

Análogos orales del GLP-1: perspectivas en el control glucémico y riesgo cardiorenal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Oral analogues of GLP-1: perspectives on glycemic control and cardiorenal risk in patients with type 2 diabetes mellitus

Jorge Rico-Fontalvo^{1,2*}, Rodrigo Daza-Arnedo¹, Lourdes C. Vázquez-Jiménez³, Tomas Rodríguez-Yáñez⁴, María Raad-Sarabia⁵, Néstor Toapanta⁶, Rafael V. Pérez⁷, Juan Montejo-Hernández¹ y María J. Soler⁶

¹Departamento de Nefrología, Comité de Riñón, Diabetes y Metabolismo, Asociación Colombiana de Nefrología e HTA, Bogotá, Colombia; ²Departamento de Medicina, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia; ³Departamento de Nefrología, Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Asunción, Paraguay; ⁴Departamento de Medicina Interna, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia; ⁵Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Epidemiología Clínica, Fundación Universidad del Norte, Sinú, Colombia; ⁶Departamento de Nefrología, Hospital Universitario Vall de Hebron, Barcelona, España; ⁷Departamento de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, Santafé de Antioquia, Antioquia, Colombia

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la primera causa de inicio de terapia renal sustitutiva en la actualidad. El manejo de la DM2 en los últimos años ha pasado de un abordaje glucocéntrico a un abordaje global priorizando los tratamientos que ofrecen protección renal y cardiovascular. En este artículo revisamos en profundidad la farmacocinética y farmacodinamia del primer análogo oral del péptido similar al glucagón-1 (semaglutida oral) comparado con su formulación subcutánea. El conocimiento e implementación de dichos fármacos nos serán de gran utilidad en la práctica clínica habitual.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. Semaglutida.

Abstract

Currently, type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the leading cause of end-stage kidney disease. The management of T2DM in recent years has moved from a glucocentric approach to a global approach with the priority of introducing treatments that offer renal and cardiovascular protection. In this article we review in depth the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the first oral analogue of glucagon-like peptide-1 (oral semaglutide) in comparison with its subcutaneous formulation. The knowledge and implementation of these drugs will be very useful in the daily clinical practice.

Keywords: Diabetes Mellitus. Glucagon-like peptide 1 receptor analogues. Semaglutide.

*Correspondencia:

Jorge Rico-Fontalvo
E-mail: jorgericof@yahoo.com

Fecha de recepción: 18-11-2023
Fecha de aceptación: 10-12-2023
DOI: 10.24875/NEFRO.23000052

Disponible en internet: 15-04-2024
Nefro Latinoam. 2024;21:22-28
www.nefrologialatinoamericana.com

2444-9032/© 2023 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El abordaje tradicional del manejo terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha centrado en el control glucémico. Sin embargo, en los últimos años, ha surgido una visión holística de la enfermedad que ha modificado el abordaje glucocéntrico dirigiendo la terapia hacia un nuevo abordaje global con la introducción de fármacos con beneficios cardiovasculares y renales donde, a efectos de elegir el tratamiento, se tiene en cuenta a cada paciente de forma individual considerando el control glucémico, la reducción de peso, la gestión del riesgo cardiovascular (RCV) y renal asociado al manejo de comorbilidades tales como dislipidemia e hipertensión arterial (HTA)^{1,2}.

En los últimos años, el desarrollo de nuevas moléculas, más allá de la terapia estándar con metformina, inhibidores de la DPP-4 e insulina, inhibidores de SGLT2, ha dado como resultado los análogos del receptor péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1) como alternativa atractiva y prometedora en el manejo de pacientes con DM2^{3,4}. Los arGLP-1 son fármacos que han aportado beneficios adicionales en el tratamiento de pacientes con DM2 que van más allá del control glucémico considerándose una opción de tratamiento eficaz en pacientes con alto RCV y aquellos que requieran control de peso. Sin embargo, debido a su farmacocinética solo estaban disponibles en presentaciones parenterales lo cual ha limitado su uso como terapia de primera línea⁵. Recientemente, el desarrollo de modificaciones en su estructura molecular ha permitido la posibilidad de administrarlos por vía oral, siendo una alternativa para mejorar la accesibilidad al fármaco. En el presente manuscrito realizamos una revisión de la farmacocinética y farmacodinamia de los arGLP-1, enfocándonos en la semaglutida, y comparamos las características más importantes en cuanto a la administración oral frente a subcutánea de dicho fármaco a la luz de la evidencia clínica más relevante en los últimos años.

