

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EFECTIVIDAD DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR
GLP-1 COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

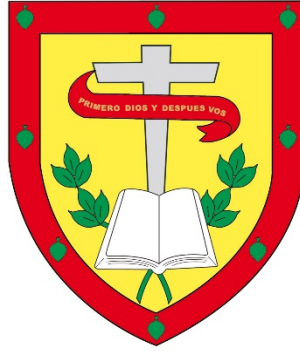
AUTOR: ANDREA CAROLINA ASTUDILLO MACHUCA

DIRECTOR: DR. JUAN GUILLERMO LOPEZ TINITANA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EFECTIVIDAD DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR
GLP-1 COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ANDREA CAROLINA ASTUDILLO MACHUCA

DIRECTOR: DR. JUAN GUILLERMO LOPEZ TINITANA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

ANDREA CAROLINA ASTUDILLO MACHUCA portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0104606520. Declaro ser el autor de la obra: "EFECTIVIDAD DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 17 de Julio de 2023

F:
ANDREA CAROLINA ASTUDILLO MACHUCA
C.I. 0104606520



CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **EFFECTIVIDAD DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**" realizado por **ANDREA CAROLINA ASTUDILLO MACHUCA** con documento de identidad No. **0104606520** , previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 17 de Julio de 2023


F:
DR. JUAN GUILLERMO LOPEZ TINITANA
DIRECTOR / TUTOR

AGRADECIMIENTO

En primer lugar agradezco a Dios, por cada día bendecir mi vida con la hermosa oportunidad de estar y disfrutar al lado de las personas que más amo, por ser mi guía y fortaleza.

Gracias a mis padres, quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí, el ejemplo de esfuerzo y valentía, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas, especialmente gracias a mi madre y mi hermana por estar dispuestas a acompañarme cada larga y agotadora noche de estudio en las que su compañía hicieron que pudiera seguir adelante, paso a paso, gracias a todas las personas que me apoyaron y creyeron en mí.

Gracias a cada uno de mis docentes que supieron impartirme sus enseñanzas, que fueron pilar fundamental para lograr esta meta. Especialmente al Doctor Juan Guillermo López por aceptarme realizar esta tesis bajo su dirección.

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a:

-Mis padres: Edgar Giovanni Astudillo Martinez y Rut Violeta Machuca Morales, por ser los principales promotores de mis sueños.

-A mi hermana: Domenica Giovanna Astudillo Machuca por ser mi mejor amiga, mi compañía y mi confidente.

-A mi abuelita: Noemi Martinez por su cariño y apoyo durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento.

- A toda mi familia: porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona.

-A mis amigas del internado: Ana Paula García, Jessica Guichay y Samantha Jerves por todo el apoyo brindado, por el cariño, por los consejos, les llevaré en mi corazón siempre.

-A mi amiga de toda la carrera: Erika Cuenca ,por apoyarme cuando más le necesité, por extender su mano en situaciones difíciles y por ser mi hermana incondicional en mi vida.

-A mis ángeles: Jorge Astudillo(+), Gloria Morales(+), quienes desde el cielo me iluminan para seguir adelante con mis proyectos.

RESUMEN

ANTECEDENTES:

La diabetes mellitus es una enfermedad que comprende un grupo de trastornos metabólicos, la prevalencia está aumentando en todo el mundo. El 95% de todos los casos se presenta en la diabetes mellitus tipo 2, sigue siendo difícil de controlar a pesar de la gran cantidad de opciones de tratamiento. Sin embargo los agonistas del receptor GLP-1 son un conjunto de fármacos que están definiendo nuevas rutas en el manejo.

OBJETIVO:

Describir la efectividad de los agonistas del receptor GLP-1 como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

METODOLOGÍA:

Se realizó una revisión bibliográfica tipo narrativa, mediante recopilación y análisis de varios artículos científicos que cumplan con los criterios de inclusión, a través de bases de datos como Pubmed, Scopus, Scielo, ScienceDirect. En idioma español portugués o inglés, planteados en los últimos 5 años (2018-2023).

RESULTADOS:

Los resultados encontrados en los estudios demostraron una eficacia significativa. Los agonistas del receptor GLP-1 de acción prolongada generaron una mayor disminución de hemoglobina glicosilada y pérdida de peso que los de acción corta. Tienen beneficio cardiovascular con una reducción de los eventos cardiovasculares mayores en un 12% y de eventos renales en un 17%. Pueden estar limitados por eventos adversos, siendo los gastrointestinales los más comunes. Se evidenció una tasa baja de interrupción por eventos adversos de un 10%.

CONCLUSIÓN:

Los agonistas del receptor GLP-1 son una clase ampliamente recomendada de agentes reductores de glucosa con eficacia para reducir la hemoglobina glicosilada e inducir la pérdida de peso. Además de la capacidad de prevenir eventos cardiovasculares y renales. Se debe considerar una terapia individualizada para un tratamiento eficaz.

PALABRAS CLAVE:

DIABETES MELLITUS, DIABETES MELLITUS TIPO 2, GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1, HEMOGLOBINA GLICOSILADA, TRATAMIENTO, EFICACIA.

ABSTRACT

BACKGROUND:

Diabetes mellitus is a disease comprising a group of metabolic disorders; the prevalence is increasing worldwide. With 95% of all cases of type 2 diabetes mellitus, it remains difficult to control despite many treatment options. However, GLP-1 receptor agonists are drugs defining new management routes.

OBJECTIVE:

To describe the effectiveness of GLP-1 receptor agonists as a treatment in patients with type 2 diabetes mellitus.

METHODOLOGY:

A narrative-type literature review was performed by collecting and analyzing several scientific articles that meet the inclusion criteria through databases such as PubMed, Scopus, SciELO, and ScienceDirect—in Spanish, Portuguese, or English language, within the last five years (2018-2023).

RESULTS:

The results found in the studies demonstrated significant efficacy. Long-acting GLP-1 receptor agonists decreased glycosylated hemoglobin and weight loss more than short-acting ones. They have cardiovascular benefits, with a 12% reduction in major cardiovascular events and a 17% in renal events. They may be limited by adverse events, gastrointestinal being the most common. A low discontinuation rate for adverse events of 10% was evidenced.

CONCLUSIONS:

GLP-1 receptor agonists are a widely recommended class of glucose-lowering agents with efficacy in reducing glycosylated hemoglobin and inducing weight loss, as well as preventing cardiovascular and renal events. Individualized therapy should be considered for effective treatment.

KEYWORDS:

DIABETES MELLITUS, DIABETES MELLITUS TYPE 2, GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1, GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN, TREATMENT, EFFICACY

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
CAPITULO I	12
1.1 JUSTIFICACIÓN.....	12
CAPITULO II.....	13
2. OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GENERAL:	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	13
CAPITULO III	14
3. MARCO TEÓRICO.....	14
3.1 DEFINICIÓN	14
3.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	14
3.3 ETIOLOGÍA.....	15
3.4 FISIOPATOLOGÍA	15
3.5 CLASIFICACIÓN.....	17
3.6 DIAGNÓSTICO	18
3.7 ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	21
3.8 COMORBILIDADES	28
CAPITULO IV.....	30
4. DISEÑO METODOLÓGICO	30
4.1 TIPO DE ESTUDIO	30
4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	30
4.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	31
CAPITULO V	32
5. RESULTADOS	32
CAPITULO VI.....	58
6. DISCUSIÓN.....	58
CAPITULO VII.....	62
7. CONCLUSIÓN	62
8. BIBLIOGRAFIA	64

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una patología crónica no transmisible causada por una deficiencia parcial o total de insulina. En el siglo XXI consta como una enfermedad de gran importancia en la salud pública. Se estima que aproximadamente el 95% de los pacientes diabéticos tienen diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mientras que el 5% corresponde a casos de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (1).

La Diabetes Mellitus representa una de las principales epidemias de nuestra época y se prevé que continuara en ascenso epidemiológico durante varias décadas más (2). La DM engloba múltiples alteraciones metabólicas de diversas causas, como hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Estos problemas surgen debido a defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambos (3).

La DM2 es conocida como una de las enfermedades crónicas que mas repercusión tiene en la calidad de vida a nivel mundial. Siendo parte de las enfermedades que provocan discapacidad física debido a sus diversas complicaciones multiorgánicas (4). Por lo que el brindar una atención de calidad implica un enfoque coordinado y multidisciplinario. Siendo el objetivo principal del tratamiento garantizar una buena calidad de vida al paciente y reducir el riesgo de complicaciones (5).

Hasta la actualidad , se siguen desarrollando avances en el diagnóstico, manejo y tratamiento de la DM2. Esto ha llevado a un mayor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y ha dado lugar al desarrollo de nuevos medicamentos, como los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP1) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4) (6).

La amplia variedad de medicamentos antidiabéticos disponibles para el tratamiento de la DM2 ofrece múltiples opciones para alcanzar un control glucémico óptimo. Por lo que, se llevará a cabo una investigación centrada en los AR-GLP1 como nuevos fármacos. Estos actúan sobre el receptor GLP-1, que inhibe la secreción de glucagón dependiente de la glucosa, reduce el vaciado gástrico, disminuye la ingesta de alimentos y contribuye a la regulación de la glucosa y la sensación de saciedad a través de mecanismos neurales

(7). Los AR-GLP1 forman parte de los agentes hipoglucemiantes asociados a la disminución significativa del peso (8).

CAPITULO I

1.1 JUSTIFICACIÓN

Solo alrededor de un tercio de las personas con DM logra mantener consistentemente un control metabólico adecuado. Se ha evidenciado que una de las principales razones de este fracaso es la falta de adherencia a los tratamientos farmacológicos prescritos. Por tanto es urgente ampliar las opciones farmacológicas disponibles para de esta manera poder brindar mejores resultados clínicos a esta población de pacientes (9).

En la actualidad se han incorporado al mercado nuevos medicamentos que cuentan con mecanismos de acción innovadores y perfiles de seguridad distintos. Entre ellos los AR-GLP1. Son un grupo de medicamentos que imitan la acción del GLP1 endógeno. Se ha descubierto que el GLP-1 desempeña un papel fisiológico más complejo de lo que se creía anteriormente, lo que ha generado que los agonistas del receptor de GLP-1 abran nuevas vías en el manejo de la diabetes. Estos fármacos reducen de manera efectiva los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) sin riesgo de hipoglucemia. Esto se logra al estimular la secreción de insulina de manera dependiente de la glucosa y al disminuir la secreción de glucagón (10).

