectos clínicos no glucémicos como la pérdida de peso y la reducción del perímetro de cintura consecuencia de la reducción de la grasa corporal, no de la grasa magra, por el efecto directo sobre el centro del apetito y la saciedad en el sistema nervioso central; la disminución de la presión arterial sistólica y la mejora en el perfil lipídico pre y posprandial^{25,26}.

CLASIFICACIÓN DE LOS arGLP-1

Los arGLP-1 reproducen las acciones del GLP-1 endógeno, pero si bien estos agentes comparten un mecanismo de acción común, hay una serie de diferencias clave entre ellos, que pueden incluir estructura molecular y tamaño, la duración de la acción, farmacocinética, penetración de diversos compartimientos tisulares, la frecuencia y el régimen de dosificación, y

el dispositivo de administración, lo que permite individualizar el tratamiento para los pacientes.

Tras el primer arGLP-1, la exenatida, de acción corta, se sintetizaron nuevos arGLP-1 de vida media más larga, de hasta 24 horas y finalmente de hasta una semana, demostrando además EXE semanal superioridad en comparación con EXE 2 veces/día en reducción de HbA1c, glucemia basal y proporción de pacientes con HbA1c < 7%.

Los agentes de esta clase, atendiendo a la duración sobre el receptor GLP-1, pueden clasificarse como de acción corta (exenatida y lixisenatida)^{27,28}, intermedia (liraglutida) o de acción prolongada (exenatida de liberación prolongada (exenatide LAR), semaglutida, albiglutida y dulaglutida) (Tabla 1)²⁹⁻³². Los fármacos de acción corta reducen principalmente la glucosa posprandial al retrasar el vaciado gástrico, mientras que los de acción prolongada tienen un efecto mayor que los de acción corta sobre la glucosa en ayunas, y ofrecen las ventajas de unas menores fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas del fármaco, una mejor tolerabilidad gastrointestinal y unos regímenes de dosificación más cómodos²³. Los arGLP-1 tienen un potente efecto hipoglucemiante con descensos de HbA1c de 0,5-1,3%, mayor en los de vida media más larga.

Hasta la aprobación de la semaglutida oral en septiembre de 2019, solo se disponía de arGLP-1 subcutáneos para el tratamiento de las personas con DM2 en EE.UU., ya sea solos (dulaglutida, exenatida, exenatida de liberación prolongada, liraglutida, lixisenatida y semaglutida subcutánea), o en combinación con insulina (liraglutida + insulina degludec y lixisenatida + insulina glargina). La semaglutida oral,

recientemente comercializada en España tras las evidencias aportadas por el programa de ensayos clínicos en fase 3 PIONEER, es la primera de esta clase que se administra en forma de comprimidos³³.

EFFECTOS DE LOS arGLP-1 MÁS ALLÁ DE LA GLUCEMIA

En los pacientes con DM2, las células β pancreáticas dejan de producir suficiente insulina para controlar la glucemia. Los resultados del UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) y del ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) sugieren que el fracaso del tratamiento se asocia a una disminución progresiva de la función de las células β ^{34,35}. Por ello, los investigadores han afirmado que “existe una necesidad urgente de agentes antidiabéticos que mejoren, preserven o sustituyan la función de las células β ”²². Sin embargo, la DM2 es una enfermedad compleja y multifactorial, con defectos fundamentales en, al menos, ocho tejidos y sistemas orgánicos que se sabe que contribuyen al desarrollo y la progresión de la hiperglucemia; el llamado “octeto siniestro”. Aunque el deterioro de la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas y la resistencia a la insulina en el hígado y el músculo son los principales defectos implicados en la etiología de la DM2, el octeto siniestro también incluye un aumento de la secreción de glucagón, una disfunción de los neurotransmisores en el cerebro, un aumento de la reabsorción de glucosa en los riñones, una disminución del efecto de la incretina y un aumento de la lipólisis. Por lo tanto, el tratamiento de estos defectos fisiopatológicos es fundamental

Tabla 1. Clasificación de los arGLP-1.

Acción corta		De acción intermedia	De acción prolongada				
Dos veces al día	Una vez al día		Una vez al día	Una vez en semana			
Exenatida	Lixisenatida	Liraglutida	Semaglutida oral	Exenatida LAR	Albiglutida	Dulaglutida	Semaglutida
Más efecto sobre glucemia posprandial, vaciado gástrico, náuseas			Más efecto sobre glucemia basal Menor efecto sobre vaciado gástrico Mayor efecto en reducción de peso Menor tasa de náuseas				

Fuente: Elaboración propia.

para retrasar la progresión de la enfermedad y debería ser un objetivo primordial del tratamiento de la DM2^{36,37}.

En 2008, la FDA de EE.UU. publicó sus *Guidance for Industry*, en las que recomendaba que los nuevos fármacos hipoglucemiantes debían tener como requisito previo a su aprobación, una seguridad cardiovascular probada en ensayos de resultados cardiovasculares (CVOT) con eventos cardiovasculares mayores (MACE) que incluyeran como resultado primario muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal.

Tras los resultados neutrales iniciales de los estudios de seguridad para los MACE³⁸⁻⁴² con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) y algunos arGLP-1, los CVOT publicados recientemente con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT-2); empagliflozina (EMPA-REG)⁴³, canagliflozina (CANVAS⁴⁴ y CREDENCE⁴⁵), dapagliflozina (DECLARE)⁴⁶, y con los arGLP-1; liraglutida (LEADER)⁴⁷, semaglutida (SUSTAIN-6)⁴⁸, albiglutida (HARMONY-OUTCOMES)⁴⁹, dulaglutida (REWIND)⁵⁰ y efpeglenatida (AMPLITUDE-O)⁵¹, han cambiado sustancialmente el enfoque gradual recomendado para gestionar el control glucémico en la DM2^{52,53}. El uso de terapia adyuvante con arGLP-1 e iSGLT-2 brindaría la oportunidad de imitar más de cerca la fisiología pancreática normal, y contrarrestar otros mecanismos fisiopatológicos diferentes a la insulinopenia, contribuyendo de esta manera a lograr un mejor control metabólico y esperanza de vida⁵⁴. Aunque todos los estudios con arGLP-1 han demostrado su seguridad cardiovascular (no inferioridad vs. placebo), la mayoría de ellos (liraglutida, semaglutida, dulaglutida, albiglutida y efpeglenatida) han demostrado además una reducción de los MACE respecto al placebo con algunas diferencias individuales; así liraglutida y semaglutida oral redujeron significativamente la muerte cardiovascular; semaglutida subcutánea y dulaglutida, el ictus no mortal; albiglutida, el riesgo de infarto de miocardio no mortal, y efpeglenatida, la incidencia de insuficiencia cardíaca⁵⁵.

Con respecto a la protección renal, los arGLP-1 redujeron la progresión a macroalbuminuria en un 21 % (HR 0,79, IC del 95 %: 0,73-0,87; $p < 0,0001$) y podrían retrasar la progresión de la disfunción renal en la enfermedad renal diabética, especialmente en el subgrupo de enfermedad renal crónica establecida⁽⁵⁵⁾.

Las guías de prevención basadas en datos de los ECA y metaanálisis recomiendan que el tratamiento de la DM2 debe incluir agentes hipoglucemiantes con beneficio cardiovascular y renal comprobado como los arGLP-1, que reducen los MACE en

un 14 % (HR 0,86; IC del 95 %: 0,80-0,93; $p < 0,0001$), además del riesgo de accidente cerebrovascular y del deterioro de la función renal en personas con DM2⁵⁵.

Con la aprobación por la FDA de la comercialización del agonista dual de los receptores GIP y GLP-1, tirzepatida, se abren nuevas estrategias de tratamiento para combatir simultáneamente múltiples mecanismos implicados en la diabetes y la obesidad.

RECOMENDACIONES PARA EL INICIO PRECOZ DEL TRATAMIENTO CON arGLP-1

El abordaje integral de la hiperglucemia junto con el resto de los factores de riesgo desde las fases iniciales ha demostrado ser capaz de producir beneficios mantenidos sobre la incidencia de las complicaciones vasculares y sobre las tasas de mortalidad de cualquier causa y de origen cardiovascular⁵⁶. Además, los efectos positivos beneficiosos de una intervención precoz sobre la glucemia persisten a pesar de que sus controles se igualen con el paso del tiempo. Tras varios años de seguimiento, aparecieron diferencias en cuanto a complicaciones macrovasculares y mortalidad total, que no se vieron durante la duración del UKPDS⁵⁷.

Una duración mayor a la exposición hiperglucémica condiciona un efecto pernicioso a nivel vascular que predispone, entre otras cosas, a presentar eventos cardiovasculares, enfermedad renal y complicaciones retinianas de forma prematura. Pero la realidad es que un escaso porcentaje de pacientes logran alcanzar los objetivos de control recomendados. El retraso en la optimización del control glucémico en un paciente con DM2 en el primer año tras el diagnóstico se asocia a mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares, y valores de HbA1c $> 7\%$ se asocian a un exceso de mortalidad^{58,59}.