Farmacocinética de los análogos del receptor GLP-1: administración oral frente a subcutánea

El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), un producto derivado del gen del glucagón, es un péptido endógeno constituido por 20 aminoácidos que se libera en la circulación entre 3 y 5 minutos después de la ingesta de alimentos⁶. Además de ejercer su efecto en el páncreas como secretagogo de insulina e inhibir la secreción de

glucagón, en el sistema nervioso central, estimula el centro de saciedad para disminuir la ingesta de alimentos y agua, lo cual resulta en un descenso del peso corporal. A nivel gástrico retarda la velocidad de vaciamiento y disminuye la secreción de ácido regulando así los niveles de glucosa posprandiales⁷. Tras su liberación es degradado rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) resultando en una vida media corta de unos 2 minutos⁸.

Los arGLP-1 son fármacos peptídicos desarrollados con una estructura molecular similar al péptido GLP-1 endógeno, pero con modificación en su composición química de tal forma que desencadene sus beneficios fisiológicos, pero con una vida media prolongada pues aumentan el tiempo de resistencia a la inactivación por el DPP4 endógeno⁹. En la actualidad existen 6 fármacos aprobados para su uso dentro de esta categoría: exenatida, liraglutida, semaglutida, albiglutida, lixisenatida y dulaglutida. No obstante, la albiglutida no se está comercializada⁹.

Semaglutida es un péptido de 30 aminoácidos muy similar al GLP-1 endógeno con dos modificaciones claves en su estructura que prologan su vida media: la sustitución de alanina en la posición 8 por ácido α -aminoisobutírico que impide su degradación por DPP4 endógena y la adición de un espaciador para conjugar el ácido graso C18 con la lisina en la posición 26 que lo fija a la albúmina aumentando su vida media y retrasando la excreción renal^{10,11}. Dichos cambios permiten que la administración subcutánea del semaglutida tenga una vida media larga, favoreciendo su administración 1 vez por semana con una biodisponibilidad del 94% con una eficacia y seguridad evaluada en diferentes grupos poblacionales incluso en individuos con patología renal^{12,13}.

En el año 2019, la formulación oral de semaglutida fue aprobada por la FDA convirtiéndose, así, en el primer arGLP-1 en ser comercializado en esta presentación. Semaglutida oral está formulado con N-(8-2 hidroxibenzoil amino) caprilato de sodio (SNAC), lo cual favorece la solubilidad del fármaco y mejora la biodisponibilidad gastrointestinal¹⁴.

Los efectos del SNAC en la absorción de semaglutida son complejos. En primer lugar, disminuye la degradación del fármaco en el estómago dado que actúa a modo de *buffer* aumentando el pH gástrico y disminuyendo la degradación enzimática. En segundo lugar, la unión con el SNAC permite aumentar la lipofilia de semaglutida mejorando su absorción a través de la membrana lipídica gastrointestinal y facilitando su entrada a la circulación. Una vez en la circulación sistémica, las dos moléculas se disocian y semaglutida

Tabla 1. Farmacocinética de la semaglutida

Características	Semaglutida (Subcutánea)	Semaglutida (Oral)
Absorción		
Biodisponibilidad absoluta	89%	0,4-1%
Concentración plasmática en meseta	65 ng/ml (0,5 mg; una vez por semana)	6,7 nmol/l (7 mg; una vez al día)
Tiempo para alcanzar concentración plasmática en estado estacionario	123 ng/ml (1 mg; una vez a la semana)	14,6 nmol/l (14 mg; una vez al día)
Tiempo para alcanzar concentración máxima	4-5 semanas	4-5 semanas
	1-3 días	1 hora
Distribución		
Volumen de distribución	12,5 l	8 l
Unión a proteínas	> 99%	> 99%
Vías de metabolización	Degradación proteolítica seguida de oxidación de ácidos grasos.	Degradación proteolítica seguida de oxidación de ácidos grasos.
Perfil de eliminación		
Vida media de eliminación	1 semana	1 semana
Velocidad de eliminación	0,05 l/hora	0,04 l/hora

Tabla adaptada de Mahapatra y colaboradores (1).

interactúa en el organismo de la misma forma que lo hace la administración subcutánea¹⁵.

