



1310 - ESTUDIO COMPARATIVO EN VIDA REAL DEL USO DE SEMAGLUTIDA EN FORMULACIÓN SUBCUTÁNEA Y ORAL, INICIADA *DE NOVO* EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2: ¿LOS EFECTOS DE LA FORMULACIÓN ORAL SON SIMILARES A SU ANÁLOGA SUBCUTÁNEA?

Jie Wei Oscar Li-Zhu^{1,2}, Ines Jiménez Viseu-Pinheiro¹, Silvia Álvarez Kailis¹, Marta Rueda Herrera¹, Christian Aram Tsouroukdissian Alcalá¹, Rafael García Carretero¹ y María Augusta Guillén-Sacoto¹

¹Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España. ²Universidad Francisco de Vitoria, Majadahonda (Madrid), España.

Resumen

Objetivos: Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1) reducen de manera potente la HbA1c, presentan bajo riesgo de hipoglucemia, reducen el peso y se han demostrado beneficios renales y cardiovasculares. Recientemente se ha desarrollado una formulación oral de semaglutida (aGLP-1) (1,2). Comparando resultados del estudio PIONEER 8 (SEMAo) y el SUSTAIN 5 (semaglutida subcutánea (SEMAsc)) parecen similares (3,4). Rune V. Overgaard comparó basándose en modelos farmacocinéticos poblacionales los datos disponibles de SEMAo frente SEMAsc, concluyendo que la variabilidad asociada a SEMAo (concentraciones plasmáticas más bajas respecto a SEMAsc) tiene consecuencias limitadas para las respuestas clínicas (5). Si bien, no hay estudios que comparen ambas formulaciones directamente. En este contexto, planteamos evaluar en vida real, la repercusión clínica y cambios antropométricos en adultos con DM2 que reciben SEMAo respecto a SEMAsc. Se comparará peso, IMC y valores de HbA1C a los 4-6 meses y a los 12 meses tanto de SEMAsc como SEMAo, y se analizará si estos resultados son similares.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo con inclusión consecutiva de pacientes que acuden a consultas entre noviembre 2022 y enero 2023, con inicio en el momento o habiendo iniciado previamente SEMAo/SEMAsc *de novo*.

Resultados: Las características basales previas al inicio de semaglutida en cualquiera de sus formulaciones, fueron similares. Destacando, un mayor tiempo de evolución de DM2 en SEMAsc ($12,7 \pm 11,1$ años vs. $4,6 \pm 3,8$, $p = 0,006$). Hubo una mejoría de la HbA1c, peso e IMC a los 4-6 en ambas formulaciones, y a los 12 meses con SEMAsc (tabla 1). Los antidiabéticos sincrónicos fueron similares entre SEMAo y SEMAsc, destacando las biguanidas (SEMAo 75%, $n = 9$; SEMAsc 76,7%, $n = 23$), seguido de iSGLT-2 (SEMAo 33,3%, $n = 4$; SEMAsc 53,3%, $n = 16$; $p = 0,24$) y por último insulinas (SEMAo 16,7%, $n = 2$; SEMAsc 26,7%, $n = 8$; $p = 0,696$). Comparativamente, SEMAsc y SEMAo obtuvieron resultados similares en la diferencia de peso absoluta y porcentual, en IMC y en cifras de HbA1c a los 4-6 meses y 12 meses, no siendo estadísticamente significativa la diferencia entre ambos grupos. Se confirma así nuestra hipótesis nula (tabla 2). El número de pacientes que

alcanzó dosis máximas (1 mg/14 mg) fue similar (SEMAo 54,5%; SEMAsc 60%). Destacando un menor tiempo hasta alcanzar dosis máximas con SEMAo (10,0 ± 9,2 semanas), respecto SEMAsc (27,0 ± 23,9 semanas), p = 0,036. Respecto a los efectos adversos, fueron mayores con SEMAo (4 (33,3%), n = 12), respecto SEMAsc (1 (3,3%), n = 30). Resultando en una mayor continuación del tratamiento con SEMAsc (29, 96,7%, n = 30) respecto SEMAo (8 (66,7%), n = 12), con p = 0,018 (tabla 3).