Las directrices para el tratamiento de la DM2 recomiendan intensificar el tratamiento para los pacientes cuyos regímenes de tratamiento oral no proporcionan un control glucémico adecuado^{52,60,61}. Los regímenes de tratamiento más intensivos suelen incluir la adición de medicamentos inyectables como la insulina o un arGLP-1. A pesar de estas recomendaciones, diversos estudios sugieren que los pacientes y los profesionales médicos pueden ser reacios a iniciar estos tratamientos inyectables a pesar de sus potenciales beneficios para la salud. Esta reticencia a iniciar o intensificar el tratamiento se conoce como inercia clínica, y puede tener graves consecuencias debidas al mal control glucémico⁶².

Un importante conjunto de investigaciones ha examinado las razones de la inercia de los médicos y la reticencia de los pacientes en relación con el inicio del tratamiento con insulina. Los médicos pueden ser reacios a recetar insulina debido a las expectativas de incumplimiento por parte del paciente, al miedo a la hipoglucemia y a la creencia de que los pacientes pueden no querer utilizar un tratamiento inyectable^{62,63}. Además, los pacientes han descrito su reticencia a iniciar el uso de la insulina, debido al miedo a las inyecciones y a la hipoglucemia, así como a la preocupación por las posibles restricciones en el estilo de vida y el aumento de peso^{64,65}. A esto hay que añadir que los estudios realizados en grandes muestras de pacientes han examinado la duración de los retrasos en la intensificación del tratamiento con insulina^{7,66}. Una revisión sistemática de cinco de estos estudios descubrió que la intensificación del tratamiento se retrasaba a menudo más de un año a pesar de no conseguir las mediciones de HbA1c deseadas⁶². Los resultados de una reciente encuesta a los clínicos sugieren que puede existir una inercia similar para los arGLP-1 inyectables, a pesar del beneficio sobre la pérdida de peso y de no producir hipoglucemias⁶⁷. Con la disponibilidad del primer arGLP-1 oral, semaglutida oral, se amplían las opciones de tratamiento facilitando la adopción de un tratamiento más precoz en el manejo de la DM2.

En las personas con una HbA1c basal $\geq 9,0\%$, la probabilidad de alcanzar el control glucémico es menor que en las personas con una HbA1c basal del 7-8%, o del 8-9%⁶⁸. En un estudio retrospectivo, longitudinal y observacional, en aquellos sujetos con una HbA1c basal $\geq 9\%$, la probabilidad acumulada de alcanzar una HbA1c inferior al 7,0% con insulina basal o con un arGLP-1 solo fue del 15% y del 19% a los 12 meses, y del 26% y 28% a los 24 meses, respectivamente. Por el contrario, en las personas con una HbA1c basal entre el 8-9%, la probabilidad acumulada de alcanzar una HbA1c $< 7,0\%$ con una insulina basal o un arGLP-1 fue del 24% y el 41% a los 12 meses, y del 36% y 59% a los 24 meses, respectivamente; y en las personas con una HbA1c basal entre el 7-8%, la probabilidad fue del 34% y el 75% a los 12 meses, y del 50% y el 91% a los 24 meses, respectivamente. Así pues, en las personas con una HbA1c $\geq 9,0\%$, debe considerarse la intensificación del tratamiento bien con un arGLP-1 o insulina basal. Pueden ser administrados por separado o juntos en combinaciones de proporción fija⁶⁸.

La respuesta de un paciente a los arGLP-1 puede depender de varios factores, como la edad, el nivel inicial de HbA1c, el uso de insulina y la duración de la diabetes mellitus⁶⁹. Uno de los factores más estudiados es su relación con cuándo iniciamos el tratamiento con arGLP-1. Si examinamos su relación

con una iniciación más temprana, representada por el uso de menos antidiabéticos en el preperíodo antes de iniciar el tratamiento con arGLP-1 y la probabilidad de tener un valor de HbA1c $< 7\%$, el inicio más temprano de un arGLP-1 se asoció con una mayor probabilidad de tener un valor de HbA1c $< 7\%$. Por ejemplo, los pacientes que se iniciaron antes, según el criterio de no haber usado antidiabéticos en el período anterior de iniciar el tratamiento con arGLP-1, tenían un 390% más de probabilidades de tener un valor de HbA1c $< 7\%$ en comparación con los tratados con ≥ 4 clases; mientras que los pacientes tratados con 3 clases de antidiabéticos en el preperíodo, tenían un 80% más de probabilidades de tener un valor de HbA1c $< 7\%$ en comparación con los tratados con ≥ 4 clases⁷⁰.

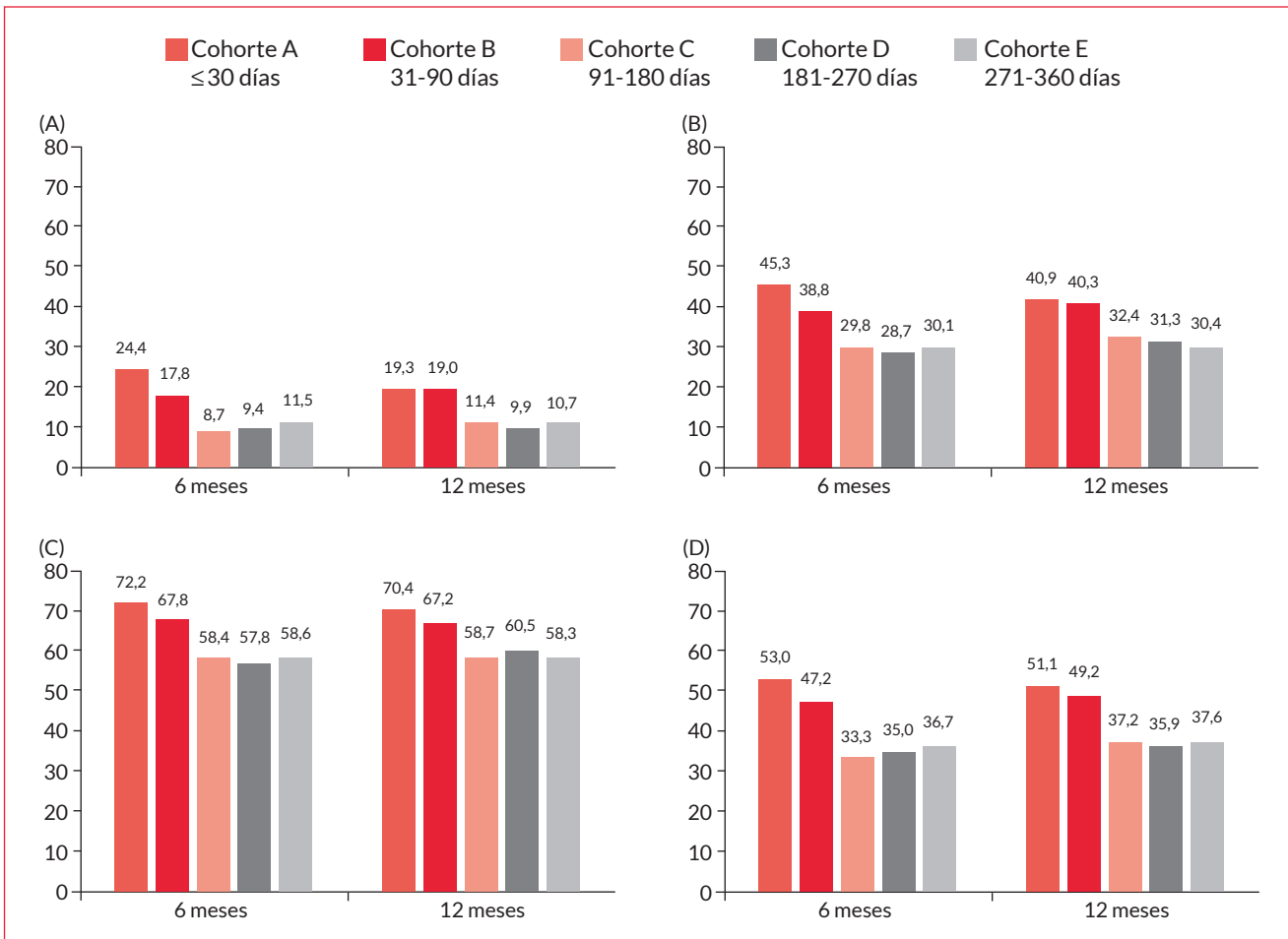
Otros estudios en vida real demuestran que iniciar tempranamente el tratamiento podría mejorar la respuesta medida en términos de HbA1c. Estos estudios de una gran base de datos de registros médicos electrónicos de EE.UU. muestran que, en las personas con DM2 que iniciaron la insulina basal tras estar insuficientemente controladas con fármacos antihiper glucémicos orales (ADOs), la probabilidad condicional de alcanzar el control glucémico (HbA1c $< 7\%$) disminuyó progresivamente cada 3 meses (26,6% entre los 3 y los 6 meses, 17,6% entre los 6 y los 9 meses y 8,6% entre los 9 y los 12 meses) y era muy baja ($< 7\%$) después de los 12 meses, lo que lleva a la conclusión de que debe considerarse un tratamiento adicional más temprano si no se alcanza el control glucémico en los primeros 6-9 meses, e idealmente incluso antes⁷¹. Retrasar el inicio del tratamiento inyectable con arGLP-1 o incluso insulina, disminuye la probabilidad de alcanzar el objetivo de control de glucemia⁷² como podemos apreciar en la Figura 1, donde la cohorte A incluyó a quienes iniciaron su segundo inyectable en los 30 días siguientes a la primera prescripción, la cohorte B en los 31-90 días, la cohorte C en los 91-180 días, la cohorte D en los 181-270 días y la cohorte E en los 271-360 días. Se consideró que la cohorte A había iniciado ambos tratamientos simultáneamente, mientras que se consideró que las cohortes B-E habían iniciado los dos tratamientos secuencialmente⁷².