Comparado con la mayoría de fármacos administrados por vía oral, la absorción de semaglutida se lleva a cabo, por completo, en el estómago y depende directamente de la cantidad de SNAC con la que está coformulado; los estudios han demostrado que 300 mg de SNAC producen los mayores niveles circulantes en plasma¹⁶. Su degradación es principalmente por la DPP4, otras endopeptidasas y los productos se eliminan en la orina y las heces, al igual que la administración subcutánea¹⁶. La recomendación es consumirlo con el estómago vacío, idealmente 30 minutos antes de la ingesta de alimentos¹⁶. La biodisponibilidad del fármaco en su formulación oral es menor que en su formulación subcutánea. No obstante, para compensar esta situación se administran dosis más altas para lograr los mismos resultados clínicos¹⁷. En la **tabla 1** se resumen las principales características farmacocinéticas de la semaglutida oral frente a la subcutánea.

Semaglutida oral y control glucémico

El trabajo inicial que soporta la evidencia del uso de semaglutida oral como arGLP-1 es un informe preliminar de un ensayo clínico aleatorizado (ECA), fase 2, de grupos paralelos, de búsqueda de dosis, a 26 semanas de duración. Con una población de 632 participantes, demostró un mejor control glucémico en pacientes con diabetes no controlados a 26 semanas, sustentando el desarrollo de ensayos clínicos posteriores más robustos que discutiremos en los apartados siguientes¹⁸.

El estudio PIONEER 2 comparó el uso de arGLP-1 orales frente a inhibidores de SGLT-2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada, ambos grupos tratados en terapia basal con metformina. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir un tratamiento abierto una vez al día con semaglutida oral de 14 mg (n = 412) o empagliflozina 25 mg (n = 410) con seguimiento a 52 semanas. Semaglutida oral logró un mayor descenso de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) que la empagliflozina a las 26 semanas de tratamiento (-1,3% frente a -0,9%), para una diferencia estimada de -0,4% favorable a la semaglutida (IC95% -0,6 a -0,3; p < 0,0001); sin embargo, no se demostró superioridad en la reducción de peso¹⁹.

En este sentido, el PIONEER 3, un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos, evaluó la eficacia y perfil de seguridad de semaglutida oral frente a sitagliptina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina con o sin sulfonilurea. Se aleatorizó a pacientes con semaglutida oral una vez al día, en dosis de 3 mg (n = 466), 7 mg (n = 466) o 14 mg (n = 465), o sitagliptina, 100 mg (n = 467). Se incluyó a un total de 1.864 participantes, con una HbA1c media de 8,3% (DE = 0,9%) y un IMC 32,5 de (DE = 6,4). Se logró identificar una reducción en los valores de hemoglobina glicosilada con semaglutida de 7 y 14 mg/día frente a sitagliptina, con una diferencia de -0,3% (IC95%: -0,4% a -0,1%) para la dosis de 7 mg/día y una diferencia de -0,5% (IC95%: -0,6% a -0,4%) para la dosis de 14 mg/día, con una p = < 0,001. Además, mostró un descenso favorable del peso cuando se comparó semaglutida 7 y 14 mg frente a sitagliptina con una

diferencia de -1,6 kg (IC95%: -2,0 a -1,1 kg) y -2,5 kg (IC95%: -3,0 a -2,0 kg) respectivamente, con un valor de $p = < 0,001$ para ambos²⁰.

Semaglutida oral y reducción del peso

En general, en el programa PIONEER, los pacientes con DM2 que recibieron de base diferentes alternativas terapéuticas para reducir la glucosa, se logró una reducción de peso de al menos el 5% dependiente directamente de la dosis. Este beneficio se mantiene a lo largo de los ensayos clínicos tanto en los grupos con comparadores activos como en aquellos comparados con placebo. Un metaanálisis que incluyó 9 ensayos clínicos para el análisis global del uso de semaglutida oral en pacientes con DM2, demostró una disminución del peso corporal en 2,9 kg a favor de semaglutida en comparación con placebo (IC95% -3,69 A -2,30). Estos resultados son consistentes para todas las dosis con una mayor reducción a dosis de 14 mg (-3,28 kg, IC95% -3,85 a -2,71)²¹. En base a estos ensayos clínicos y sus análisis de subgrupos, los beneficios en reducción de peso con los arGLP-1 administrados por vía oral parecen conservarse con relativa eficacia respecto a otras medicaciones empleadas en el manejo de la DM2 e incluso frente a semaglutide subcutáneo.