La disponibilidad de estas múltiples opciones terapéuticas está generando cambios significativos en el tratamiento farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2. El objetivo es desarrollar enfoques terapéuticos más compatible con la fisiopatología de la enfermedad, pero sobre todo que permitan un manejo más personalizado y adaptado a las características y riesgos individuales de cada paciente. Esto implica un enfoque más preciso para lograr un control óptimo de la enfermedad (11).

Por los argumentos presentados realizaré una revisión actualizada sobre la efectividad de unos de los nuevos fármacos los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 ,en base a una recopilación bibliográfica sobre esta patología, dentro de la cual se tomarán en cuenta guías y artículos científicos con respecto a este tema.

CAPITULO II

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL:

1. Describir la efectividad de los agonistas del receptor GLP-1 como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Identificar la eficacia entre los diferentes agonistas del receptor GLP-1 utilizados en la actualidad en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.
2. Detallar los efectos adversos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 tratados con diferentes agonistas del receptor GLP-1
3. Relacionar la eficacia de los diferentes agonistas del receptor GLP-1 en la reducción de comorbilidades cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

CAPITULO III

3. MARCO TEÓRICO

3.1 DEFINICIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica que ocurre cuando el páncreas deja de producir suficiente insulina, no produce insulina adecuada o el cuerpo no utiliza la insulina de manera efectiva. La DM1 se caracteriza por una producción insuficiente de insulina, por lo cual implica la necesidad de administrar diariamente esta hormona (11).

Por otro lado, la DM2, es una enfermedad progresiva que se caracteriza por una deficiencia en la secreción de insulina y un aumento en la resistencia a la insulina. Este proceso es influenciado por factores ambientales como la obesidad y el sedentarismo. La DM2 se considera una de las enfermedades crónicas con mayor impacto en la calidad de vida de la población mundial y representa un verdadero desafío para la salud (11).

3.2 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la diabetes está en aumento a nivel mundial, y esto se ve agravado por el crecimiento demográfico y el envejecimiento de la población. Actualmente, hay 170 millones de personas afectadas por la diabetes, y se espera que esta cifra se duplique para el año 2030. Se proyecta un aumento del 8% en pacientes con diabetes tipo 2 en América Latina para ese mismo año (12).

Aproximadamente 4 millones de muertes al año están directamente relacionadas con esta enfermedad, esto se debe en gran medida a los cambios en el estilo de vida de la población, el sedentarismo, la obesidad, la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular (12).

De acuerdo con la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), en América Latina se estima que un 9,2% de la población padece DM, siendo más frecuente en personas de 20 a 79 años. En Ecuador la prevalencia de DM se sitúa en un 5,5% (13).

3.3 ETIOLOGÍA

La etiología de la DM es amplia, ya que se basa en un conjunto de trastornos metabólicos que se caracterizan por la presencia de hiperglucemia. Clasificándose según el proceso patogénico que ocasiona la hiperglucemia. En el caso de la DM1, la causa más común es la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, aunque algunos casos no parecen tener un origen autoinmune y se consideran idiopáticos (14).

Por otro lado, la DM2 abarca un grupo diverso de trastornos en los cuales se observa una combinación variable de resistencia a la insulina, alteración en la secreción de insulina y producción excesiva de glucosa por parte del hígado. La DM2 está estrechamente asociada con la obesidad y, en muchos casos, existe una predisposición genética (15).

3.4 FISIOPATOLOGÍA

La DM1 se caracteriza por un déficit en la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas. La velocidad de destrucción de las células beta puede variar, siendo más rápida en niños y más lenta en adultos. Esta destrucción autoinmune tiene factores genéticos y ambientales que aún no están completamente claros (14). Además, se ha observado que la diabetes tipo 1 está asociada con otras enfermedades autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves, el vitíligo, la anemia perniciosa y la enfermedad de Addison (14).

Una vez que se haya destruido entre el 80% y 90% de las células beta, la capacidad de secreción de insulina se vuelve insuficiente para regular los niveles de glucosa en sangre. Como resultado, los niveles de glucosa comienzan a aumentar en el torrente sanguíneo debido a la disminución en la captación periférica y al aumento de la producción hepática de glucosa(15). Una vez que los niveles de glucosa superan el umbral renal, se produce su excreción a través de la orina, lo que se acompaña de una pérdida significativa de líquidos y electrolitos. Esto a su vez conduce a la deshidratación y los síntomas característicos de la poliuria y la polidipsia (16).

A medida que persiste la deficiencia de insulina, se pone en marcha un proceso catabólico en el que se produce la descomposición de lípidos y proteínas (lipólisis y proteólisis). Esto provoca la liberación de hormonas contrarreguladoras de la insulina, las cuales inhiben aún más la acción de la insulina. Como resultado, se induce la síntesis de cuerpos

cetónicos y se incrementan aún más los niveles de glucosa en sangre. La producción excesiva de cuerpos cetónicos conduce a la acidosis, ya que se consume la reserva de bicarbonato y, por lo tanto, disminuye en los riñones. Estos eventos, junto con otros defectos, llevan a la fase final de descompensación de la Diabetes Mellitus tipo 1, conocida como cetoacidosis diabética.(17).

La fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) difiere de la DM1, aunque ambas comparten los mecanismos de alteración metabólica causados por la hiperglucemia. Aunque los mecanismos exactos aún no se comprenden por completo, se ha identificado una combinación de factores ambientales, como cambios en la alimentación, falta de actividad física, obesidad, y factores genéticos que contribuyen al desarrollo del síndrome clínico de la diabetes, a menudo relacionado con el síndrome metabólico (18).

La característica fundamental de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una disminución en la secreción de insulina acompañada de una disminución en la sensibilidad de los tejidos, como el hígado, el músculo esquelético y la grasa, a la acción de la insulina (19). Recientemente, se han identificado otros procesos implicados en la fisiopatología de la DM2, incluyendo la disminución en los niveles de incretinas, específicamente del GLP-1 y del GIP, el aumento del glucagón y el incremento de los ácidos grasos libres, los cuales contribuyen a la resistencia a la insulina y la apoptosis de las células beta (20).

La resistencia hepática a la insulina es responsable de la hiperglucemia en ayunas, que se produce como resultado de un exceso de producción de glucosa a través de la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Por otro lado, la resistencia a la insulina en el músculo esquelético y el tejido adiposo conlleva a una disminución en la captación de glucosa después de la ingesta de alimentos, lo que principalmente resulta en la hiperglucemia después de las comidas (21).

La resistencia a la insulina en los tejidos periféricos afecta el procesamiento de la glucosa una vez que entra en las células musculares. La glucosa puede seguir dos vías diferentes: 1) la vía de producción de glucógeno mediante la enzima glucógeno sintetasa, o 2) la vía oxidativa que conduce a la producción de ATP, CO₂ y agua a través del ciclo de Krebs, impulsada por varias enzimas sensibles a la insulina. En la Diabetes Mellitus tipo 2, la primera vía, también conocida como metabolismo no oxidativo, se encuentra alterada principalmente debido a modificaciones en la glucógeno sintetasa. La segunda vía, o

metabolismo oxidativo, aunque no parece ser el mecanismo principal, también se encuentra alterada en esta condición (22).

PRIMERA ETAPA	SEGUNDA ETAPA	TERCERA ETAPA
-Hiperinsulinismo normoglicémico	-Hiperinsulinismo hiperglicémico	-Hipoinsulinismo hiperglicémico
-Resistencia a la insulina	-Déficit de insulina	-Déficit de insulina
-Años antes del diagnóstico	-Alteración en la funcionalidad	-Muerte celular

Tabla 1. Etapas fisiopatología diabetes. ADA 2023 (28).

3.5 CLASIFICACIÓN

La DM se clasifica según las normas ADA 2023 en :

1. Diabetes Mellitus tipo 1: se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células pancreáticas, lo que generalmente resulta en una falta total de insulina (23).

2. Diabetes Mellitus tipo 2: es la forma más común de diabetes, representando hasta un 90% de todos los casos. Tiene una fisiopatología multifactorial, por una pérdida progresiva de la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas , por lo que el tamizaje se realiza desde los 35 años, existen medicamentos que pueden exacerbar el desarrollo de la DM2 como son los corticoides, tiazidas, antirretrovirales, antipsicóticos atípicos (23).

3. Por otros factores: como las enfermedades del páncreas exocrino (la fibrosis quística y la pancreatitis), los síndromes de diabetes monogénica como (la diabetes neonatal y la diabetes de la madurez en los jóvenes), y la diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas (como el uso de glucocorticoides para tratar el VIH/SIDA o tras un trasplante de órganos) (24).

4. La Diabetes Mellitus gestacional: se refiere a la diabetes que se diagnostica durante el segundo o tercer trimestre del embarazo y que no estaba claramente presente antes de la gestación (24).

3.6 DIAGNÓSTICO

3.6.1 PREDIABETES

Para realizar un diagnóstico de prediabetes, se necesitan varios criterios, se define como prediabetes cuando la glucosa plásmatica en ayunas (FPG) se encuentra entre 100mg/dl (5.6 mmol/L) a 125 mg/dl (6.9 mmol/L) o luego de dos horas de la prueba de tolerancia a la glucosa (PTOG) obtenemos 140 mg/dL (7.8 mmol/L) a 199 mg/dL (11.0 mmol/L) o con una hemoglobina glicosilada (HbA1C) de 5.7 a 6.4% (39-47 mmol/mol). Es importante ya que estos pacientes se encuentran con riesgo alto a progresión a diabetes. Los pacientes con prediabetes tiene enfermedades sobreañadidas como dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, obesidad, hipertensión arterial por lo que es muy importante un tamizaje para de esta manera controlar también sus comorbilidades asociadas (25).

3.6.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2

Para poder diagnosticar con DM2 tenemos que obtener dos resultados alterados, pueden ser al mismo tiempo, si hay dos discordantes se repite el alterado: FPG >126 mg/dl (7,0 mmol/l), glucosa plasmática > 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante la PTOG, el examen debe llevarse a cabo de acuerdo con las indicaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), utilizando una carga de glucosa equivalente a 75 gramos de glucosa disuelta en agua, o si la HbA1C es mayor o igual al 6,5% (48 mmol/mol). Si un paciente presenta síntomas clásicos de hiperglucemia o una glucosa plasmática superior a 200 mg/dl (11,1 mmol/l), se le diagnosticará directamente diabetes (26).