A la luz de estos hallazgos y dado que una duración más corta de la diabetes se asocia a una mejor función de las células β ⁷³, puede ser necesario replantearse el tratamiento farmacológico, priorizando el uso de fármacos que hayan demostrado mayor eficacia junto con pérdida de peso, un buen perfil de seguridad, efectos beneficiosos a nivel cardíaco y renal y con un riesgo bajo de hipoglucemias. Se plantea que un inicio más temprano del tratamiento con arGLP-1 puede asociarse a una mejor evolución de los pacientes. Son necesarias estrategias de

prevención y medidas terapéuticas desde fases tempranas que hayan demostrado beneficios en la reducción de las complicaciones micro y macrovasculares, sin olvidar la necesidad de mantener normopeso.

Queda un largo camino por recorrer, pero a la luz de los resultados de los múltiples ECAs y ensayos en la vida real, combatir simultáneamente y de forma precoz los mecanismos implicados en la diabetes mellitus y la obesidad, mejora el pronóstico cardiovascular de estos pacientes.

Figura 1. Proporción de participantes que alcanzaron HbA1c < 7,0% (A), HbA1c < 8,0% (B), reducción de la HbA1c con respecto al inicio $\geq 1\%$ (C) y $\geq 2\%$ (D), a los 6 y 12 meses en cada cohorte.



Fuente: Rosenstock *et al.*⁷²

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):88-93.
2. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jun 8;17(1):83.
3. Contemporary (2019) prevalence of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes in Brazil: the cross-sectional CAPTURE study [Internet]. 2021 [Consultado el 20 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com>
4. IDF Diabetes Atlas Tenth Edition 2021 [Internet]. [Consultado el 17 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>
5. Carls G, Huynh J, Tuttle E, Yee J, Edelman SV. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther*. 2017 Aug;8(4):863-73.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2021 Dec 16;45(Supplement_1):S83-96.
7. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes care*. 2013 Nov;36(11):3411-7.
8. Santos Cavaiola T, Kiriakov Y, Reid T. Primary Care Management of Patients With Type 2 Diabetes: Overcoming Inertia and Advancing Therapy With the Use of Injectables. *Clin Ther*. 2019 Feb;41(2):352-67.
9. Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb;20 Suppl 1:22-33.
10. Chatterjee S, Davies MJ, Khunti K. What have we learnt from “real world” data, observational studies and meta-analyses. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb;20 Suppl 1:47-58.
11. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt E, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2017 Apr;Volume 10:123-39.
12. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes | NEJM [Internet]. [Consultado el 15 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607141>
13. Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review - PubMed [Internet]. [Consultado el 6 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26742577/>
14. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ JR, Arai Y. Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1964 Oct 1;24(10):1076-82.
15. Creutzfeldt W. The incretin concept today. *Diabetologia*. 1979 Feb 1;16(2):75-85.
16. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986 Jan 1;29(1):46-52.
17. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007 Oct;87(4):1409-39.
18. Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 May;34 Suppl 2:S251-257.
19. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007 May 1;132(6):2131-57.
20. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):740-56.
21. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:5–21, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13129>.
22. Chon S, Gautier JF. An Update on the Effect of Incretin-Based Therapies on β -Cell Function and Mass. *Diabetes Metab J*. 2016 Apr;40(2):99-114.
23. Gentilella R, Pechtner V, Corcos A, Consoli A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Jan;35(1):e3070.
24. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2009 Jun;4(6):1121-7.
25. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Mar;18(3):203-16.
26. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. 2017 Aug 29;136(9):849-70.
27. Ficha técnica Byetta 10 microgramos solución inyectable en pluma precargada [Internet]. [Consultado el 27 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06362003/FT_06362003.html
28. Ficha técnica Lyxumia 20 microgramos solución inyectable [Internet]. [Consultado el 27 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12811003/FT_12811003.html
29. Ficha técnica Trulicity 1,5 mg solución inyectable en pluma precargada [Internet]. [Consultado el 27 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114956007/FT_114956007.html
30. Ficha técnica Ozempic 0,25 mg solución inyectable en pluma precargada [Internet]. [Consultado el 7 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/117251002/FT_117251002.html

31. Ficha técnica Victoza 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada [Internet]. [Consultado el 27 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09529002/FT_09529002.html
32. Ficha técnica Bydureon 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada [Internet]. [Consultado el 27 de julio de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111696003/FT_111696003.html
33. Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(8):1263-77.
34. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM, Holman RR, Turner RC. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med*. 1998 Apr;15(4):297-303.
35. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2006 Dec 7;355(23):2427-43.
36. DeFronzo RA, Triplitt CL, Abdul-Ghani M, Cersosimo E. Novel Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr*. 2014 May;27(2):100-12.
37. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 23;1:15019.
38. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1228-39.
39. Holman RR, Peterson ED. Sitagliptin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2479.
40. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.
41. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
42. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec;373(23):2247-57.
43. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
44. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy | NEJM [Internet]. [Consultado el 3 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1811744?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dpubmed
45. Mahaffey Kenneth W, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events. *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):323-34.
46. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan 24;380(4):347-57.
47. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311-22.
48. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016 Sep 15;0(0):null.
49. Hernández AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018 Oct 27;392(10157):1519-29.
50. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Díaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-30.
51. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efglenatide in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 2;385(10):896-907.
52. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021 Dec 16;45(Supplement_1):S125-43.
53. Guideline G. *Global Guideline*. 2016;(September):2016.
54. Nauck MA, Meier JJ. Management of Endocrine Disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol*. 2019 Dec;181(6):R211-34.
55. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, 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.
56. Pedersen O, Gæde P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. *Metabolism*. 2003 Aug 1;52:19-23.
57. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>. Massachusetts Medical Society; 2009 [Consultado el 2 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0806470>
58. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019 Mar 1;42(3):416-26.

59. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2015 Dec;14(1):100.
60. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus Statement by The American Association of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology on The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2018 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2018 Jan;24(1):91-120.
61. NICE NG28. Type 2 diabetes in adults: management. National Institute for Health and Care Excellence. 2015;(December 2015):1-86.
62. Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819844694.
63. Hayes RP, Fitzgerald JT, Jacober SJ. Primary care physician beliefs about insulin initiation in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2008 Jun;62(6):860-8.
64. Brod M, Kongsø JH, Lessard S, Christensen TL. Psychological insulin resistance: patient beliefs and implications for diabetes management. *Qual Life Res*. 2009 Feb;18(1):23-32.
65. Abu Hassan H, Tohid H, Mohd Amin R, Long Bidin MB, Muthupalaniappen L, Omar K. Factors influencing insulin acceptance among type 2 diabetes mellitus patients in a primary care clinic: a qualitative exploration. *BMC Fam Pract*. 2013 Oct 29;14:164.
66. Hugie C, Waterbury NV, Alexander B, Shaw RF, Egge JA. Adding glucose-lowering agents delays insulin initiation and prolongs hyperglycemia. *Am J Manag Care*. 2016 Apr 1;22(4):e134-140.
67. Matza LS, Curtis SE, Jordan JB, Adetunji O, Martin SA, Boye KS. Physician perceptions of GLP-1 receptor agonists in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2016 May;32(5):857-64.
68. Peng X, Blonde L, Shepherd L, Lubwama R, Ji L, McCrimmon R. A real-world retrospective study evaluating glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonists or basal insulin in type 2 diabetes in the UK. In Springer 233 Spring St, New York, NY 10013 USA; 2019. p. S420-1.
69. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hill AV, Hyde CJ, Knight BA, et al. Markers of β -Cell Failure Predict Poor Glycemic Response to GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Type 2 Diabetes. *Dia Care*. 2015 Aug 4;dc150258.
70. Boye KS, Mody R, Lage MJ, Malik RE. The Relationship Between Timing of Initiation on a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist and Glycosylated Hemoglobin Values Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clinical Therapeutics*. 2020 Sep 1;42(9):1812-1817.e2.
71. Blonde L, Meneghini L, Peng XV, Boss A, Rhee K, Shaunik A, et al. Probability of Achieving Glycemic Control with Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in Real-World Practice in the USA. *Diabetes Ther*. 2018 Jun;9(3):1347-58.
72. Rosenstock J, Ampudia-Blasco FJ, Lubwama R, Peng XV, Boss A, Shi L, et al. Real-world evidence of the effectiveness on glycaemic control of early simultaneous versus later sequential initiation of basal insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Dec;22(12):2295-304.
73. Clauson P, Linnarsson R, Gottsäter A, Sundkvist G, Grill V. Relationships between diabetes duration, metabolic control and beta-cell function in a representative population of type 2 diabetic patients in Sweden. *Diabet Med*. 1994 Oct;11(8):794-801.

La oportunidad que supone disponer de un arGLP-1 oral

Domingo Orozco Beltrán

Médico de familia del Centro de Salud Cabo Huertas, Alicante. Vicerrector Universidad Miguel Hernández, Elche

RESUMEN

La semaglutida oral es la primera formulación oral de un arGLP-1 aprobada en España, puede facilitar un uso más precoz de los arGLP-1 y representa una magnífica opción de tratamiento para los pacientes que prefieren la formulación oral.

