



# Revista Clínica Española



<https://www.revclinesp.es>

## 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<sup>1,2</sup>, Ines Jiménez Viseu-Pinheiro<sup>1</sup>, Silvia Álvarez Kailis<sup>1</sup>, Marta Rueda Herrera<sup>1</sup>, Christian Aram Tsouroukdissian Alcalá<sup>1</sup>, Rafael García Carretero<sup>1</sup> y María Augusta Guillén-Sacoto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España. <sup>2</sup>Universidad 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 ± 11,1 años vs. 4,6 ± 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					
	Initial (N=12) <sup>1</sup>	4-6 meses (N=12) <sup>2</sup>	p-value <sup>3</sup>	Initial (N=2) <sup>1</sup>	12 meses (N=2) <sup>1</sup>	p-value <sup>3</sup>	Initial (N=30) <sup>1</sup>	4-6 meses (N=30) <sup>2</sup>	p-value <sup>3</sup>	Initial (N=19) <sup>1</sup>	12 meses (N=19) <sup>1</sup>	p-value <sup>3</sup>
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]	129.90 ± 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

<sup>1</sup>Media ± 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) <sup>1</sup>	Oral (N = 12) <sup>1</sup>	SC (N = 30) <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
<b>Diferencia Peso 4-6 meses (kg)</b>				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	
<b>Diferencia Peso 4-6 meses (%)</b>				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	
<b>Diferencia IMC 4-6 meses</b>				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	
<b>Diferencia HbA1c 4-6 meses (%)</b>				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	
<b>Diferencia Peso 12 meses (kg)</b>				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	
<b>Diferencia Peso 12 meses (%)</b>				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	
<b>Diferencia IMC 12 meses</b>				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	
<b>Diferencia HbA1c 12 meses (%)</b>				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.