3.6.2.1 HEMOGLOBINA GLICADA - HBA1C

Es muy útil tanto para el control como para el manejo de la diabetes sin embargo no tanto como para el diagnóstico. Tiene múltiples elementos que afectan su medición como raza, anemia, embarazo, transfusión reciente, uso de eritropoyetina (EPO), post-parto. Pero también tiene beneficios como el no requerir ayunas y es una medición mas estable, esta prueba debe ser estandarizada y autorizada (27).

3.6.2.2 VALORACIÓN INICIAL

Se debe observar todas las características relacionadas con diagnóstico de DM, tratamientos que ha tenido, hospitalizaciones, historia familiar, hipoglicemia, factores de comportamiento, nutrición, tabaquismo. Ver esquema de vacunación y con que medicación se encuentra en el momento, como se puede mejorar y valorar si el paciente es candidato o no al uso de tecnología en diabetes y confirmar el apoyo social que tenga (28).

		VISITA INICIAL	SEGUIMIENTO	VISITA ANUAL
HISTORIAL MÉDICO Y FAMILIAR	Antecedentes de diabetes	X		
	-Características al inicio (por ejemplo, edad, síntomas).			
	-Revisión de planes de tratamiento anteriores y respuesta.			
	-Evaluar frecuencia/causa/severidad de hospitalizaciones anteriores.			
	Antecedentes familiares	X		
	-Antecedentes familiares de diabetes en un pariente de primer grado.			
	-Antecedentes familiares de trastornos autoinmunitarios.			
Antecedentes personales de complicaciones y comorbilidades:				
-Obesidad.	X			
-Hipertensión arterial o lípidos anormales	X		X	
-Complicaciones macrovasculares y microvasculares.	X		X	
- Hipoglucemia	X	X	X	
-Presencia de hemoglobinopatías o anemias.	X		X	
HISTORIAL	-Patrones alimentarios e historial de peso.	X	X	X
	-Comportamientos de actividad física y sueño.			
	-Consumo de tabaco, alcohol y sustancias.			
MEDICAMENTOS	- Plan de medicación actual.	X	X	X
	-Intolerancia a la medicación o efectos secundarios.			

	- Uso de medicina complementaria y alternativa.			
USO DE TECNOLOGÍA	-Evaluar el uso de aplicaciones de salud, educación en línea, portales de pacientes, etc. -Control de glucosa -Revisar los ajustes y el uso de la bomba de insulina.	X	X	X
EVALUACIÓN DE LA VIDA SOCIAL	-Identificar los apoyos sociales existentes -Identificar los determinantes sociales de la salud (seguridad alimentaria, estabilidad de la vivienda y el hogar)	X		X

Tabla 2. Componentes de la evaluación médica integral en las visitas: inicial, seguimiento y anual. ADA 2023 (28).

3.6.2.3 TAMIZAJE

Mediante las pruebas de FPG, PTOG y HbA1C se realiza el tamizaje. Los adultos con sobrepeso u obesidad ($IMC >25 \text{ kg/m}^2$ o $>23 \text{ kg/m}^2$) y que presenten uno o varios de los siguientes factores de riesgo enumerados a continuación deben someterse a este seguimiento.

Estos factores de riesgo incluyen tener antecedentes familiares de diabetes, pertenecer a un grupo racial o étnico de alto riesgo (afroamericano, latino, nativo americano, asiático americano o isleño del Pacífico), tener antecedentes de acontecimientos cerebrovasculares, padecer hipertensión (tensión arterial $>140/90$ o o bajo tratamiento para la hipertensión), niveles de colesterol HDL inferiores a 35 mg/dL ($0,90 \text{ mol/L}$) o niveles de triglicéridos superiores a 250 mg/dL ($2,82 \text{ mmol/L}$), síndrome de ovario poliquístico, inactividad física y otras condiciones clínicas relacionadas con la resistencia a la insulina (obesidad severa, acantosis nigricans) (28).

Las personas con prediabetes deben someterse a un tamizaje anual, mientras que aquellas diagnosticadas con DM2 deben realizarse pruebas de manera continua, al menos cada 3 años. Para todas las demás personas, se sugiere que las pruebas comiencen a los 35 años. En caso de resultados normales, se deben repetir las pruebas cada 3 años como mínimo, aunque se debe considerar la realización de pruebas más frecuentes en función de los resultados iniciales y el nivel de riesgo de cada individuo (28).

3.6.2.5 MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA

El monitoreo continuo de glucosa (CMG) se realiza mediante sensores que se colocan en el tejido del paciente y monitorizan la glicemia del espacio intersticial, al momento ya esta validado que se puede utilizar como equivalente a la glucometria (29).

Lo que nos indicara la glucosa promedio, la variabilidad de la glucosa y de esta manera el riesgo que tiene el paciente de realizar hipoglicemia (29). Este monitoreo genera además una tabla de rangos generando una mejor calidad de atención del paciente (30).

3.7 ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El objetivo principal en el manejo de pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) es mejorar su esperanza de vida mientras se preserva o mejora su calidad de vida en general. Para lograr esto, es crucial adoptar un enfoque integral e interdisciplinario que apunte a prevenir el desarrollo de complicaciones a largo plazo. Los objetivos del tratamiento deben personalizarse en función de varios factores descritos en la declaración de consenso de ADA 2023 (32).

3.7.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Hacer cambios en el estilo de vida es crucial para lograr la reducción de peso en personas diagnosticadas con diabetes tipo 2 (DM2) (32).

La pérdida de peso está relacionada con varias ventajas, incluida la reducción de la resistencia a la insulina y el riesgo cardiovascular, así como un mejor control metabólico (33).

3.7.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

A lo largo de los años, el algoritmo de manejo de la diabetes mellitus ha sufrido cambios graduales de acuerdo con los estándares establecidos por la ADA (34). El enfoque de tratamiento actual para la DM2 ha evolucionado en función de múltiples factores y la progresión de la enfermedad.

Se debe elegir enfoques que proporcionen eficacia para alcanzar los objetivos glucémicos planteados. En pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 y con sobrepeso u

obesidad (IMC >25 kg/m² o >23 kg/m²) de antecedente, se debe conseguir control del peso además de control glucémico. Por lo que al elegir terapia se debe tomar en cuenta la eficacia dual.

EFICACIA PARA CONTROL DE PESO Y GLUCOSA	
Eficacia	Fármaco
-Muy alta	Semaglutide, Tirzepatide
-Alta	Dulaglutide, Liraglutide
-Intermedia	GLP-1 y un SGLT2
-Neutral	Inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) y metformina (MF)

Tabla 3. Eficacia dual: control de peso y glucosa. ADA 2023 (28).

En pacientes con enfermedad cardiovascular arterioesclerótica existente o aquellos con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares, se recomienda iniciar el tratamiento con un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) o un agonista del receptor GLP-1 (35). Estudios recientes sugieren que es preferible comenzar con un agonista del receptor GLP-1, ya que no solo ayuda a controlar la diabetes sino que también ayuda a perder peso (36).

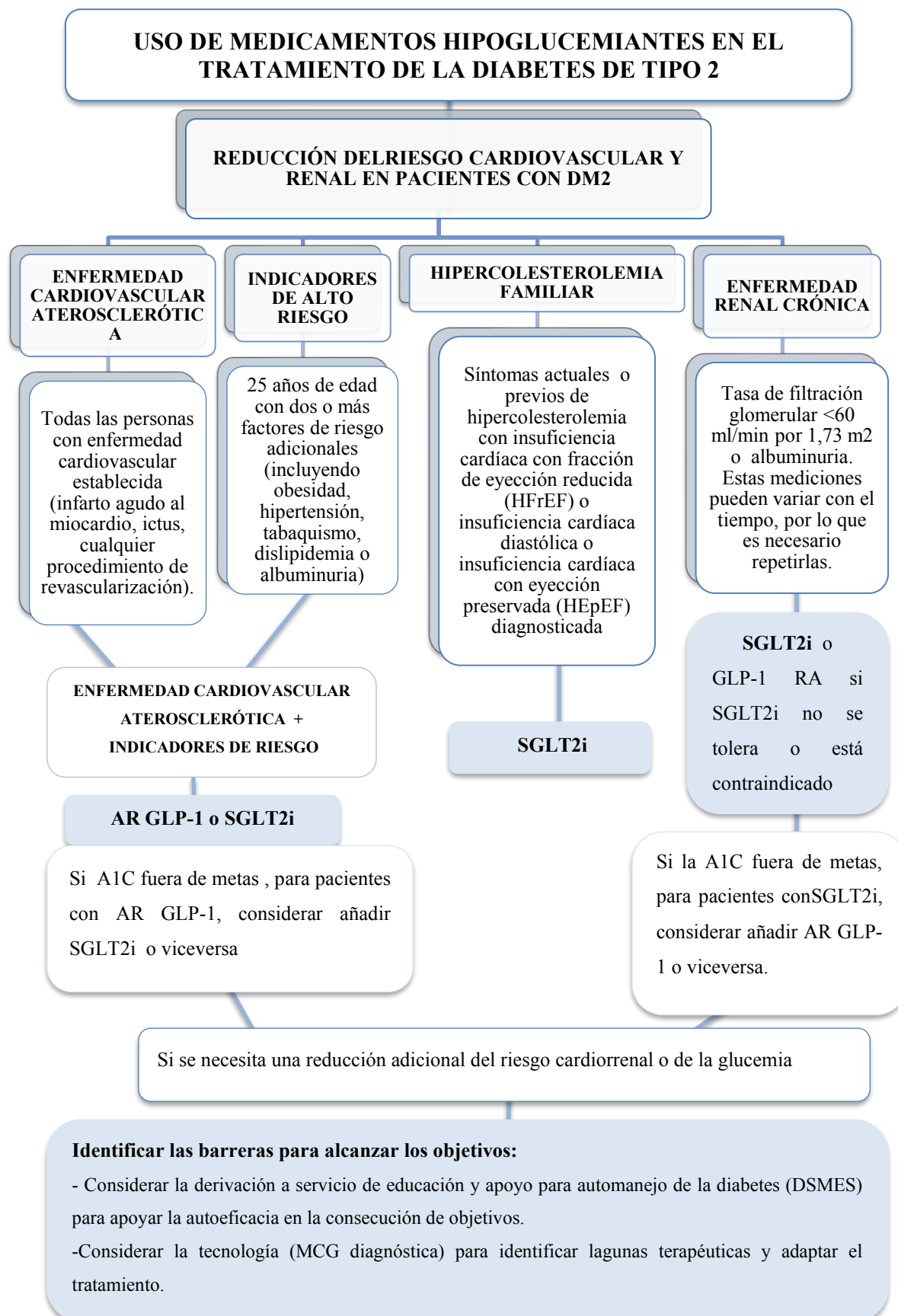


Tabla 4. Tratamiento farmacológico hipoglucemiante en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. ADA 2023 (28).