La eficacia y seguridad de la semaglutida oral se ha evaluado en el programa de ensayos clínicos PIONEER, en el que participaron más de nueve mil pacientes. En estos estudios, la semaglutida oral (14 mg) redujo la hemoglobina glicosilada significativamente frente a placebo, empaglifozina, dulaglutida y sitagliptina, y no fue inferior a la liraglutida. También se observaron reducciones superiores del peso corporal en comparación con placebo, sitagliptina y liraglutida, y reducciones similares frente a empaglifozina.

En todos los ensayos PIONEER, la semaglutida oral fue bien tolerada; no hubo problemas de seguridad inesperados y el perfil de seguridad fue coherente con el de otros arGLP-1. Es un opción terapéutica que facilita el objetivo de hipoglucemias cero en la diabetes mellitus tipo 2, al poderse combinar también con insulina.

Semaglutida oral de 14 mg se consideró rentable (coste/efectiva) frente a diversos comparadores como empaglifozina, sitagliptina y liraglutida, en diversos estudios realizados en diferentes países, incluido España. Asimismo, ha demostrado buenas puntuaciones en los cuestionarios de satisfacción con el tratamiento, y su impacto sobre el bienestar, la calidad de vida y el funcionamiento físico.

La semaglutida oral también demostró un perfil de seguridad cardiovascular favorable y reducciones significativas de la muerte cardiovascular y de la mortalidad por cualquier causa. Por lo tanto, la semaglutida oral representa una opción de tratamiento eficaz, que puede conducir a un inicio más temprano de la terapia con arGLP-1 en el panorama del tratamiento de la diabetes mellitus.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, péptido similar al glucagón tipo 1, semaglutida oral.

INTRODUCCIÓN

Si bien las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan, respecto a la población general, un marcado incremento del riesgo de hipoglucemias y de morbimortalidad cardiovascular y renal, los avances en el tratamiento de la DM2, han permitido cambiar ese pronóstico siendo la DM2 una de las patologías con más capacidad de acción preventiva para la aparición de dichas complicaciones.

Sin embargo, algunos de los fármacos empleados para el tratamiento de la DM2, como las sulfonilureas, las glinidas o la insulina, si bien reducen la glucemia, no aportan beneficios preventivos en relación a la pérdida de peso, la aparición de

hipoglucemias o la prevención de eventos cardiovasculares o renales, más allá de la reducción glucémica.

El uso de sulfonilureas, glinidas e insulina ha sido un tratamiento necesario para muchos pacientes durante años pero acompañado de una serie de inconvenientes como la aparición de hipoglucemias, el incremento de peso o la falta de acción preventiva más allá del control glucémico para las principales complicaciones de la DM2, como son las cardiovasculares o renales. La administración parenteral en el caso de la insulina suponía otro inconveniente importante que levantaba barreras tanto en pacientes como en profesionales por la necesidad de

incorporar a los contenidos de la educación terapéutica, los inherentes al uso de los dispositivos de administración de insulina así como de medición de glucemia capilar que, además de incrementar los tiempos de consulta, han sido fuente frecuente de errores en la administración del fármaco y en la consecuente falta de control glucémico o aparición de hipoglucemias.

Con la aparición de nuevas familias terapéuticas como los análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), muchos de estos inconvenientes han sido superados y se ha hecho posible abordar de manera más eficaz y eficiente la prevención de las complicaciones en las personas con diabetes mellitus. Estos fármacos, no obstante, presentaban el inconveniente de ser administrados por vía parenteral al tratarse de péptidos de gran tamaño, inconveniente que se ha superado con la aparición de la formulación oral de semaglutida, la primera y de momento única presentación oral de arGLP-1 disponible en nuestro país.

Los arGLP-1 estimulan la secreción de insulina y reducen la secreción inapropiadamente alta de glucagón de una manera dependiente de la glucosa, mejorando así el control glucémico¹. Cuando los niveles de glucosa en plasma son bajos, los arGLP-1 no estimulan la secreción de insulina, lo que ayuda a mantener el control glucémico y a reducir el riesgo de hipoglucemia^{1,2}. Además de un control glucémico eficaz, su uso se asocia a una reducción del peso corporal¹, así como a mejoras del perfil lipídico y la presión arterial. Además, en diferentes estudios los arGLP-1 han demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares^{3,4,5,6}.

Para los pacientes sin enfermedad CV aterosclerótica establecida o enfermedad renal crónica y para quienes existe una necesidad imperiosa de minimizar el aumento de peso o promover la pérdida de peso, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), ya desde la guía de 2018, recomiendan los arGLP-1 como fármacos de uso preferente para los pacientes con un control glucémico inadecuado a pesar del uso de metformina⁷. Por otro lado, la declaración de consenso del Colegio Americano de Endocrinología también recomienda un arGLP-1 como opción de tratamiento preferente (ya sea como tratamiento de primera línea o, más típicamente, de segunda línea después de la metformina) frente a opciones alternativas como un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4, una tiazolidinediona o una sulfonilurea para pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular o renal en estadio 3 o con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida⁸. Estas recomendaciones para la selección del tratamiento en individuos con alto riesgo CV deben considerarse independientemente de los niveles de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).

A pesar de las recomendaciones de las guías clínicas y los beneficios para la salud demostrados por los arGLP-1 en diferentes ensayos clínicos se observa una importante inercia clínica en su uso. En un estudio realizado en el Reino Unido el uso de arGLP-1 se retrasó a pesar de un control glucémico sistemáticamente deficiente durante más de 12 meses, en contra de las recomendaciones de las directrices de tratamiento. Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que algunos pacientes con DM2 pueden beneficiarse de una intensificación más rápida del tratamiento, lo que podría mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de muchas complicaciones de salud a corto y largo plazo⁹. Es probable que esta reticencia se deba, al menos en parte, al hecho de que, hasta hace poco, todos los arGLP-1 estaban disponibles en forma de administración parenteral en inyecciones subcutáneas (exenatida, lixisenatida, liraglutida, semaglutida, dulaglutida y exenatida de liberación prolongada) una vía que puede ser menos preferible para algunos pacientes o profesionales¹⁰. La nueva presentación oral de semaglutida se espera que pueda superar esta inercia y permitir a los pacientes beneficiarse de un tratamiento beneficioso para ellos¹¹.

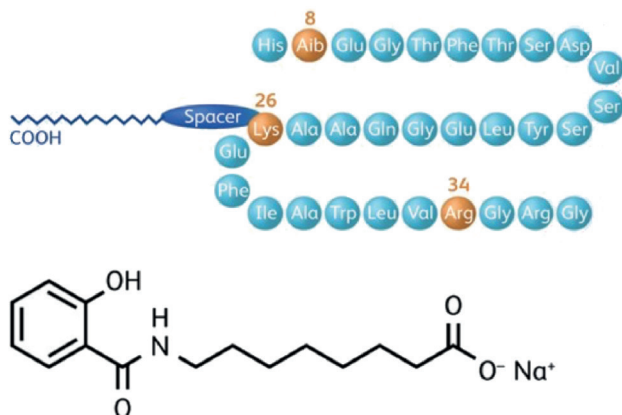
Características de semaglutida oral

La semaglutida es un análogo humano del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), producido por tecnología de ADN recombinante en células de *Saccharomyces cerevisiae*. La semaglutida oral (nombre comercial, Rybelsus) está disponible en 3 dosificaciones: 3, 7 y 14 mg.

Para los investigadores que desarrollaron semaglutida oral, el hecho de que su absorción tenga lugar en el estómago suponía una dificultad a superar. Obtener una exposición sistémica o niveles plasmáticos suficientes de unos fármacos (basados en péptidos) tras su administración oral es difícil debido al ambiente ácido, la presencia de enzimas proteolíticas en el estómago y la limitada permeabilidad de los péptidos y las proteínas a través del epitelio gastrointestinal. Para superar estas dificultades, se empleó un potenciador de la absorción¹².

De esta manera, la formulación en comprimidos de semaglutida comporta la unión del análogo humano del péptido con un potenciador de la absorción, el sodio N-(8-[2-hidroxibenzoil] amino) caprilato (SNAC)¹³. El SNAC es un derivado de un ácido graso que aumenta el pH a nivel local, lo que ayuda a proteger la semaglutida de la degradación enzimática en el estómago y facilita su absorción a través del epitelio gástrico (Figura 1).

Figura 1. Moléculas de semaglutida y del potenciador de la absorción, el sodio N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino) caprilato (SNAC) incluidos ambos en el comprimido de semaglutida.



Fuente: Modificado de Andersen *et al.*¹¹

Indicaciones, contraindicaciones, interacciones y efectos adversos

Según su ficha técnica¹⁴, semaglutida oral está indicada en el tratamiento de adultos con DM2 que no alcanzan adecuadamente el control glucémico, como complemento de la dieta y el ejercicio, tanto en monoterapia, cuando la metformina no se considera adecuada debido a intolerancia o contraindicaciones, como en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus.