Semaglutida oral y riesgo cardiovascular

En pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto, los arGLP-1 ha demostrado reducción del resultado primario cardiovascular. Dentro de estos ECA se incluyen el ensayo clínico LEADER con liraglutida²², HARMONY con albiglutida²³, REWIND con dulaglutida²⁴ y SUSTAIN-6 con semaglutida subcutánea²⁵. De manera constante, en estos trabajos se logró demostrar un descenso en la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos.

Respecto a la semaglutida oral, el ensayo clínico PIONEER 6 fue diseñado para evaluar el perfil de seguridad cardiovascular de este fármaco frente a placebo en un abordaje de no inferioridad. Se trata de un ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo de pacientes con DM2 en alto alto riesgo cardiovascular que incluyó a una población total de 3.183 pacientes (1.591 pacientes en el grupo de semaglutida oral frente a 1,952 en el grupo placebo). El objetivo primario, un compuesto de eventos cardiovasculares adverso mayores que incluía mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio fatal y accidente cerebrovascular no fatal, se observó en 61 de los 1.591 pacientes aleatorizados a recibir semaglutida oral (3,8%) frente a 76

eventos en los 1.592 participantes asignados a recibir placebo (4,8%) con un HR de 0,79 (IC95%: 0,57 – 1,11; $p < 0,001$) lo cual demuestra la no inferioridad del fármaco frente al placebo descartando un exceso de riesgo cardiovascular del 80% y sugiriendo un perfil de seguridad similar al de la semaglutida subcutánea²⁶.

Este ECA permite tener información preliminar sobre la no inferioridad de la semaglutida en el tratamiento de pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular. No obstante, se hace necesario realizar ensayos clínicos que permitan evaluar la superioridad del fármaco. En la actualidad, se encuentra en curso el ensayo clínico SOUL, un estudio aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo para evaluar desenlaces de seguridad y el beneficio cardiovascular en pacientes con DM2 tratados con semaglutida oral, los resultados estarán disponibles en 2024 (*Clinical Trials NCT03914326*)²⁷.

Semaglutida oral y seguridad renal

La enfermedad renal crónica (ERC) es una comorbilidad frecuente en pacientes con DM2^{28,29}. En 2018 se realiza un primer ensayo clínico que evalúa el uso de semaglutida oral en pacientes con ERC leve, moderada y grave frente a pacientes con una función renal normal. Este estudio incluyó a 71 pacientes que recibieron semaglutida oral a dosis creciente: 24 con función renal normal, 12 con compromiso leve, 12 con compromiso moderado, 12 con compromiso grave y 11 en terapia de reemplazo renal. Este ensayo clínico concluyó que la farmacocinética de la semaglutida oral no se vio afectada por la enfermedad renal crónica ni siquiera en sujetos en hemodiálisis³⁰.

El ECA PIONEER 5, evaluó la eficacia y seguridad de semaglutida en pacientes con ERC y una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) de 30 a 59 ml/min/1.73m². Este estudio incluyó a un total de 324 pacientes aleatorizados al grupo de semaglutida (163 pacientes) frente a placebo (161 pacientes), evidenciando que a la semana 26 de tratamiento con semaglutida oral existía una disminución de los niveles de hemoglobina glucosilada aproximadamente en un -1% de los pacientes del grupo a tratamiento con semaglutida frente al -0,2% del grupo de placebo con una diferencia estimada de tratamiento del -0,8% (IC95%: -1% a -0,6%). Además, se observaron diferencias en el peso corporal, con una disminución de -3,7 kg en el grupo semaglutida frente a -1,1 kg en el grupo placebo³⁰.