3.7.2.1 AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL GLP-1

Los AR-GLP1 son una clase de medicamentos que replican los efectos del GLP1 natural en el cuerpo. Estos fármacos reducen eficazmente los niveles de hemoglobina glicosilada sin riesgo de hipoglucemia al estimular la secreción de insulina en respuesta a los niveles de glucosa y reducir la secreción de glucagón. Además, promueven la pérdida de peso al ralentizar el vaciamiento gástrico y aumentar la sensación de saciedad (37).

Con la excepción de la semaglutida oral, todos los medicamentos se administran por vía subcutánea. Estos medicamentos varían en su origen, estructura molecular, farmacocinética, dosis, métodos de administración, así como en su eficacia, tolerabilidad y satisfacción del paciente. Según sus características farmacocinéticas, estas sustancias se clasifican como agonistas de acción corta o de acción prolongada. Sin embargo, en la práctica clínica, también se clasifican como prandiales o posprandiales según su influencia específica sobre los niveles de azúcar en sangre en ayunas o después de las comidas (37).

Los medicamentos AR-GLP1 operan a través de un mecanismo de acción común. La fisiopatología de la diabetes mellitus involucra varias alteraciones mencionadas, y una de ellas es la actividad reducida de las hormonas incretinas. Los niveles insuficientes de estas incretinas conducen a una secreción inadecuada de glucagón y contribuyen a la hiperglucemia crónica. Estas incretinas juegan un papel crucial en el mantenimiento del equilibrio glucémico (38).

El GIP es producido por las células K en el duodeno y el yeyuno, mientras que el GLP-1 es sintetizado por las células L en el íleon distal y el colon. Después de una comida, aumentan los niveles de ambas incretinas (38).

El receptor de GLP-1 se encuentra en varios lugares, incluidos los islotes alfa, las células beta y los tejidos periféricos, como el sistema nervioso central y periférico, el corazón, los riñones, los pulmones y el tracto gastrointestinal. En función de su distribución y expresión, el GLP-1 inhibe la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa, enlentece el vaciamiento gástrico, disminuye el apetito y contribuye a la regulación de la glucosa y saciedad a través de mecanismos neurales. Así funcionan los medicamentos AR-GLP1, superando la barrera de la rápida inactivación del GLP-1 (39).

AR –GLP1 de acción corta

-Exenatida (EXE): fue el primer medicamento AR-GLP1 aprobado para uso clínico en 2005. Es un producto sintético derivado de la exendina 4 (E4), un péptido de 39 aminoácidos. Con una vida media plasmática de hasta 2,4 horas después de la administración subcutánea y una duración total de hasta 10 horas en el plasma. La dosis inicial es de 5 mg administrados dos veces al día, tomados 60 minutos antes de las dos comidas principales, con un intervalo mínimo de 6 horas entre dosis. Después de un mes de uso, la dosis se puede aumentar a 10 mg dos veces al día según la tolerancia individual (40).

-Eficacia:

EXE reduce los niveles de HbA1c en aproximadamente un 0,7 a un 0,9 % y promueve una pérdida de peso de aproximadamente 2,8 a 3,1 kg. El seguimiento a largo plazo durante un período de 3 años ha demostrado resultados positivos de EXE en biomarcadores hepáticos, factores de riesgo cardiovascular y el mantenimiento de un mejor control glucémico y pérdida de peso en comparación con el estado inicial (41).

-Lixisenatida (LIXI) : es un análogo sintético derivado de Exenatide-4, que se logra eliminando la prolina en la posición 38 e introduciendo 6 lisinas en el extremo terminal de E4. Esta modificación da como resultado una estructura de 44 aminoácidos con una actividad biológica extendida y una potencia cuatro veces mayor que el GLP1 humano. A pesar de tener una vida media de 2,8 horas, presenta un efecto prolongado que permite la administración una vez al día. Esta acción prolongada se atribuye a su alta afinidad por el receptor GLP1 y su notable capacidad para retrasar el vaciado gástrico. La dosis inicial es de 10 mg, una hora antes de la comida principal durante dos semanas, seguida de un aumento a 20 mg por día (42).

-Eficacia:

LIXI en monoterapia, produce disminución de HbA1c en 0,85%, con una eficacia notable en la baja incidencia de hipoglicemias y efectos beneficiosos en peso corporal (42).

AR –GLP1 de acción larga

-Exenatida de acción prolongada (EXE LAR): es una versión de liberación prolongada

de exenatida. Se crea encerrando el fármaco activo en microesferas degradables hechas de un copolímero que consta de ácido láctico y ácido glicólico. Cuando se inyectan debajo de la piel, estas microesferas se descomponen gradualmente y liberan el fármaco con el tiempo. Esta formulación permite un régimen de dosificación de una vez por semana, con una administración subcutánea de 2 mg cada 7 días. A diferencia de otras formas de exenatida, no es necesario un aumento gradual de la dosis ni la sincronización con las comidas (43).

-Eficacia:

EXE LAR tiene una buena eficacia en la reducción de hemoglobina glicosilada y glucosa en ayunas, con una incidencia de hipoglicemia baja del 7% (43).

-Liraglutida (LIR): es un producto generado por la ingeniería genética al sustituir un aminoácido en la posición 34, reemplazando la arginina por lisina. Esta modificación crea una molécula que se asemeja mucho a la hormona GLP-1, compartiendo aproximadamente el 97% de su estructura. Una vez en el torrente sanguíneo, la liraglutida se une a la albúmina sin formar un enlace permanente. Estas características contribuyen a una vida media extendida de aproximadamente 13 horas y una duración de acción de 24 horas. La liraglutida se administra por vía subcutánea una vez al día, independientemente de las comidas. La dosis inicial es de 0,6 mg y puede incrementarse semanalmente hasta 1,8 mg/día, dependiendo de la tolerancia individual (44).

-Eficacia:

LIR disminuye la HbA1c y con efectos satisfactorios sobre el peso -2,1 y 2,5Kg. Se ha demostrado que LIR tiene beneficio cardioprotector (44).

-Albiglutida (ALBI) : es un agonista del receptor GLP1 aprobado recientemente . Consiste en dos unidades GLP1 modificadas donde la glicina se reemplaza por alanina, y estas unidades se unen a una molécula de albúmina humana. La presencia de albúmina prolonga su vida media al ralentizar la absorción desde el lugar de la inyección. Como resultado, Albiglutide se puede administrar una vez a la semana. Fue aprobado en 2014 como una opción de tratamiento para la diabetes tipo 2 (45).

-Eficacia:

Se han realizado numerosos estudios para evaluar la eficacia de la albiglutida en la reducción de los niveles de HbA1c y se han observado resultados positivos. Sin embargo, la producción de albiglutida se ha detenido porque no muestra una reducción de peso significativa en comparación con otros agonistas de GLP-1 (45).

-Dulaglutida (DUL): aprobado en 2014, es un agonista que consta de dos moléculas de GLP-1 modificadas conectadas a un fragmento de inmunoglobulina humana. Esta combinación forma una proteína recombinante de alto peso molecular. Estas propiedades únicas permiten una acción prolongada al ralentizar la absorción desde el lugar de la inyección subcutánea y reducir la velocidad a la que se elimina por los riñones. Con una vida media que varía de 4,5 a 4,7 días, dependiendo de la dosis (0,75 o 1,5 mg), DUL se administra una vez por semana (46).

-Eficacia:

Los estudios han demostrado que el uso de DUL en pacientes con DM2 ayuda en el control de la glucemia. Ha demostrado eficacia en la reducción de los niveles de HbA1c en aproximadamente -0,78 % a -1,51 % y promueve la pérdida de peso en un rango de -0,35 kg a -3,03 kg (46).

-Semaglutide: es un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón de acción prolongada con una vida media de eliminación prolongada. El medicamento se puede inyectar en el abdomen, los muslos o los brazos y se recomienda comenzar con una dosis de 0,25 mg, aumentando gradualmente (0,5; 1; 1,7; 2,4 mg) en intervalos de cuatro semanas hasta alcanzar la dosis recomendada de 2,4 mg. La semaglutida también está disponible en forma de tabletas para administración oral diaria. (47)

Eficacia:

La administración subcutánea representó un gran beneficio en la reducción de la HbA1c. En cuanto a la semaglutide oral en comprimidos ha demostrado beneficios en una pérdida significativa de peso y en la reducción de la HbA1c (48).

3.7.2.1.1 EFICACIA COMPARATIVA DE LOS AR-GLP1 Y EL CONTROL GLICÉMICO

Los agonistas del receptor de GLP-1 (AR GLP-1) han demostrado repetidamente una eficacia extraordinaria en la disminución de los niveles de HbA1c en estudios comparativos aleatorizados. Sin embargo, se observan diferencias entre ellos. Se ha informado de que la semaglutida es el fármaco con mayor efecto en la reducción de los niveles de HbA1c dentro de este grupo. Además los AR GLP-1 de acción corta demuestran mejoría en la reducción de la glucosa posprandial (GPP), mientras que los AR-GLP1 de acción prolongada sobre la glucosa plasmática en ayunas (FPG) (49).

3.7.2.1.2 EFECTOS ADVERSOS DE LOS AR-GLP1

Todos los efectos adversos del AR-GLP1 se asocian típicamente a náuseas, vómitos y diarrea. Dependiendo de la dosis administrada y del medicamento utilizado, las náuseas pueden presentarse en el 8% al 57% de los pacientes. Suelen ser de carácter transitorio y remiten a lo largo de un periodo de tiempo variable (entre 4 y 8 semanas) (50).

Aumentar gradualmente la dosis es una forma de reducir estos efectos secundarios. Debido a su mayor capacidad para inhibir el vaciado del estómago, los AR GLP-1 de acción corta suelen asociarse a náuseas más intensas (50).