La dosis inicial de semaglutida es de 3 mg una vez al día. Tras un mes de tratamiento, se debe aumentar a 7 mg una vez al día, que es la que se considera dosis habitual de mantenimiento. Transcurrido al menos un mes con una dosis de 7 mg una vez al día, se puede aumentar a 14 mg una vez al día si la anterior no fuera suficiente para alcanzar un buen control glucémico. Esta es la dosis diaria máxima recomendada.

En terapia combinada en pacientes que previamente tomaban fármacos que pueden producir hipoglucemias, como sulfonilureas, glinidas o insulina, se debe considerar una disminución de la dosis de estos fármacos para reducir el riesgo de hipoglucemia.

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. Y tampoco es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (leve, moderada o grave) o insuficiencia hepática¹¹. La hemodiálisis tampoco afecta a la farmacocinética de la semaglutida oral^{15,16}.

La semaglutida oral se absorbe en el estómago, y este proceso puede verse dificultado por la presencia de alimentos¹¹. Otro estudio concluyó que la administración de semaglutida oral en ayunas con hasta 120 ml de agua y un periodo de ayuno posterior a la dosis de al menos 30 minutos, dio lugar a una exposición de semaglutida clínicamente más relevante¹⁷. En el programa de ensayos clínicos PIONEER, la recomendación terapéutica fue que la semaglutida oral se administrara una vez diaria al despertar, en estado de ayuno, con hasta 120 ml de agua, y luego esperar 30 minutos antes de consumir cualquier comida, bebida u otros medicamentos orales¹⁸. Sin embargo en la ficha técnica española del producto¹⁴ se dice que el medicamento se debe tomar con el estómago vacío a cualquier hora del día. Por lo demás coincide en el volumen de agua y en la espera de 30 minutos posterior a la toma del fármaco para ingerir alimentos.

Se ha observado un considerable solapamiento entre la respuesta observada con la semaglutida oral una vez al día (7 y 14 mg) y la observada con semaglutida en administración parenteral subcutánea una vez a la semana (0,5 y 1,0 mg)¹⁹, lo que tranquiliza respecto a la eficacia de la vía oral frente a la parenteral.

Contraindicaciones

La única contraindicación para su uso es la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos: salcaprozato de sodio, povidona K90, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

Interacciones

Muchos pacientes presentan comorbilidades. Dado que la semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, puede influir en la absorción de otros medicamentos orales, generalmente aumentando su efecto, aunque solo se ha observado en el caso de levotiroxina que si bien aumenta su exposición o área bajo la curva (*Area Under Curve*, AUC) no se altera la concentración máxima. En cualquier caso se recomienda una monitorización de los niveles de levotiroxina si el paciente la está recibiendo junto con semaglutida. En relación a la warfarina, no hubo cambios ni en la AUC, ni en la concentración máxima, ni en el INR, factor habitualmente empleado para valorar el grado de control en pacientes anticoagulados. Tampoco se observaron cambios en el efecto de otros fármacos simultáneamente prescritos con semaglutida oral: rosuvastatina, digoxina, lisinopril, anticonceptivos orales, metformina, omeprazol o furosemida¹¹.

En cuanto al embarazo, sí se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento con semaglutida¹⁰.

Efectos adversos

Las molestias gastrointestinales fueron los efectos adversos más frecuentes observados en la serie de estudios PIONEER manifestando síntomas como náuseas o diarrea, que afectan en estos estudios al 3-15 % de los pacientes. Estas molestias se producen sobre todo al inicio del tratamiento siendo similares en las formulaciones de semaglutida por vía parenteral o en la oral, por lo que no depende de la vía de administración sino de la dosis empleada, siendo más frecuentes con dosis más altas. Alrededor del 1,12 % de los pacientes del programa PIONEER abandonaron el tratamiento por este motivo. Estos efectos son similares a otros arGLP-1 y disminuyen con el escalado de la dosis. Por ello se recomienda comenzar con dosis bajas.

Algunas notificaciones de casos posteriores a la comercialización así como algunos estudios retrospectivos han planteado una posible asociación entre la pancreatitis y el tratamiento con arGLP-1²⁰. En los estudios clínicos de PIONEER con semaglutida oral, la incidencia de pancreatitis confirmada por el comité de adjudicación fue baja, ya que no se observó ningún caso en siete estudios y la tasa fue en general similar a la de los comparadores en los demás ensayos^{21,22,23,24}. En el ensayo de resultados CV, la frecuencia de pancreatitis aguda fue del 0,1 % para semaglutida y del 0,2 % para el placebo²⁵.

La incidencia de neoplasias malignas notificada para la semaglutida oral fue también baja y, en general, similar a la de los comparadores²⁶.

En los estudios publicados con semaglutida se observó una incidencia baja de retinopatía, alrededor del 3-5 %. Pero en un estudio con semaglutida administrada por vía parenteral subcutánea en pacientes de alto riesgo cardiovascular, se observó un aumento de casos de retinopatía frente a los pacientes tratados con placebo (3 % vs. 1,8 %). Esta diferencia de tratamiento apareció pronto y persistió a lo largo del estudio²⁷. Sin embargo en los ensayos clínicos con semaglutida oral con más de seis mil pacientes incluidos, no se observó una mayor incidencia de retinopatía (4,2 % vs. 3,8 %).

Programa de investigación PIONEER

La semaglutida oral ha sido investigada a través de un amplio programa de ensayos clínicos denominado programa PIONEER,

tanto frente a placebo como frente a comparador activo. Los comparadores del programa PIONEER fueron placebo (PIONEER 1, 4, 5, 6 y 8), empagliflozina 25 mg (PIONEER 2), sitagliptina 100 mg (PIONEER 3 y 7), liraglutida 1,8 mg (PIONEER 4) y 0,9 mg (PIONEER 9), y dulaglutida 0,75 mg (PIONEER 10)^{28,29,30,31,32,33,34,35,36,37}.

Los criterios de inclusión del programa PIONEER fueron: personas adultas de 18 o más años, con diagnóstico de DM2 de al menos 30-90 días, y una HbA1c dentro de un rango preestablecido (rango que varió ligeramente entre los diferentes estudios).

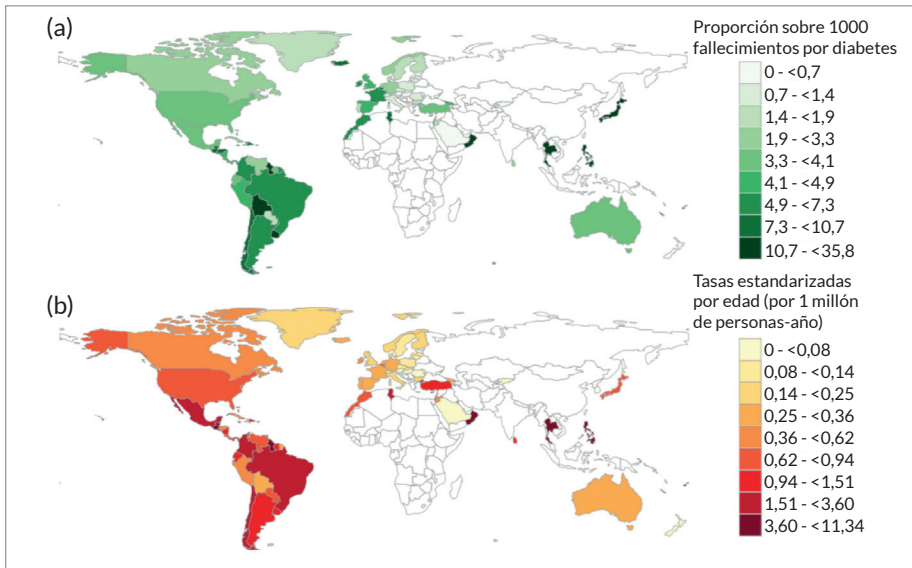
Hipoglucemias

En 2015 se produjeron en España 8.331 hospitalizaciones por hipoglucemias graves produciendo 244 muertes hospitalarias³⁸. Analizando el periodo 2005-2015, las tasas de ingresos hospitalarios por cada 100.000 habitantes fueron mayores para los hombres que para las mujeres en 2005 (30,2 vs. 21,5) y 2015 (23,7 vs. 13,2). La mortalidad por 100.000 habitantes también fue mayor para los hombres en ambos años (2005: 9,4 vs. 8,6; 2015: 6,4 vs. 4,1). La mortalidad se redujo en 5,2 puntos porcentuales anuales (IC del 95 %: -8,4, -1,9) en los hombres y en 7,0 puntos porcentuales anuales (IC del 95 %: -8,7, -5,2) en las mujeres de 2005 a 2015. La duración media de la estancia hospitalaria solo cambió en el caso de las mujeres: de 7,8 días (IC del 95 %: 7,5, 8,0) a 6,7 días (IC del 95 %: 6,4, 6,9).

En el panorama internacional, en un análisis de 109 pacientes de todo el mundo³⁹, en relación a las tasas de mortalidad por hipoglucemia en personas con diabetes mellitus en el periodo 2000-2015, España se sitúa en una posición intermedia (Figura 2). No obstante se observa un incremento de esas tasas en el periodo descrito (Figura 3). Pero al observar la comparación con otros países europeos, se observa en España una tendencia creciente en dichas tasas contrapuestas a los otros países comparados (Noruega, Polonia, Rumania, Escocia, Suecia) (Figura 4). Probablemente el acceso a las nuevas opciones terapéuticas no esté disponible en todos los países y pueda ser una de las causas. Pero en España, donde sí están accesibles las nuevas opciones terapéuticas, la prevención de la hipoglucemia debe ser un objetivo prioritario.