Los estudios anteriores demuestran que la semaglutida oral fue eficaz en pacientes con DM2 y ERC moderada proporcionando una alternativa de tratamiento en esta

Tabla 2. Descripción ensayos clínicos PIONEER

ENSAYO CLINICO	COMPARADOR	INTERVENCION	PARTICIPANTES	SEGUIMIENTO	DESENLACE PRIMARIO
PIONEER 1 (32)	Comparado con placebo	Semaglutida oral 3 mg Semaglutida oral 7 mg Semaglutida oral 14 mg Placebo	703 ptes. DM2	26 semanas	Control glucémico. Cambio en HbA1% a la semana 26 respecto a la línea de base.
PIONEER 2 (19)	Comparador activo	Semaglutida oral 14 mg Empaglifozina 25 mg	822 ptes. DM2	52 semanas	Control glucémico. Cambio en HbA1% a la semana 26 respecto a la línea de base.
PIONEER 3 (20)	Comparador activo	Semaglutida oral 3 mg Semaglutida oral 7 mg Semaglutida oral 14 mg Sitagliptina 100 mg	1864 ptes. DM2	7 8 semanas	Control glucémico. Cambio en HbA1% a la semana 26 respecto a la línea de base.
PIONEER 4 (33)	Comparador activo y placebo	Semaglutida oral 14 mg Liraglutida SC 1,8 mg Placebo	711 ptes. DM2	52 semanas	Control glucémico. Cambio en HbA1% a la semana 26 respecto a la línea de base.
PIONEER 5 (31)	Comparado con placebo	Semaglutida oral 14 mg Placebo	324 ptes. DM2 + ERC moderada	26 semanas	Control glucémico. Cambio en HbA1% a la semana 26 respecto a la línea de base.
PIONEER 6 (26)	Comparado con placebo	Semaglutida oral 14 mg Placebo	3183 ptes. DM2 y RCV alto	Tiempo hasta la aparición del primer evento cardiovascular	Tiempo hasta la ocurrencia del MACE
PIONEER 7 (34)	Comparador activo	Semaglutida oral flex Sitagliptina 100 mg	504 ptes. DM2	52 semanas	Objetivo de HbA1% < 7% a la semana 52
PIONEER 8 (35)	Comparado con placebo	Semaglutida oral 3 mg Semaglutida oral 7 mg Semaglutida oral 14 mg Placebo	731 ptes. DM2	52 semanas	Control glucémico. Cambio en HbA1% a la semana 26 respecto a la línea de base.
PIONEER 9 (36)	Comparador activo y con placebo	Semaglutida oral 3 mg Semaglutida oral 7 mg Semaglutida oral 14 mg Liraglutida SC 0.9 mg Placebo	243 ptes. DM2	52 semanas	Control glucémico. Cambio en HbA1% a la semana 26 respecto a la línea de base.
PIONEER 10 (37)	Comparador activo	Semaglutida oral 3 mg Semaglutida oral 7 mg Semaglutida oral 14 mg Dulaglutida 0,75 mg	458 ptes. DM2	52 semanas	Numero de eventos adversos emergentes a la semana 57

DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1%: hemoglobina glucosilada; ERC: enfermedad renal crónica; RCV: riesgo cardiovascular.

población. El ensayo clínico SOUL, aún en curso, presentara los resultados de seguridad cardiovascular en individuos con ERC (*Clinical Trials NCT03914326*) (27). En la [tabla 2](#) se resumen las principales características de la serie de estudios PIONEER con semaglutida oral³¹⁻³⁷.

Conclusiones

Semaglutida oral es un medicamento altamente innovador, siendo hasta la fecha el único fármaco oral disponible dentro de este grupo de fármacos. Semaglutida

oral se puede considerar una opción de terapia farmacológica en personas con DM2, principalmente por su gran efecto metabólico y perfil de seguridad cardio-renal. Los ensayos clínicos y la evidencia actual confirman su buen perfil de seguridad y eficacia en el control glucémico y la pérdida de peso, además de su efectividad en pacientes con ERC y seguridad cardiovascular. Estamos a la espera de próximos ensayos clínicos que demuestren beneficios en materia de protección cardiovascular de este fármaco oral que ya se han descrito en otros fármacos de la familia arGLP-1 en

presentación subcutánea. El futuro aparenta ser promisorio en lo referente a esta clase terapéutica, específicamente en sus diferentes formas de presentación (oral frente a inyectable).