3.8 COMORBILIDADES

3.8.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL

El 33% de las personas con diabetes tipo 2 (DM2) pueden padecer nefropatía diabética (ND). La microalbuminuria en estadios tempranos es precursora del daño vascular y del desarrollo de nefropatía. Dado que la ND es una afección progresiva, es esencial mantener un control eficaz de todos los componentes contribuyentes para detener el deterioro renal avanzado y la aparición de insuficiencia renal (51).

Por el contrario, la polineuropatía sensitivo-motora de distribución distal y simétrica es la forma más común de neuropatía diabética (NRD), y se presenta en el 62% de las personas con diabetes mellitus tipo 2. El pie diabético es la afección que más repercute negativamente en la calidad de vida del paciente, y la presencia de NRD aumenta considerablemente la posibilidad de amputación (51).

3.8.1.1 GLP-1 Y ENFERMEDAD RENAL

Los agonistas de los receptor de GLP-1 tienen efectos favorables sobre la función renal. Se ha observado que las células musculares lisas de la arteriola preglomerular, las células yuxtglomerulares y el túbulo contorneado proximal contienen receptores de GLP-1. Aunque no se conocen del todo los mecanismos de acción de estas hormonas, se ha observado que provocan natriuresis (eliminación de sodio) y potencian la diuresis, lo que puede ayudar a explicar por qué la presión arterial disminuye con el uso continuado de estos medicamentos (52).

A diferencia de otras clases de medicamentos, los AR GLP1-1 siguen siendo eficaces para reducir la hiperglucemia incluso en la enfermedad renal crónica (ERC) en estadios avanzados. Los datos farmacológicos, los hallazgos de la investigación clínica y los resultados de estudios observacionales respaldan la idea de son agentes nefroprotectores (52).

3.8.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Un factor de riesgo importante para la formación de aterosclerosis, que se caracteriza por un inicio más precoz y una afectación más amplia y creciente, es la DM2. Los pacientes con DM2 tienen un riesgo entre 2 y 4 veces mayor de desarrollar una enfermedad cardiovascular que los pacientes sin DM2 (53).

Los eventos cerebrovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con DM2, lo que subraya la necesidad crítica de prevención y tratamiento adecuado en el manejo de esta población de pacientes (54).

3.8.2.2 GLP-1 Y ENFERMADAD CARDIOVASCULAR

Desde el descubrimiento del primer análogo de los receptores de GLP-1, esta clase de medicamentos ha acumulado una sólida base de pruebas procedentes de ensayos clínicos y de investigaciones realizadas en el mundo real. Estos estudios han demostrado repetidamente que los análogos de los receptores de GLP-1 son eficaces para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en personas con DM2 (55).

CAPITULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa mediante una recopilación de varios artículos científicos.

4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos relacionados con el tratamiento a base de agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
- Artículos actualizados en los últimos cinco años (2018-2023).
- Artículos en inglés , portugués y español.
- Guías de práctica clínica actualizadas acerca de diabetes mellitus tipo 2 a partir de 2019.
- Artículos científicos: revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, reportes de caso, revisiones bibliográficas.
- Artículos de divulgación científica en paginas oficiales.

4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos no relacionados al tema de investigación.
- Artículos científicos que no pertenezcan a revistas indexadas y que sean parte de los cuartiles Q1-Q4 de la Scimago Journal and Country Rank.
- Artículos que contengan texto incompleto , publicados antes del 2018.
- Trabajos de pregrado o posgrado.
- Investigaciones repetidas en bases de datos, cartas de editor, criticas no pertinentes a la revisión.

4.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se recolectó información mediante búsqueda de artículos científicos que cumplan con los criterios de inclusión antes descritos, a través de buscadores y revistas científicas. Se utilizaron bases de datos como Pubmed, Scopus, Scielo, ScienceDirect; además, palabras claves: Diabetes Mellitus , Diabetes Mellitus tipo 2, Tratamiento, Eficacia, Glucagon-like peptide 1, Hemoglobina glicosilada. Se incluyeron operadores booleanos “AND”, “NOT” y “OR”, en idioma español , portugués o inglés.

CAPITULO V

5. RESULTADOS

Se encontraron 80 artículos considerados relevantes para llevar a cabo la presente investigación. Mediante las bases de datos previamente mencionadas se realizaron las búsquedas. Fueron descartados 10 artículos por medio de los criterios de exclusión. Se recopilaron un total de 70 artículos, de los cuales 55 se utilizaron en la sección de introducción y marco teórico, mientras que 15 se emplearon en los capítulos de resultados y discusión. Estos artículos en particular mostraron una mayor afinidad con los objetivos establecidos previamente.

Tabla 5 : Objetivo 1:Eficacia entre los diferentes agonistas del receptor GLP-1 utilizados en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

N°	NOMBRE DEL ARTICULO	AUTOR, AÑO	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	FARMACO	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
1	Agonistas de los receptores de GLP-1: revisión actualizada de estudios clínicos comparativos (56).	-Trujillo et al. -2021 (56).	-14 ensayos clínicos (56).	-Revisión sistemática y metaanálisis (56).	<u>AR GLP-1 acción corta y prolongada</u> (56).	Se evidenció que reducen de manera efectiva la hemoglobina glicosilada y el peso al mismo tiempo, los agonistas de acción prolongada dan como resultado una mayor reducción de hemoglobina glicosilada que los agonistas de acción corta, y la semaglutida conduce a la mayor reducción de	En cuanto a efectividad de reducción de hemoglobina glicosilada, podrían clasificarse en el siguiente orden: semaglutida subcutánea> semaglutida oral> dulaglutida = liraglutida> exenatida LAR> exenatida (dos veces al día) = lixisenatida En cuanto a la pérdida de peso, podrían clasificarse (de mayor a menor) en el siguiente orden: semaglutida > liraglutida

						hemoglobina glicosilada. En cuanto al peso, los agonistas de acción prolongada tienden a producir una pérdida de peso más significativa en comparación con los agonistas de acción corta (56).	> dulaglutida > exenatida LAR =exenatida (dos veces al día)=lixisenatida (56).
2	Semaglutida oral en la diabetes mellitus tipo 2: Revisión exhaustiva, valoración crítica y consideración clínica de su uso en la India (57).	-Kumar et al. -2022 (57).	-17 artículos (57).	- Metaanálisis de estudios aleatorizados (57).	<u>-Semaglutida oral (57).</u>	Actualmente se han publicado diez estudios aleatorizados de fase 3, con control activo o con placebo de semaglutida oral (programas PIONEER). Siete ensayos globales de semaglutida oral (PIONEER 1-5, 7 y 8)	La semaglutida oral tiene efectividad notable en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (57).

						que estudiaron exclusivamente los resultados de eficacia (reducción de HbA1c y peso corporal, logro del objetivo de HbA1c <7 % y otros compuestos de HbA1c y peso), encontraron 14 mg orales la semaglutida es superior al placebo. La eficacia fue similar en los asiáticos, aunque no existen datos separados para los indios debido al bajo número de participantes (57).	
3	Management of type 2 diabetes mellitus with	-Polanía et al. -2018 (58).	2.727 pacientes (58).	-Estudio descriptivo y	- <u>Liraglutide</u> - <u>Exenatide</u> <u>LAR</u> (58).	Se prescribió exenatide LAR 58%, liraglutide 36,2%. Los niveles de	El liraglutide y exenatide tienen reducción de la HbA1c en 2% y 1,7%.

	GLP-1 analogues: a real experience (58).			retrospectivo (58).		<p>hemoglobina glicosilada disminuyeron significativamente en un 1,7%, y también se observó un descenso estadísticamente significativo (p 0,05) de la glucemia en ayunas de 153 mg/dl a 112 mg/dl (41 mg/dl). El 46,3% de los pacientes que recibieron tratamiento con análogos del GLP-1 durante tres meses obtuvieron una hemoglobina glicosilada inferior al 7%.</p>	<p>Tratamiento con liraglutide 8,4 (6,9-9,7) de hemoglobina glicosilada pre GLP1 y post GLP-1 con 7,1 (6,6-8,1)</p> <p>Exantide LAR con 9 (7,9-9,9) de hemoglobina glicosilada antes del GLP-1 y después de GLP-1 con 7 (6,65-7,7) (58).</p>
--	--	--	--	---------------------	--	---	--

						<p>Se observó que tanto el peso como el índice de masa corporal de la población masculina de la muestra habían disminuido, y el perfil lipídico mostró que el colesterol total había disminuido significativamente en 13,5 mg/dl y los triglicéridos en 38 mg/dl. Sin embargo, los niveles de colesterol LDL (c-LDL) y colesterol HDL (c-HDL) no se modificaron significativamente (58).</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

4	Eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón de acción corta y prolongada en un contexto de insulina basal en la diabetes de tipo 2. Un metaanálisis: Un metaanálisis (59).	- Huthmacher et al. -2020 (59).	-14 ensayos clinicos (59).	-Revisión sistemática y metaanálisis (59).	<u>AR GLP-1 acción corta y prolongada</u> (59).	Se analizaron 8 ensayos clinicos de AR GLP-1 de acción corta y 6 ensayos clinicos de acción prolongada. Los AR GLP-1 de acción prolongada redujeron de manera mas eficaz la hemoglobina glicosilada (0 -6 mmol/mol (IC 95 % -10; -2), P = 0,007), la glucosa plasmática en ayunas (0 -0,7 mmol/L (-1,2 ; -0,3), P = 0,007) y el peso corporal (0 -1,4 kg (-2,2; -0,6), P = 0,002) y lograron un objetivo de hemoglobina	Los AR GLP-1 de acción prolongada fueron significativamente más efectivos para el control de la glucemia y el peso corporal y mostraron una mejor tolerabilidad gastrointestinal (59).
---	---	---------------------------------	----------------------------	--	---	---	--

						glicosilada inferior al 7,0% (menos de 53 mmol/mol) con una diferencia significativa en comparación con aquellos que recibieron tratamientos de acción corta (p = 0,03) (59).	
5	Dosis-respuesta, eficacia y seguridad de la monoterapia oral con semaglutida en pacientes japoneses con diabetes tipo 2 (PIONEER 9): un ensayo aleatorizado y controlado de	-Yamada et al. -2020 (60).	-243 pacientes (60).	-Ensayo controlado aleatorizado de fase 2/3a de 52 semanas (60).	<u>-Semaglutide</u> <u>-Liraglutide</u> <u>-Placebo</u> (60).	Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (n=49), semaglutida oral 3 mg, 7 mg o 14 mg, o liraglutida 0,9 mg (n=48). En la semana 26, semaglutida oral 3 mg, 7 mg y 14 mg superó significativamente al placebo y a liraglutida 0,9 mg en cuanto a	La semaglutida oral pareció tener un efecto ligeramente mayor sobre el control glucémico. La disminución de peso corporal a partir de la semana 26 fue significativamente mayor con una dosis de 14 mg de semaglutida oral en comparación con el grupo que recibió placebo.