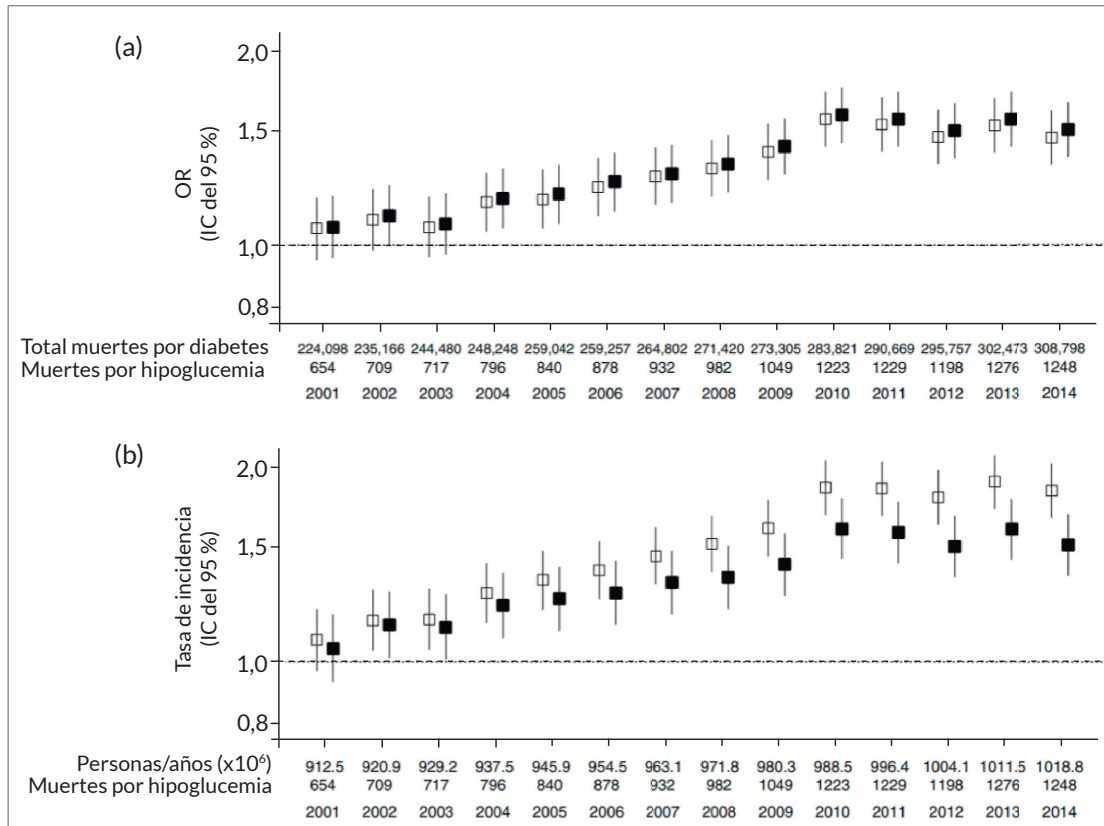
La ausencia de hipoglucemias debe ser uno de los principios generales para el tratamiento de la DM2, tal y como recoge la guía para el *Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2*⁴⁰.

Figura 2. Tasas de mortalidad por hipoglucemia en personas con diabetes mellitus en 109 países en el periodo 2000-2015.



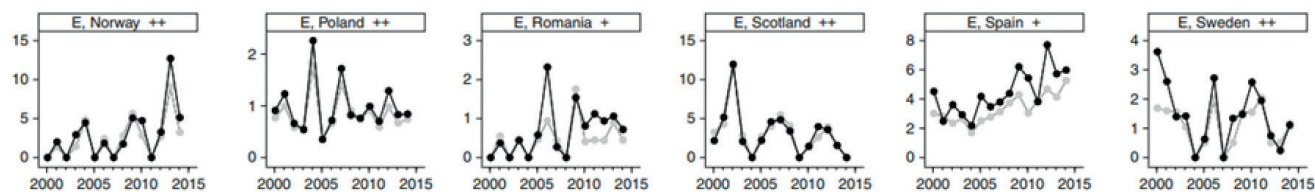
Fuente: Zacardi *et al.*³⁹

Figura 3. Evolución de las muertes por hipoglucemia en personas con diabetes mellitus en 109 países. Periodo 2000-2015. (a) Números absolutos; (b) Tasas estandarizadas (por 1 millón de personas-año).



Fuente: Zacardi *et al.*³⁹

Figura 4. Evolución de las tasas de muertes por hipoglucemia en personas con diabetes mellitus en países europeos. Periodo 2000-2015.



Fuente: Zacardi *et al.*³⁹

En el estudio PIONEER 8⁴¹ en pacientes tratados con insulina, se evaluó la adición de semaglutida oral, a diferentes dosis, en comparación con la adición de empaglifozina o sitagliptina o placebo, con un objetivo compuesto de HbA1c < 7% sin hipoglucemia grave o confirmada (56 mg/dl) y sin aumento de peso. Después de 26 semanas de tratamiento con semaglutida 14 mg, los pacientes recibieron una media de 8 unidades/día menos de insulina que los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,001$) y a las 52 semanas la disparidad en las necesidades de insulina era incluso mayor de 17 unidades/día menos. El objetivo compuesto fue alcanzado más frecuentemente y de forma significativa con semaglutida que con los comparadores activos (empaglifozina o sitagliptina) por el 18, 27 y 44% de los pacientes respectivamente con las dosis de 3, 7 y 14 mg de semaglutida a las 26 semanas y por el 16, 25 y 36% a las 52 semanas. Como era de esperar, también en la comparación con placebo el resultado fue favorable a semaglutida, donde solo el 2% a las 26 semanas y el 5% a las 52 semanas de los pacientes tratados con placebo alcanzaron el objetivo compuesto. El beneficio de la semaglutida fue observado incluso en los pacientes con insuficiencia renal⁴².

Por tanto, los arGLP-1, son fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia⁴³, como se ha observado en todos los estudios del programa PIONEER. En los estudios PIONEER 5 y 6^{44,45}, en pacientes con insuficiencia renal moderada y alto riesgo cardiovascular, respectivamente, en tratamiento en terapia combinada con semaglutida 14 mg más otros fármacos, incluyendo insulina, no se observó diferencia en la tasa de hipoglucemias graves respecto a placebo o a los comparadores activos (liraglutida, empaglifozina o sitagliptina).

Sobrepeso y obesidad

Uno de los objetivos del tratamiento de la DM2 es evitar la obesidad y el sobrepeso, comorbilidad muy frecuente en los

pacientes con DM2 que a su vez es causa de otras complicaciones.

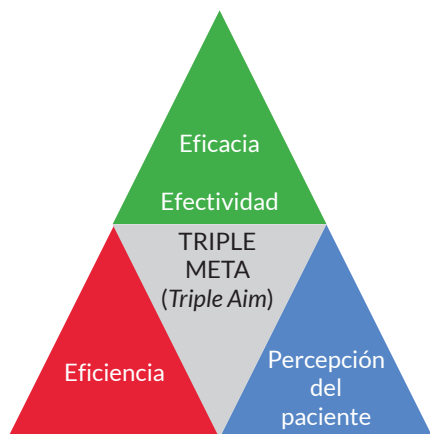
En un estudio que incluye 373.185 personas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 registrada en la historia clínica electrónica de Cataluña, la prevalencia de obesidad era de 44,9%, casi la mitad de los pacientes⁴⁶. Antes de la aparición de las nuevas familias terapéuticas, la falta de otras opciones obligaba a anteponer el interés por el control glucémico frente al control del peso y a realizar mayores esfuerzos en las intervenciones no farmacológicas (alimentación, ejercicio) para alcanzar el objetivo de evitar la obesidad y el sobrepeso. Los arGLP-1 ayudan a conseguir el objetivo de reducción de peso junto con el de control glucémico.

Este objetivo tiene además una connotación importante, pues es percibido por el paciente, a diferencia de otros como el control glucémico, lipídico o tensional. En la evaluación de las intervenciones sanitarias, se define con el término triple meta (*Triple Aim*) (Figura 5)⁴⁷ cuando se recomienda una triple perspectiva: la de la eficacia (control glucémico), la de la eficiencia (costes del tratamiento) y los asociados a la percepción del paciente como ocurre con la reducción de peso. Cuando el paciente percibe el beneficio de la intervención terapéutica, se favorece la adherencia y mejora su satisfacción con el tratamiento y la calidad de vida.

El concepto de incorporar la perspectiva del paciente se ha acuñado bajo el término inglés de *Patient Reported Outcomes* o resultados percibidos por el paciente. La medición de este resultado como un indicador de valor complementario de los percibidos por los profesionales, recibe el nombre de *Patient Reported Outcomes Measures* (PROM) y se refiere al hecho de evaluar el impacto del tratamiento en la percepción tanto física como psicológica, incluyendo aspectos como la satisfacción con el tratamiento, la adherencia terapéutica o la calidad de vida⁴⁸.

La reducción de peso es la única variable que el paciente diabético percibe como resultado del tratamiento, pues el resto de variables (glucemia, presión arterial) no suele dar síntomas salvo en valores extremos o ni siquiera en esas circunstancias (colesterol).