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los colaboradores con este manuscrito.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo fue realizado con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que J.R.F informa honorarios por conferencias, consultoría desde AstraZeneca, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Lillie, Bayer, MSD; R.D.A informa honorarios por conferencias, consultoría desde AstraZeneca, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Bayer; J.M.H informa honorarios por conferencias, consultoría desde AstraZeneca, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Bayer; M.J.S. informa honorarios por conferencias, consultoría desde AstraZeneca, Novo Nordisk, Esteve, Vifor, Bayer, Mundipharma, Ingelheim Lilly, Jansen, Traverso, ICU Medical y Boehringer. Los demás autores no reportan conflicto de interés.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes. Vol. 23, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022.
- Rico Fontalvo JE. Guía de práctica clínica para la enfermedad renal diabética. *Revista Colombiana de Nefrología*. 2021;8(2).
- Rico Fontalvo JE, Daza Arnedo R, Raad M, Pájaro N, Correa Guerrero J, Villacob Oviedo A, et al. Agonistas del receptor Glp-1: Desde su efecto fisiológico en el sistema incretina hasta su rol en enfermedad renal diabética. *Archivos de medicina*, ISSN-e 1698-9465, Vol 17, N° 2, 2021. 2021;
- Lopera Vargas JM, Rico Fontalvo JE, Melgarejo R. E, Castillo Barrios GA, Ramírez Rincón A, Gomez AM, et al. Efecto de terapias farmacológicas para el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los desenlaces vasculares. *Revista Colombiana de Nefrología*. 2020 Apr 13;7(1):44–59.
- Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jódar E, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1–7 trials. Vol. 45, *Diabetes and Metabolism*. 2019.
- Cho YM, Fujita Y, Kieffer TJ. Glucagon-like peptide-1: Glucose homeostasis and beyond. *Annual Review of Physiology*. 2014.
- Medicina A DE, Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Raad-Sarabia M, Pájaro-Galvis N, Correa-Guerrero J, et al. Agonistas Del Receptor Glp-1: Desde su Efecto Fisiológico en el Sistema Incretina Hasta su Rol en Enfermedad Renal Diabética. *Glp-1 Receptor Agonists: From their Physiological Effect on the Incretin System to their Role in Diabetic Kidney Disease*. 17(2). Available from: www.archivosdemedicina.com
- Nadkarni P, Chepurmy OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2014.
- Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012.
- Tran KL, Park YI, Pandya S, Mulyil NJ, Jensen BD, Huynh K, et al. Overview of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Am Health Drug Benefits*. 2017;
- Anderson SL, Beutel TR, Trujillo JM. Oral semaglutide in type 2 diabetes. Vol. 34, *Journal of Diabetes and its Complications*. Elsevier Inc.; 2020.
- Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes. Vol. 23, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022.
- Daza-Arnedo R, Rico-Fontalvo J, Raad-Sarabia M, Ramos-Clason E, Bohórquez-Rivero J, Montejo-Hernández J, et al. Semaglutida en enfermedad renal diabética: Experiencia en dos programas de salud renal en Colombia. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2022 Sep 21;9(3).
- CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
- Bucheit JD, Pamulapati LG, Carter N, Malloy K, Dixon DL, Sisson EM. Oral Semaglutide: A Review of the First Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist. Vol. 22, *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2020.
- Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, Maarbjerg SJ, Pyke C, Ahnfelt-Ronne J, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med*. 2018;10(468).
- Jensen L, Helleberg H, Roffel A, van Lier JJ, Bjørnsdóttir I, Pedersen PJ, et al. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;104.
- Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017;318(15).
- 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).
- 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 Sulfonamide: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019;321(15).
- Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, Karagiannis T, Matthews DR, Tsapas A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(3).
- Marso SP, Daniels GH, Frandsen KB, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;

23. Hernandez 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;
24. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;
25. 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;
26. 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. *New England Journal of Medicine*. 2019;
27. McGuire DK, Busui RP, Deanfield J, Inzucchi SE, Mann JFE, Marx N, et al. Effects of oral semaglutide on cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease and/or chronic kidney disease: Design and baseline characteristics of SOUL, a randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(7).
28. Rico-Fontalvo J, Aroca G, Cabrales J, Daza-Arnedo R, Yáñez-Rodríguez T, Martínez-Ávila MC, et al. Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
29. Rico-Fontalvo J, Aroca-Martínez G, Daza-Arnedo R, Cabrales J, Rodríguez-Yañez T, Cardona-Blanco M, et al. Novel Biomarkers of Diabetic Kidney Disease. Vol. 13, *Biomolecules*. 2023.
30. 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).
31. Mosenzón 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;
32. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Villegas ECM, 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).
33. Pratley R, Amod A, Hoff ST, 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. *The Lancet*. 2019;394(10192).
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).
35. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, 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;42(12).
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, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(5).
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): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(5).