	fase 2/3a de 52 semanas de duración (60).					<p>cambios en la hemoglobina glicosilada. Para las dosis orales de semaglutida de 3 mg, 7 mg y 14 mg, las diferencias de tratamiento estimadas con respecto al placebo fueron de -1,1 puntos porcentuales (IC del 95%: -1,4 a -0,8; p0,0001), -1,5 puntos porcentuales (-1,7 a -1,2) y -1,7 puntos porcentuales (-2,0 a -1,4), respectivamente. Además en la semana 26 se observaron reducciones</p>	<p>Además, el peso corporal se mantuvo generalmente estable con liraglutida durante el presente estudio.</p> <p>la monoterapia con semaglutida oral redujo la hemoglobina glicosilada de forma dependiente de la dosis. Con reducciones significativamente mayores desde el inicio en comparación con placebo, y con liraglutida 0,9 mg.</p> <p>Las reducciones en la HbA1c con liraglutida 0,9 mg fue similar a la reducción proporcionada</p>
--	---	--	--	--	--	--	---

						<p>significativas en el peso corporal para semaglutida oral de 14 mg versus placebo ($p = 0,0073$), Un número significativamente mayor de pacientes lograron una reducción de la pérdida de peso del 5,0 % o más con 14 mg de semaglutida.</p> <p>En la semana 52, las reducciones estimadas siguieron siendo s mayores con semaglutida oral que con placebo ($p < 0.0001$) (60).</p>	<p>por semaglutida oral 7 mg (60).</p>
6	Efectos del antagonista del	-Zambrano et al.	-9 artículos	-Revisión sistemática	<u>AR-GLP1</u> <u>acción corta y</u>	Los agonistas del receptor del péptido	Según los datos analizados, los

receptor del péptido-1 similar al glucagón en el tratamiento de pacientes con obesidad y diabetes mellitus de tipo 2 (61).	-2022 (61).	(61).	y metaanálisis (61).	<u>prolongada</u> (61).	similar al glucagón tipo 1 fueron más eficaces que el placebo en la reducción del peso corporal (-7,0% frente a -2%) y de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) (-0,40% frente a -0,10%). Además, se observó una disminución más pronunciada de la cintura abdominal (61).	medicamentos que actúan como agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 son eficaces en el tratamiento de la obesidad y la DM2 , al reducir los niveles de azúcar en sangre y el peso corporal.(61).
--	-------------	-------	----------------------	-------------------------	---	---

Título: Efectividad de los agonistas del receptor GLP-1 como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Autora: Andrea Carolina Astudillo Machuca, Año: 2023

Tabla 6: Objetivo 2: Efectos adversos en pacientes con Diabetes Mellitus 2 tratados con diferentes agonistas del receptor GLP-1.

N°	NOMBRE DEL ARTICULO	AUTOR, AÑO	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	FÁRMACO	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
1	Management of type 2 diabetes mellitus with GLP-1 analogues: a real-life experience (58).	-Polanía et. al -2018 (58).	-2727 pacientes (58).	-Estudio descriptivo y retrospectivo (58).	- <u>Exenatide LAR</u> y <u>liraglutide</u> (58).	5 pacientes (7,3%) informaron de efectos secundarios negativos del fármaco (58). Después de tres meses de tratamiento, las náuseas (en el 100% de los casos) provocaron la interrupción del fármaco (58).	Los efectos secundarios más frecuentes asociados al uso de análogos del GLP-1 incluyen náuseas, vómitos, diarrea y respuestas locales en el lugar de aplicación del fármaco, que se produjeron en el 7% de los participantes en la investigación (58).
2	Eficacia, seguridad y tolerabilidad de	-Zinman et.al -2019 (62).	-731 pacientes (62).	-Ensayo aleatorizado	- <u>Semaglutida oral</u> (62).	Todos los pacientes experimentaron al menos un efecto adverso	Los efectos adversos más frecuentes con semaglutida oral fueron

<p>la semaglutida oral frente al placebo añadido a la insulina con o sin metformina en pacientes con diabetes de tipo 2: El ensayo PIONEER 8 (62).</p>			<p>doble ciego (62).</p>		<p>durante el tratamiento (62).</p>	<p>la náusea con 11,4-23,2 % de los pacientes frente al 7,1 % con placebo seguido de los trastornos gastrointestinales ya que el producto de prueba se interrumpió prematuramente por estos efectos adversos en el 7,1 % (n = 13) , el 8,8 % (n 516), el 13,3 % (n 524) y el 2,7 % (n 55) de los pacientes que recibieron semaglutida oral de 3, 7 y 14 mg y placebo (62).</p>
					<p>Náuseas con semaglutida oral (que afectaba de forma dependiente de la dosis al 11,4-23,2 % (n = 21-42) de los pacientes (62).</p>	
					<p>Trastornos gastrointestinales ocurrieron con mayor frecuencia con semaglutida oral de 7 y 14 mg. 3 mg, 39,1 % (n 572); 7 mg, 44,8 % (n 581); 14 mg, 50,3 % (n 591) (62).</p>	

3	Eficacia y seguridad de los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón de acción corta y prolongada en un contexto de insulina basal en la diabetes de tipo 2. Un metaanálisis (59).	- Huthmacher et al. -2020 (59).	-14 ensayos clinicos (59).	-Revisión sistemática y metaanálisis (59).	<u>AR GLP-1 acción corta y prolongada</u> (59).	Pacientes informaron hipoglucemia sintomática (P = 0,048) pero no grave (P = 0,96) fueron menos con los AR GLP-1 de acción prolongada versus los AR GLP-1 de acción corta agregados a la insulina. Un número reducido de pacientes tenía una proporción menor de náuseas (-52%, P< 0,0001) o vómitos (-36%, P = 0,0002) con AR GLP-1 de acción prolongada vs AR GLP-1 de acción corta: vómitos con mayor frecuencia (57	Se identificó que el grupo de AR GLP-1 de acción prolongada mostró una mejor tolerabilidad gastrointestinal vs el grupo de AR GLP-1 de acción corta. Sin embargo estos eventos adversos son leves a moderados (59).
---	--	---------------------------------	----------------------------	--	---	---	---

						%), no hubo grandes diferencias con respecto a la diarrea (59).	
4	Perfil del uso de fármacos hipoglucemiantes en pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2 (63).	-Grass -2022 (63).	-249 pacientes (63).	-Estudio descriptivo retrospectivo (63).	<u>AR GLP-1 acción corta y prolongada</u> (63).	De los 27 pacientes que utilizaron GLP-1, en 5 de ellos (equivalente al 18,5%) se experimentaron síntomas gastrointestinales que no resultaron en una limitación del uso de la terapia (63).	Los efectos gastrointestinales fueron los mas predominantes con el uso d GLP-1. Además, el uso de SGLT2 y GLP-1 está relacionado con una mejor regulación metabólica y un menor riesgo de hipoglucemia que la insulina rápida. Por lo que el uso de estas terapias debe priorizarse en el futuro (63).

5	Agonistas de los receptores de GLP-1: revisión actualizada de estudios clínicos comparativos (56)	-Trujillo et al. -2021(56)	-14 ensayos clínicos(56)	-Revisión sistemática y metaanálisis (56)	<u>AR GLP-1 acción corta y prolongada</u> (56)	Los efectos adversos gastrointestinales son más altos con los AR GLP-1 de acción corta, los agonistas de acción prolongada pueden hacer más frecuentes las reacciones en el punto de inyección, en particular la exenatida una vez por semana, que puede causar pequeños nódulos transitorios en el lugar de la inyección.(56)	Las tasas de interrupción debido a eventos adversos varían entre los agonistas y los estudios, pero en general son bajas, con menos del 10 % de los pacientes en los estudios que interrumpen la terapia con AR GLP-1 debido a eventos adversos.(56)
---	---	----------------------------	--------------------------	---	--	--	--

Título: Efectividad de los agonistas del receptor GLP-1 como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Autora: Andrea Carolina Astudillo Machuca, Año: 2023

Tabla 7: Objetivo 3: Reducción de comorbilidades cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con diferentes AR GLP-1.

N°	NOMBRE DEL ARTICULO	AUTOR, AÑO	MUESTRA	TIPO DE ESTUDIO	FARMACO	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIONES
1	Disminución del riesgo de cardiopatía coronaria con el tratamiento con agonistas de los receptores GLP1 o inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 en prevención cardiovascular primaria: Un estudio de	-D'Onofrio et al. -2021 (64).	-174 pacientes (64).	-Estudio retrospectivo (64).	<u>-AR GLP-1 de acción corta y acción prolongada</u> (64).	Durante un periodo de 24 meses, se produjo una reducción significativa del riesgo de enfermedad coronaria a 10 años (p = 0,037 y p 0,001, respectivamente), con una disminución del riesgo de cardiopatía coronaria del 3 % y el 7 % ya obtenida después de los primeros 6 meses de terapia con GLP1 (64).	En pacientes con DM2, el GLP1 reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años en el contexto de la prevención cardiovascular primaria (64).

	seguimiento de 24 meses (64).						
2	Comparación de los efectos de los agonistas de los receptores peptídicos similares al glucagón y de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa en la prevención de los principales efectos adversos	-Zelniker et al. -2019 (65).	-42920 pacientes (65).	-Revisión sistemática y metaanálisis (65).	<u>-AR GLP-1 de acción corta y acción prolongada</u> (65).	Se observó una disminución de los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), con una reducción del riesgo del 12% (0,88; IC del 95%: 0,84-0,94; p = 0,001). Y una disminución del 14% en aquellos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (CRI, 0,86;	En los ensayos informados hasta la fecha, los AR-GLP1 reducen los MACE ateroscleróticos en un 12%. Las decisiones terapéuticas para las personas con diabetes mellitus tipo 2 deben tener en cuenta sus diversos perfiles de beneficios clínicos (65).