Figura 5. Evaluación de las intervenciones sanitarias: la triple meta (*Triple Aim*).



Fuente: Modificado de Bryan *et al.*⁵⁸

La reducción de peso observada en los estudios PIONEER fue de alrededor de 3-4 kg de media. Fue similar con semaglutida que con empagliflozina tanto a las 26 como a las 52 semanas (PIONEER 2). Y fue mayor con semaglutida que con sitagliptina (PIONEER 3) e incluso que con liraglutida (PIONEER 4). En pacientes tratados con insulina también se observó una importante, significativa e interesante reducción de peso de una media de 3 kg frente a placebo tanto en la semana 26 como en la 52 (PIONEER 8).

Eficacia en el control glucémico

Las reducciones de HbA1c observadas con semaglutida 14 mg, en los estudios del programa PIONEER, oscilan entre 1,2-1,4 puntos mantenidos a las semanas 26 y 52. Es, por tanto, un fármaco muy eficaz para asegurar el control glucémico del paciente con DM2.

En el estudio PIONEER 8 comparando semaglutida (14 mg) y empagliflozina (25 mg), en pacientes con mal control glucémico tratados con metformina, la reducción de HbA1c fue superior con semaglutida tanto a las 26 como a las 52 semanas. Igualmente, en el estudio PIONEER 3, en pacientes con mal control glucémico tratados con metformina con o sin sulfonilureas, semaglutida (tanto en 7 mg como en 14 mg) se mostró más eficaz que sitagliptina. Por tanto, el uso de semaglutida es muy eficaz en pacientes mal controlados con metformina.

En la práctica clínica en los fármacos que permiten ajustes de dosis, como es el caso de semaglutida, los profesionales suelen titular la dosis en función de los efectos adversos que el paciente pueda presentar (como se hace también con la metformina). Pero pocas veces un estudio clínico reproduce esas circunstancias. Sin embargo, el estudio PIONEER 7, comparando semaglutida con sitagliptina, incorporó este diseño, realizando un enfoque de ajuste de dosis flexible de la semaglutida oral (aumentando o disminuyendo la dosis en función de la eficacia y la tolerabilidad gastrointestinal) observando igualmente una mayor eficacia, de alrededor de medio punto de HbA1c, sobre el control glucémico con semaglutida oral que con sitagliptina. Esto es de especial interés porque un enfoque de ajuste de dosis flexible replica mejor las condiciones habituales de la práctica clínica.

El estudio PIONEER 10, comparó semaglutida oral con dulaglutida subcutánea en población japonesa, observando reducciones de HbA1c similares con la dosis de 7 mg de semaglutida y superiores con semaglutida al emplear la dosis de 14 mg, tanto en las semanas 26 como 52. Comparado con liraglutida subcutánea (PIONEER 4), semaglutida 7 mg presentó una eficacia similar tanto a las 26 como 52 semanas, pero superior con la dosis de 14 mg, a la semana 26 si bien no hubo diferencias tras 52 semanas de tratamiento, pues la diferencia de 0,3 puntos favorable a semaglutida no resultó significativa. En pacientes tratados con metformina y/o un iSGLT-2 que presentaban mal control, el estudio PIONEER 4, analizó el tratamiento comparativo entre semaglutida (14 mg) y liraglutida (1,8 mg). La reducción de HbA1c fue similar a las 26 semanas, pero superior con semaglutida en 0,3 puntos tras 52 semanas de tratamiento. En pacientes tratados con insulina, el estudio PIONEER 8 demostró la eficacia y seguridad de la adición de semaglutida, produciendo, respecto a placebo, reducciones de HbA1c de 0,9 puntos con la dosis de 7 mg y de 1,2 puntos con la de 14 mg. Esta es una gran noticia para pacientes tratados con insulina, pues permitirá reducir las dosis de insulina y tendrá beneficios sobre el peso del paciente y sobre el riesgo de hipoglucemias, además de aportar un beneficio de protección cardiovascular.

Factores de riesgo cardiovascular: presión arterial y lípidos

En la mayoría de los estudios PIONEER, la semaglutida oral redujo la presión arterial sistólica entre 1 y 6 mmHg, de manera significativa frente a placebo para semaglutida oral (14 mg). Estos resultados fueron también confirmados en pacientes con insuficiencia renal⁴⁹ donde el control de la presión arterial es, si cabe, más importante.

Según la ficha técnica del producto¹⁴, semaglutida, comparada con placebo, redujo los niveles de triglicéridos y de VLDL en torno a un 20%. La ApoB se redujo en torno a un 25%.

Satisfacción con el tratamiento y calidad de vida

En el programa de estudios clínicos PIONEER, se utilizaron diversas medidas de PROMs: la satisfacción con el tratamiento, mediante el *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ), y su impacto sobre el bienestar, la calidad de vida y el funcionamiento físico. Los resultados del DTSQ fueron similares con semaglutida o con sitagliptina⁵⁰, un fármaco bien tolerado por los pacientes.

También se empleó el cuestionario *Control of Eating Questionnaire* (CoEQ). Es un cuestionario que consta de 21 ítems diseñados para evaluar la gravedad y el tipo de “antojos” de comida (*craving*, en inglés) que un individuo experimenta durante los 7 días anteriores. Fue empleado en el estudio PIONEER 2 y se observaron mejores puntuaciones en los pacientes tratados con semaglutida oral frente a los tratados con empaglifozina en las dimensiones de “control del ansia de comer” y el “ansia de comer algo salado”, a pesar que las reducciones de peso, como se ha comentado, fueron similares con ambos tratamientos.

En el estudio PIONEER 8, en comparación con sitagliptina, los pacientes tratados con semaglutida presentaron mejores resultados en las dimensiones de función física, empleando el cuestionario *The Impact of Weight on Quality of Life questionnaire Clinical Trial Version* (IWQOL-Lite-CT). Es posible que las reducciones de peso corporal se asocien a mejoras en el estado de ánimo. También se observaron mejoras mediante el conocido cuestionario SF-36v2 en algunos dominios de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con insuficiencia renal moderada (PIONEER 5) y en los tratados con insulina (PIONEER 8).

Costes

Se han realizado diversos estudios en diferentes países evaluando la eficiencia del tratamiento con semaglutida oral en función de las características del sistema de salud de cada país.

En un estudio realizado en España, semaglutida oral de 14 mg se asoció con una razón de coste-efectividad incremental (RCEI) de 1.339 euros por años de vida ganados ajustados a calidad (AVAC) frente a empaglifozina y se consideró dominante (clínicamente superior y con ahorro de costes) frente a sitagliptina y liraglutida. Los análisis adicionales demostraron

que la semaglutida oral de 7 mg se asoció con mejoras de 0,11 AVAC y un aumento de los costes de 226 euros frente a sitagliptina y, por tanto, se asoció con una RCEI de 2.011 euros por AVAC ganado. Semaglutida oral de 14 mg fue, por tanto, dominante frente a sitagliptina y liraglutida, y coste-efectiva frente a empaglifozina para el tratamiento de la DM2 en España⁵¹.

En Holanda, basándose en proyecciones a largo plazo, la semaglutida oral de 14 mg se consideró rentable (coste-efectiva) frente a la empaglifozina de 25 mg y sitagliptina de 100 mg y dominante frente a la liraglutida de 1,8 mg para el tratamiento de la DM2⁵².

También en el Reino Unido, semaglutida oral fue rentable (coste-efectiva) frente a empaglifozina y sitagliptina, y dominante frente a liraglutida, para el tratamiento de la DM2⁵³.

Estudios similares con resultados también parecidos se han publicado en otros países como Portugal⁵⁴, Suecia⁵⁵ o Estados Unidos⁵⁶.

Seguridad cardiovascular

En el programa PIONEER, el estudio PIONEER 6 evaluó la seguridad cardiovascular comparando semaglutida de 14 mg con placebo. Se trató de un estudio de no inferioridad en línea con las instrucciones de la FDA americana de garantizar la seguridad cardiovascular de todos los fármacos para el tratamiento de la diabetes de nueva aprobación. Por tanto, no fue un estudio diseñado para valorar el beneficio cardiovascular de semaglutida oral pues ya se había comprobado con las formulaciones parenterales de semaglutida. Así, el estudio SUSTAIN 6⁵⁷ incluyó más de 3.000 pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo cardiovascular que ya recibían un tratamiento activo para sus factores de riesgo cardiovascular. La semaglutida en administración semanal subcutánea, demostró una reducción del 26% del riesgo por muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus no mortales frente a placebo, añadido al tratamiento estándar.

En el estudio PIONEER se evaluaron numerosos indicadores de seguridad cardiovascular. El principal objetivo o MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) fue la combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. Hubo un MACE expandido que incluía: muerte por causas CV, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, angina de pecho inestable con hospitalización o insuficiencia cardíaca con hospitalización. Y otro objetivo compuesto incluyendo

muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. Además cada uno de estos indicadores se evaluó de forma individual. En todos los indicadores semaglutida mostró seguridad cardiovascular, no observándose incremento de riesgo frente a placebo en ninguno de ellos.

Además, a pesar de ser un estudio de no inferioridad, se observó que **los pacientes tratados con semaglutida de 14 mg presentaron una reducción de la incidencia de muerte por causa cardiovascular de 51 %** (OR 0,49; IC del 95 %: 0,27-0,92); $p < 0,001$) así como una **reducción de la incidencia de muerte por cualquier causa de 49 %** (OR 0,51; 0,31-0,84).