	Oral			SC								
	Inicial (N=12) ¹	4-6 meses (N=12) ¹	p-value ²	Inicial (N=2) ¹	12 meses (N=2) ¹	p-value ²	Inicial (N = 30) ¹	4-6 meses (N=30) ¹	p-value ²	Inicial (N=19) ¹	12 meses (N=19) ¹	p-value ²
HbA1c (%)	7.32 ± 1.53 7.30 [6.28-8.05]	6.56 ± 1.27 6.15 [5.75-7.25]	0,02	7.1 ± 1.2 7.1 [6.6-7.5]	6.7 ± 0.6 6.7 [6.5-6.9]	>0,999	7.88 ± 1.62 7.30 [6.82-8.67]	6.74 ± 0.82 6.75 [6.32-7.18]	<0,001	8.1 ± 1.7 7.7 [7.0-8.9]	6.7 ± 1.0 6.6 [6.2-7.1]	0,001
Peso (kg)	97.56 ± 16.88 92.50 [86.25-103.70]	92.08 ± 13.23 87.65 [84.35-99.88]	0,009	85.4 ± 2.3 85.4 [84.6-86.2]	83.2 ± 2.3 83.2 [82.4-84.0]	>0,999	101.22 ± 29.35 90.10 [83.25-109.55]	92.73 ± 24.97 85.40 [78.12-100.95]	<0,001	99.2 ± 25.7 88.0 [84.0-100.0]	92.2 ± 25.1 81.5 [75.8-97.3]	<0,001
IMC	38.46 ± 8.52 34.44 [33.54-43.63]	36.25 ± 6.82 33.69 [31.65-40.37]	0,009	33.2 ± 1.8 33.2 [32.6-33.8]	32.4 ± 3.4 32.4 [31.2-33.6]	>0,999	38.75 ± 8.18 35.42 [33.12-41.36]	35.80 ± 8.06 33.17 [31.10-38.38]	<0,001	37.7 ± 6.8 35.0 [33.5-39.6]	34.9 ± 6.6 32.8 [30.6-36.5]	<0,001
Función renal (Cr; mg/dl)	0.92 ± 0.23 0.85 [0.80-0.98]	0.93 ± 0.23 0.90 [0.73-1.00]	0,944	0.9 ± 0.1 0.9 [0.8-0.9]	1.1 ± 0.3 1.1 [1.0-1.2]	>0,999	0.86 ± 0.27 0.85 [0.63-1.00]	0.91 ± 0.25 0.85 [0.73-1.08]	0,221	0.9 ± 0.3 0.9 [0.8-1.0]	0.9 ± 0.2 0.9 [0.8-1.0]	0,937
Función renal (eFG)	74.00 ± 13.76 72.50 [66.50-85.75]	72.90 ± 16.30 75.50 [60.25-88.75]	0,624	72.5 ± 0.7 72.5 [72.2-72.8]	57.0 ± 24.0 57.0 [48.5-65.5]	>0,999	76.69 ± 15.37 79.50 [69.00-90.00]	74.88 ± 17.34 82.50 [66.25-90.00]	0,446	76.9 ± 14.7 78.0 [71.0-90.0]	76.3 ± 14.5 79.0 [68.0-89.0]	0,712
LDL (mg/dl)	93.30 ± 32.55 94.00 [67.75-121.75]	85.30 ± 25.01 84.00 [72.25-98.50]	0,407	76.5 ± 48.8 76.5 [59.2-93.8]	94.0 ± 55.2 94.0 [74.5-113.5]	>0,999	107.23 ± 39.58 102.00 [80.75-125.50]	86.15 ± 25.34 81.00 [71.50-107.50]	0,003	107.8 ± 44.5 98.0 [80.0-123.0]	76.2 ± 24.2 71.0 [56.0-91.5]	0,004
TAS (mmHg)	130.80 ± 8.70 131.00 [122.00-139.00]	129.30 ± 11.76 130.00 [120.00-138.75]	0,798	136.0 ± 8.5 136.0 [133.0-139.0]	135.0 ± 7.1 135.0 [132.5-137.5]	>0,999	138.65 ± 15.65 140.00 [128.50-147.75]	130.54 ± 12.09 130.00 [121.50-140.00]	0,004	138.6 ± 17.3 140.0 [127.5-149.0]	130.3 ± 15.5 130.0 [120.0-140.0]	0,058
TAD (mmHg)	65.40 ± 8.15 60.00 [60.00-69.25]	72.40 ± 13.86 70.00 [61.00-78.75]	0,295	76.0 ± 8.5 76.0 [73.0-79.0]	72.0 ± 2.8 72.0 [71.0-73.0]	>0,999	78.19 ± 12.19 80.00 [70.00-86.50]	73.00 ± 8.86 71.00 [68.00-80.00]	0,021	78.5 ± 12.5 81.0 [68.0-88.5]	70.9 ± 12.5 70.0 [62.0-80.0]	0,033