	cardiovasculares y renales en la diabetes mellitus de tipo 2. Revisión sistemática y metanálisis de los ensayos de resultados cardiovasculares (65).					IC del 95%, 0,80-0,93; P = 0,002), no tuvieron un impacto perceptible en las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR, 0,93; IC del 95%, 0,83-1,04; p = 0,20). Los AR GLP-1 disminuyeron el riesgo de macroalbuminuria y la progresión de la enfermedad renal (HR, 0,82; IC 95%, 0,75-0,89; P0,001) (65).	
3	Semaglutida oral y resultados cardiovasculares	-Husain et al. -2019 (66).	-3183 pacientes (66).	-Ensayo aleatorizado	- <u>Semaglutida oral</u>	Se observaron acontecimientos adversos	Por consiguiente, se destacó la equivalencia de la semaglutida oral en

	en pacientes con diabetes tipo 2 (66).			, doble ciego (66).	<u>-Placebo</u> (66).	cardiovasculares graves en 61 de 1591 pacientes (3,8%) del grupo de semaglutida oral y en 76 de 1592 pacientes (4,8%) del grupo placebo (cociente de riesgos instantáneos, 0,79; intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,57 a 1,11; P:0,001 para la no inferioridad). De los 3183 pacientes, 2695 (84,7%) eran mayores de 50 años y padecían enfermedad cardiovascular o renal crónica. 15 de 1591 pacientes (0,9%) del grupo de semaglutida	comparación con el placebo cuando se agregó al tratamiento estándar, con una estimación puntual que indica una diferencia de riesgo del 21% (66).
--	--	--	--	---------------------	-----------------------	---	---

						oral y 30 de 1592 pacientes (1,9%) del grupo placebo fallecieron por causas cardiovasculares. Se produjeron infartos de miocardio no mortales en 37 de 1591 pacientes (2,3%) y 31 de 1592 pacientes (1,9%), respectivamente (66).	
4	Dulaglutida y resultados renales en diabetes tipo 2: un análisis exploratorio del ensayo aleatorizado	-Gerstein et al. -2019 (67).	-9901 pacientes (67).	-Ensayo multicentrico aleatorizado doble ciego (67).	<u>-Dulaglutide 1.5mg</u> <u>-Placebo</u> (67).	El efecto más evidente se demostró en la aparición de macroalbuminuria (HR 0,77, IC 95% 0,68-0,87; p<0,0001), con HR de 0,89 (0,78-1,01; p=0,066) para una reducción	El uso a largo plazo de dulaglutida utilizada en 4949 pacientes estuvo relacionada con una disminución en los resultados renales combinados en

	controlado con placebo REWIND (67).					de la TFGe del 30 % o más para terapia de reemplazo renal. La TFGe disminuyó concomitantemente en 1,62 ml/min por 1,73 m ² (SE 0,24) en el grupo de dulaglutida y en 1,47 ml/min por 1,73 m ² (SE 0,24) en el grupo de placebo durante el primer año de terapia (p=1,00) (67).	individuos que padecen diabetes tipo 2 (67).
5	Resultados cardiovasculares, de mortalidad y renales con agonistas del receptor GLP-1 en pacientes con	-Kristensen et al. -2019 (68).	-56 004 pacientes (68).	-Revisión sistemática y metanálisis (68).	<u>-AR GLP-1 de acción corta y acción prolongada</u> (68).	El tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 mostró una reducción del 12% en los eventos cardiovasculares adversos mayores (HR	El uso de agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se ha asociado con efectos positivos en los resultados

	<p>diabetes tipo 2: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos de resultados cardiovasculares (68).</p>					<p>0,88, IC del 95% 0,82-0,94; $p < 0,0001$). No se demostró heterogeneidad estadísticamente significativa entre los subgrupos analizados. Los HR fueron 0,88 (IC 95% 0,81-0,96; $p = 0,003$) para muerte por causas cardiovasculares, 0,84 (0,76-0,93; $p < 0,0001$) para muerte o ictus no mortal, y 0,91 (0,84-1,00; $p = 0,043$) para infarto de miocardio mortal o no mortal. El tratamiento con agonistas del receptor de</p>	<p>cardiovasculares, la mortalidad y la función renal (68).</p>
--	---	--	--	--	--	---	---

						<p>GLP-1 también muestran una reducción del 12% en la mortalidad por todas las causas (0,88, 0,83-0,95; p=0,001), una disminución del 9% en el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (0,91, 0,83-0,99; p=0,028) y una reducción del 17% en un resultado renal compuesto amplio que incluye el desarrollo de macroalbuminuria (68).</p>	
6	Reducción del riesgo cardiovascular	-Buse et al. -2020 (69).	-9340 pacientes	-Estudio aleatorizado controlado	<u>-Liraglutide</u> <u>-Placebo</u> (69).	- Se estimó que el efecto indirecto de liraglutida sobre MACE	Identificaron a la hemoglobina glicosilada y a la proporción de

	con liraglutida: Un análisis exploratorio de mediación del ensayo LEADER (69).		(69).	doble ciego (69).		mediado por hemoglobina glicosilada fue del 69,2%. sugieren que la HbA1c podría ser un mediador significativo de los beneficios cardiovasculares observados con liraglutida (69).	albúmina a creatinina en orina (UACR), en menor medida, como mediadores potenciales de los efectos cardiovasculares de la liraglutida (69).
7	Position statement on GLP-1 receptor agonists (70).	-Gimenez et. al -2021 (70).	-56004 pacientes (70).	-Revisión sistemática y metanálisis (70).	<u>-AR GLP-1 de accion corta y accion prolongada</u> (70).	Se demostró una reducción significativa de todas las causas de mortalidad en un 12% (HR 0,88, IC 95 % 0,83-0,95; p = 0,001). Y el resultado renal debido a la excreción urinaria de albúmina en un 17% (HR 0,83, IC 95 % 0,78-	Es seguro utilizar AR GLP-1 en individuos diabéticos con riesgo alto o muy alto de desarrollar enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. Cuando se trate a individuos con eventos vasculares cardiovasculares (ECV)

						0,89; p <0,0001) (70).	conocidos o con riesgo cardiovascular alto o muy alto, debe tenerse en cuenta la liraglutida, la semaglutida o la dulaglutida (70).
--	--	--	--	--	--	------------------------	---

Título : Efectividad de los agonistas del receptor GLP-1 como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Autora: Andrea Carolina Astudillo Machuca, Año: 2023

CAPITULO VI

6. DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica y progresiva caracterizada por una disminución en la secreción de insulina y un aumento en la resistencia a la misma. Esto impacta negativamente en la calidad de vida de la población afectada, lo cual ha motivado a la investigación de nuevas terapias personalizadas a lo largo de los años. Entre las opciones de tratamiento para la DM2, tenemos a los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (AR GLP-1) los cuales han demostrado una notable eficacia al reducir de manera efectiva tanto la hemoglobina glicosilada como el peso corporal según lo expuesto por Trujillo et al (56).

Dado que la eficacia, la frecuencia de dosificación y los requisitos de administración pueden variar entre los agonistas dentro de la clase, cada uno puede ofrecer ventajas y desventajas únicas, Huthmacher et al.(59), concuerda demostrando que los agonistas del receptor GLP-1 de acción prolongada demostraron una mayor eficacia en la reducción de la hemoglobina glicosilada, la glucosa plasmática en ayunas y el peso corporal en comparación con los agonistas de acción corta, de la misma manera, Trujillo et. al (56), en su revisión sistematica de ensayos clinicos LEAD-6, DURATION-1, DURATION-5, DURATION-6,GET GOALX, AWARD-1,AWARD-6, SUSTAIN-3,SUSTAIN-7, SUSTAIN-10, PIONEER-4, PIONEER-9,PIONEER-10, reitera que los agonistas de acción prolongada dan como resultado una mayor reducción de hemoglobina glicosilada que los agonistas de acción corta. En cuanto a efectividad de reducción de hemoglobina glicosilada , podrían clasificarse en el siguiente orden: semaglutida subcutánea> semaglutida oral> dulaglutida = liraglutida> exenatida LAR> exenatida (dos veces al día) = lixisenatida, demostrando de esta manera que la semaglutida conduce a la mayor reducción de hemoglobina glicosilada. Lo que concuerda con Kumar et al.(57), quien en su metanálisis evidenció que 14mg de semaglutida oral fue superior al placebo identificándola como un agonista efectivo para el tratamiento de la DM2.

Polanía et al.(58), en su estudio evaluó 2.727 pacientes , se prescribió exenatide LAR 58%, liraglutide 36,2% con una disminución del 1,7% en los niveles de hemoglobina

glicosilada, mientras que la glucemia en ayunas llegó de 153 mg/dL a 112 mg/dL (41 mg/dL). Después de tres meses de tratamiento con análogos de GLP-1, el 46,3% de los pacientes lograron alcanzar una hemoglobina glicosilada por debajo del 7%. Además, se evidencia una reducción en el peso y el índice de masa corporal, así como mejoras en el perfil lipídico. Así mismo, Yamada et al.(60), estudio a 243 pacientes los cuales fueron asignados de manera aleatoria con semaglutida oral de 3, 7, 14 mg, placebo y liraglutida 0.9mg. En la semana 26, los cambios en la hemoglobina glicosilada fueron significativamente mayores con semaglutida oral 3 mg, 7 mg y 14 mg que con placebo, y fueron significativamente mayores con semaglutida oral 14 mg que con liraglutida 0.9 mg. Además en la semana 26 se observaron reducciones significativas en el peso corporal para semaglutida oral de 14 mg versus placebo ($p = 0,0073$). Un mayor porcentaje de pacientes lograron una reducción de la pérdida de peso del 5,0 % o más con 14 mg de semaglutida. Por otro lado, Zambrano et al.(61), en el año 2022, se demostró que los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 lograron una reducción del peso corporal significativamente mayor (-7,0 % vs -2 %) en comparación con el grupo placebo. Además, se demostró una mayor disminución de la medida de la cintura abdominal.

Por lo tanto en cuanto al peso, los AR GLP-1 de acción prolongada tienden a producir una pérdida de peso más significativa en comparación con los de acción corta, y la semaglutida una vez más toma la delantera en la mayor reducción de peso.

Por otra parte el uso de AR GLP-1 puede estar limitado por los efectos adversos. Trujillo et al (56), expone que los efectos adversos gastrointestinales son más altos con los AR GLP-1 de acción corta, los agonistas de acción prolongada pueden hacer más frecuentes las reacciones en el punto de inyección, en particular la exenatida una vez por semana, que puede causar pequeños nódulos transitorios, de igual manera, Huthmacher et al.(59), en su revisión verifico que una menor proporción de pacientes informaron náuseas (-52%) o vómitos (-36%) con AR GLP-1 de acción prolongada vs AR GLP-1 de acción corta. Igualmente, Grass et al.(63), en su estudio de 249 pacientes obtuvo que los efectos gastrointestinales fueron los mas predominantes.