CONCLUSIONES

La semaglutida oral es la primera formulación oral de un arGLP-1 aprobada en España y puede facilitar un uso más precoz de los arGLP-1 representando una magnífica opción

de tratamiento para los pacientes que prefieren la formulación oral. La eficacia y seguridad de la semaglutida oral se ha evaluado en el programa de ensayos clínicos PIONEER, en el que participaron más de nueve mil pacientes. En estos estudios, semaglutida oral (14 mg) redujo la hemoglobina glicosilada significativamente más que el placebo, la empaglifozina, la dulaglutida y la sitagliptina, y no fue inferior a la liraglutida.

Puede concluirse que es un fármaco muy eficaz al conseguir un buen control glucémico que aporta el paciente con DM2 beneficios añadidos de reducción de peso, seguridad cardiovascular y reducción del riesgo de muerte por causa cardiovascular. Al ser un arGLP-1 administrado de forma oral, aporta un interés añadido para los pacientes o profesionales en los que la vía parenteral represente un problema. Además, según ficha técnica, puede emplearse tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros fármacos antidiabéticos, incluyendo insulina. Por todo ello es un fármaco que permite al médico aportar un abordaje integral temprano a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyseng-Williamson KA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type-2 diabetes: their uses and differential features. *Clin Drug Invest.* 2019;39(8):805-19.
2. Ahrén B. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes: a rational drug development. *J Diabetes Investig.* 2019;10(2):196-201.
3. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-44.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-22.
5. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Díaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30.
6. Hernández AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519-29. 9. American Diabetes Association.
7. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-701.
8. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2020 executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26(1):107-39.
9. Boye KS, Stein D, Matza LS, Jordan J, Yu R, Norrbacka K, et al. Timing of GLP-1 receptor agonist initiation for treatment of type 2 diabetes in the UK. *Drugs R D.* 2019;19(2):213-25.
10. Khatib R, Angus N, Hansen TB, Lambrinou E, Vellone E, Khan M, Lee GA. Perceptions of injectable therapies with cardiovascular benefit: an ACNAP survey of healthcare professionals to explore facilitators and barriers. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2022 Jun 30;21(5):430-437. doi: 10.1093/eurjcn/zvab106. PMID: 34849708.
11. Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. A Pharmacological and Clinical Overview of Oral Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2021 Jun;81(9):1003-1030. doi: 10.1007/s40265-021-01499-w. Epub 2021 May 8. PMID: 33964002; PMCID: PMC8217049.
12. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Rønne J, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med.* 2018;10(467):eaar7047.
13. Buckley ST, Schéele SG, Kirk RK, Knudsen LB. Mechanism of absorption mediated by SNAC in an oral formulation of semaglutide. *Diabetes.* 2017;66(Suppl 1):A322.
14. Ficha técnica de Rybelsus. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201430005/FT_1201430005.pdf. [Consultado el 25 de noviembre de 2022].
15. Granhall C, Søndergaard FL, Thomsen M, Anderson TW. Pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(12):1571-80. 37.
16. Bækdal TA, Thomsen M, Kupčová V, Hansen CW, Anderson TW. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral semaglutide in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(10):1314-23.
17. Bækdal TA, Borregaard J, Donsmark M, Breitschaft A, Søndergaard FL. Evaluation of the effects of water volume with dosing and post-dose fasting period on pharmacokinetics of oral semaglutide. *Diabetes.* 2017;66(Suppl 1):A315.
18. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, et al. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1724-32.
19. Overgaard RV, Navarria A, Hertz CL, Ingwersen SH. Similar efficacy and gastrointestinal tolerability versus exposure for oral and subcutaneous semaglutide. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(Suppl 1):A187-8.
20. Aroda VR. A review of GLP-1 receptor agonists: evolution and advancement, through the lens of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(Suppl 1):22-33.
21. Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):528-39.
22. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Tetens Hof S, et al. Efficacy, safety and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin ± metformin in patients with type 2 diabetes: the PIONEER 8 trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2262-71.
23. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, Deenadayalan S, Navarria A, Nishijima K, et al. Dose-response, efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):377-91.
24. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S, Navarria A, Gislum M, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):392-406.
25. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-51.
26. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):515-27.

27. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44.
28. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, et al. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1724-32.
29. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2272-81.
30. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-80.
31. Pratley RE, Amod A, Tetens Hof S, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50.
32. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(7):515-27.
33. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-51.
34. Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(7):528-39.
35. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Tetens Hof S, et al. Efficacy, safety and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin ± metformin in patients with type 2 diabetes: the PIONEER 8 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2262-71.
36. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, Deenadayalan S, Navarria A, Nishijima K, et al. Dose-response, efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(5):377-91.
37. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S, Navarria A, Gislum M, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(5):392-406.
38. Orozco-Beltrán D, Guillen-Mollá A, Cebrián-Cuenca AM, Navarro-Pérez J, Gil-Guillén VF, Quesada JA, Pomares-Gómez FJ, Lopez-Pineda A, Carratalá-Munuera C. Hospital admissions trends for severe hypoglycemia in diabetes patients in Spain, 2005 to 2015. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jan;171:108565. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108565. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33242511.
39. Zaccardi F, Dhalwani NN, Webb DR, Davies MJ, Khunti K. Global burden of hypoglycaemia-related mortality in 109 countries, from 2000 to 2014: an analysis of death certificates. *Diabetologia*. 2018 Jul;61(7):1592-1602. doi: 10.1007/s00125-018-4626-y. Epub 2018 May 1. PMID: 29717336; PMCID: PMC6438613.
40. Álvarez-Guisasaola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, Ortega Millán C, Caride Miana E, Navarro-Pérez J, Sagredo Perez J, Barrot de la Puente J, Cos Claramunt FX. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2 [Management of hyperglycaemia with non-insulin drugs in adult patients with type 2 diabetes]. *Aten Primaria*. 2019 Aug-Sep;51(7):442-451. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2019.05.014. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31320123; PMCID: PMC6836897.
41. Pratley RE, Amod A, Tetens Hof S, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50.
42. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(7):515-27.
43. Lyseng-Williamson KA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type-2 diabetes: their uses and differential features. *Clin Drug Invest*. 2019;39(8):805-19.
44. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(7):515-27.
45. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-51.
46. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Vlachó B, Gómez-García A, Mauricio D. Evaluation of clinical and antidiabetic treatment characteristics of different sub-groups of patients with type 2 diabetes: Data from a Mediterranean population database. *Prim Care Diabetes*. 2021 Jun;15(3):588-595. doi: 10.1016/j.pcd.2021.02.003. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33602606.
47. Ryan BL, Brown JB, Glazier RH, Hutchison B. Examining Primary Healthcare Performance through a Triple Aim Lens. *Healthc Policy*. 2016 Feb;11(3):19-31. PMID: 27027790; PMCID: PMC4817963.
48. Saisho Y. Use of Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire in diabetes care: importance of patient-reported outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9):947.
49. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-51.

50. Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):528-39.
51. Franch-Nadal J, Malkin SJP, Hunt B, Martín V, Gallego Estébanez M, Vidal J. The Cost-Effectiveness of Oral Semaglutide in Spain: A Long-Term Health Economic Analysis Based on the PIONEER Clinical Trials. *Adv Ther.* 2022 Jul;39(7):3180-3198. doi: 10.1007/s12325-022-02156-8. Epub 2022 May 12. PMID: 35553372.
52. Malkin SJP, Hunt B, Huisman EL, Grand TS, Chubb B. The long-term cost-effectiveness of oral semaglutide in the Netherlands based on the PIONEER 2, 3 and 4 randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 May;175:108759. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108759. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33744377.
53. Bain SC, Hansen BB, Malkin SJP, Nuhoho S, Valentine WJ, Chubb B, Hunt B, Capehorn M. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin, Sitagliptin and Liraglutide in the UK: Long-Term Cost-Effectiveness Analyses Based on the PIONEER Clinical Trial Programme. *Diabetes Ther.* 2020 Jan;11(1):259-277. doi: 10.1007/s13300-019-00736-6. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31833042; PMCID: PMC6965564.
54. Malkin SJP, Carvalho D, Costa C, Conde V, Hunt B. The long-term cost-effectiveness of oral semaglutide versus empagliflozin and dulaglutide in Portugal. *Diabetol Metab Syndr.* 2022 Feb 14;14(1):32. doi: 10.1186/s13098-022-00801-4. PMID: 35164855; PMCID: PMC8845275.
55. Eliasson B, Ericsson Å, Fridhammar A, Nilsson A, Persson S, Chubb B. Long-Term Cost Effectiveness of Oral Semaglutide Versus Empagliflozin and Sitagliptin for the Treatment of Type 2 Diabetes in the Swedish Setting. *Pharmacoecon Open.* 2022 May;6(3):343-354. doi: 10.1007/s41669-021-00317-z. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35064550; PMCID: PMC9043066.
56. Cui J, Klepser DG, McAdam-Marx C. Short-term cost-effectiveness of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2021 Jul;27(7):840-845. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.7.840. PMID: 34185562.
57. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. 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. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
58. Bryan BL, et al. *Health Policy.* 2016 Feb;11(3):19-31.