¹Media ± DE; Mediana [rango intercuartil]; n(%). HbA1c: Hemoglobina glicosilada. IMC: Índice de masa corporal. eFG: Filtrado glomerular estimado. LDL: low density lipoprotein. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. SC: Subcutánea

	Total (N = 42) ¹	Oral (N = 12) ¹	SC (N = 30) ¹	p-value ²
Diferencia Peso 4-6 meses (kg)				0,54
Media ± DE	- 5.58 ± 5,15	- 5.00 ± 1.50	- 5.85 ± 5.32	
Mínimo --- Máximo	- 20--- 1,8	- 16.0 --- 0.5	- 20.0---1.80	
No disponible	5	0	1	
Diferencia Peso 4-6 meses (%)				0,494
Media ± DE	- 5.41 ± 4.34	- 4.76 ± 3.95	- 5.71 ± 4.56	
Mínimo --- Máximo	- 7,34 --- 0.81	-12.2 --- 0.44	- 14.46 --- 1.95	
No disponible	5	0	1	
Diferencia IMC 4-6 meses				0,54
Media ± DE	- 2.20 ± 2.00	- 2.02 ± 2.10	- 2.28 ± 2.00	
Mínimo --- Máximo	- 7.34 --- 0.81	- 6.93 --- 0.22	- 7.35 --- 0.81	
No disponible	5	0	1	
Diferencia HbA1c 4-6 meses (%)				0,334
Media ± DE	-1.02 ± 1.33	- 0,73 ± 0.82	- 1.15 ± 1.52	
Mínimo --- Máximo	-5.80 --- 2.50	- 2.40 --- 0,40	- 5.8 --- 2.5	
No disponible	5	0	1	
Diferencia Peso 12 meses (kg)				0,54
Media ± DE	- 6.45 ± 4.44	- 2.20 ± 4.52	- 6.91 ± 4.18	
Mínimo --- Máximo	- 14.8 --- 1,3	- 5.40 --- 1.0	- 14.80 --- 1.30	
No disponible	21	10	1	
Diferencia Peso 12 meses (%)				0,494
Media ± DE	-16.8 ± 1.62	- 2.50 ± 5.23	- 7.12 ± 4.59	
Mínimo --- Máximo	- 6.68 --- 1.02	- 6.20 --- 1.19	- 16.81 --- 1.62	
No disponible	21	10	1	
Diferencia IMC 12 meses				0,54
Media ± DE	- 2.51 ± 1.75	- 0.78 ± 1.69	- 2.69 ± 1.70	
Mínimo --- Máximo	- 6.24 --- 0.53	- 1.98 --- 0.41	- 6.24 --- 0.53	
No disponible	21	0	1	
Diferencia HbA1c 12 meses (%)				0,334
Media ± DE	- 1.25 ± 1.58	- 0,35 ± 0.63	- 1.35 ± 1.63	
Mínimo --- Máximo	- 6.70 --- 1.90	- 0.8 --- 0.10	- 6.70 --- 1.90	
No disponible	21	0	1	

Discusión: Si bien la respuesta clínica entre SEMAo y SEMAsc es similar en nuestra cohorte, el seguimiento longitudinal de SEMAo ha sido escasa (únicamente 2 pacientes con revisión a los 12 meses), lo cual puede influir en los resultados obtenidos. Destaca una escalada de dosis más rápida con SEMAo respecto SEMAsc, y mayores efectos secundarios con SEMAo resultando en una mayor discontinuación del tratamiento.

Conclusiones: En nuestra cohorte, los efectos clínicos de SEMAo y SEMAsc son similares, por lo que SEMAo es una buena alternativa en aquellos pacientes que no presenten efectos adversos, siendo esta la causa fundamental de discontinuación de SEMAo.

Bibliografía

1. Cases A. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo. Nefrología. 2022.
2. Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, *et al.* Safety and Pharmacokinetics of Single and

Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Jun 18;58(6):781-91.

3. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, *et al.* Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care.* 2019 Dec 1;42(12):2262-71.
4. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, *et al.* Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jun 1;103(6):2291-301.
5. Overgaard RV, Hertz CL, Ingwersen SH, *et al.* Levels of circulating semaglutide determine reductions in HbA1c and body weight in people with type 2 diabetes. *Cell Rep Med.* 2021 Sep;2(9):100387.