El impacto de los distintos AR GLP-1 en la hemoglobina glicosilada, el peso corporal y los efectos adversos es fundamental para tomar una decisión al seleccionar un agonista dentro de esta clase de medicamentos.

Por otro lado, Polanía et al.(58), en su estudio de 2727 pacientes con uso de exenatide LAR y liraglutide expone que los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, vómitos, diarrea y reacciones locales en el lugar de aplicación. Las reacciones locales se presentaron en el 7% de los pacientes, y las náuseas estuvieron presentes en todos los casos, al igual que, Zinman et al.(62), en su estudio de 731 pacientes demostró que los efectos adversos más frecuentes con semaglutida oral fueron la náusea con 23,2%.

Con respecto a la reducción de comorbilides cardiovasculares y renales se encontraron 7 estudios donde priorizan el uso de AR GLP-1 como beneficio cardiovascular, dentro de este contexto, D'Onofrio et al.(64), en el año 2021 en su estudio de 174 pacientes demostró que durante un periodo de 24 meses, se produjo una reducción significativa del riesgo de enfermedad coronaria a 10 años, con una disminución del riesgo de cardiopatía coronaria del 3 %. De igual manera Kristensen et al.(68), indico que el tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1 redujo el ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca en un 9% . Giménez et. al.(70), en su revisión sistematica de ensayos clinicos ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY OUTCOMES , REWIND,EXSCEL, PIONNER-6 probo una disminución de los eventos cardiovasculares mayores (MACE) en un 12% y un descenso del 17% de eventos renales globales compuestos (aparición de macroalbuminuria de nueva aparición, disminución de la tasa de filtración glomerular estimada, progresión a enfermedad renal terminal o mortalidad por causas renales) se debió sobre todo a la disminución de la excreción de albúmina en orina. Los pacientes diabéticos de riesgo alto o extremadamente alto, con o sin enfermedad cardiovascular arteriosclerótica documentada, pueden utilizar con seguridad los AR GLP-1 para este fin.

El uso de liraglutida, semaglutida o dulaglutida deben ser considerados como opción terapéutica en pacientes con eventos cardiovasculares establecidos (ECV) o en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiocascular. Asi lo rectifica Husain et al. (66), en su estudio en 3183 pacientes en donde obtuvo como resultado una disminución de eventos cardiovasculares en 61 de 1591 pacientes (3,8%) en el grupo que recibió semaglutida oral, en comparación con 76 de 1592 (4,8%) en el grupo que recibió placebo. En cuanto a la muerte por causas cardiovasculares, se registraron 15 de 1591 pacientes (0,9%) en el grupo de semaglutida oral y 30 de 1592 (1,9%) en el grupo de placebo, Gerstein et al.(67), en su estudio a largo plazo de dulaglutida en 4949 pacientes se asoció una disminución

sostenida de la TFGe del 30 % o más y Buse et al.(69), estimó que el efecto indirecto de liraglutida sobre MACE mediado por hemoglobina glicosilada fue del 69,2 %.

Por último, Zelniker et al.(65) ,evidencio que además de disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad renal, incluida la macroalbuminuria, los AR GLP-1 reducen los MACE ateroscleróticos en una medida comparable en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida.

Se debe utilizar un enfoque individualizado al seleccionar un agonista específico de AR GLP-1, incorporando evidencia sobre la eficacia de hemoglobina glicosilada , peso, efectos adversos , reducción de eventos cardiovasculares y renales , requisitos de autoadministración, la preferencia del paciente y el costo.

CAPITULO VII

7. CONCLUSIÓN

La incidencia de la diabetes mellitus (DM) está en constante crecimiento a nivel global, y la diabetes tipo 2 (DM2) constituye aproximadamente el 95% de todos los casos. A pesar de la amplia variedad de opciones de tratamiento disponibles, el control de la DM2 sigue siendo un desafío.

La función de las células beta disminuye progresivamente, por lo que a menudo requiere intensificación del tratamiento con el tiempo para lograr o mantener el control glucémico. Las guías actuales de tratamiento de la DM recomiendan un enfoque de tratamiento específico para el paciente. Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (AR GLP-1) son considerados como alternativas para tratar la DM2, ya que promueven la secreción de insulina dependiente de la glucosa, reducen la liberación inapropiada de glucagón, ralentizan el vaciamiento gástrico y aumentan la sensación de saciedad.

A través de los ensayos y estudios encontrados se concluyó que todos los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 dentro de la clase han demostrado eficacia en reducciones significativas en hemoglobina, peso y de eventos cardiovasculares y renales.

Los AR GLP-1 de acción prolongada dan como resultado a una mayor disminución de hemoglobina glicosilada y pérdida significativa de peso que los de acción corta, siendo la semaglutida la que mayor eficacia tiene en cuanto a la reducción de hemoglobina glicosilada y a la pérdida de peso.

Además los AR GLP-1 demostraron beneficio cardiovascular y renal ya que reducen el riesgo de cardiopatía coronaria del 7 % y el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca en un 9%, se probó una disminución de los eventos cardiovasculares mayores (MACE) en un 12% y un resultado renal compuesto amplio en un 17% principalmente por reducción de la excreción urinaria de albúmina. Considerando que los agonistas del receptor GLP-1 son seguros para su uso en pacientes diabéticos con un alto o muy alto riesgo cardiovascular, tanto con enfermedad arterioesclerótica establecida como sin ella, se debe considerar el uso de liraglutida, semaglutida o dulaglutida como opciones

terapéuticas en pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares o en aquellos con un alto o muy alto riesgo cardiovascular.

Con respecto a los eventos adversos los gastrointestinales fueron los que más se presentaron con una incidencia más elevada con los AR GLP-1 de acción corta y son más bajos con los de acción prolongada. Las tasas de interrupción debido a eventos adversos variaron entre los agonistas y los estudios, pero en general son bajas, con menos del 10 % de los pacientes en los estudios que interrumpen la terapia con AR GLP-1.

En general los AR GLP-1 demostraron tener una eficacia para el tratamiento de pacientes con DM2. Se debe considerar una terapia individualizada para un tratamiento eficaz.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment : Standards of Care in Diabetes — 2023. Am Diabetes Assoc Diabetes Journals.org [Internet]. 2023;46(January):140–57. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>
2. Vintimilla Enderica PF, Giler Mendoza YO, Motoche Apolo KE, Ortega Flores JJ. Diabetes Mellitus Tipo 2: Incidencias, Complicaciones y Tratamientos Actuales. Recimundo. 2019;3(1):26–37.
3. Espinoza-Diaz C, Basantes-Herrera S, Toala-Guerrero J, Barrera-Quilligana P, Chiluisa-Vaca P, Sanchez-Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus. Arch Venez Farmacol y Ter [Internet]. 2019;38(6):754–7. Available from: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/559/55964142014/html/index.html%0Ahttp://files/725/index.html>
4. Aylwin H. CG. New drugs for treatment of Diabetes Mellitus. Rev Médica Clínica Las Condes. 2018;27(2):235–56.
5. Renales E, En DELOSAG-, Diabetes LA, Elbert A, Castellaro C, Litwak L, et al. EFECTOS RENALES DE LOS AGONISTAS GLP-1 EN LA DIABETES TIPO 2. Rev Fed Argentina Buenos Aires, Nord A/S. 2022;82:576–90.
6. D. OB. Nuevas opciones farmacológicas para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Rev Clínica Med Fam [Internet]. 2018;363(15):122–4. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1003795>
7. Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Raad-Sarabia M, Pájaro-Galvis N, Correa-Guerrero J, Villacob-Oviedo A, et al. Agonistas Del Receptor Glp-1: Desde su Efecto Fisiologico en el Sistema Incretina Hasta du Rol en Enfermedad Renal DiabeticaGlp-1 Receptor Agonists: From their Physiological Effect on the Incretine System to their Role in Diabetic Kidney Disease. iMedPub Journals [Internet]. 2021;17(2):1–12. Available from: www.archivosdemedicina.com
8. Casas Figueroa LA. Analogos de GLP1: marcando nuevas rutas en el manejo de la diabetes. Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab. 2022;9(2):144–6.
9. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. Mol Metab [Internet]. 2021;46(October 2020):101102. Available from:

- <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>
10. Arbañil- Huamán HC. Agonistas del receptor de GLP-1. *Rev Lima Peru* [Internet]. 2020;59(2):65–8. Available from: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v59i2.219>
 11. Ramos A, Medicina S, La IH, Madrid M. Primer agonista GLP-1 de administración oral. *MPG J*. 2019;1(1):4–5.
 12. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(Suppl 1):S1–7.
 13. Kazi AA, Blonde L. Classification of diabetes mellitus. Vol. 21, *Clinics in Laboratory Medicine*. 2019. 1–13 p.
 14. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Bargiota A, Kitai T, Katsiki N, Farmakis D, et al. Diabetes mellitus and heart failure. *J Clin Med*. 2021;10(16):1–21.
 15. Elena C, Moreno B, Paola Y, Muvdi M, Sanjuán AR, Sánchez XM. FACTORES MODIFICABLES Y RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ADULTOS JÓVENES : UN ESTUDIO TRANSVERSAL 1 MODIFIABLE FACTORS AND RISK OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN YOUNG ADULTS : A CROSS-SECTIONAL STUDY FATORES MODIFICÁVEIS E RISCO DE DIABETES MELLITUS TI. ISSN. 2020;
 16. Oguntibeju OO. Review Article Type 2 diabetes mellitus , oxidative stress and inflammation : examining the links. *J Physiol Pathophysiol Pharm*. 2019;11(3):45–63.
 17. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Review Article Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Hindawi*. 2020;2020.
 18. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress : Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Irkutsk*. 2021;171(2):179–89.
 19. Alexis Y, Pereira M, Candy M, Gaete A. Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2 : revisión de literatura. 2022. 65–103 p.
 20. Gois S. Fisiopatologia da cicatrização em pacientes portadores de diabetes mellitus Physiopathology of healing in patients with diabetes mellitus. *BJHR*. 2021;14438–52.
 21. Román-gonzález A, Rodríguez LA, Builes-barrera CA, Castro DC, Builes-montaña CE, Arango-toro CM, et al. Diabetes mellitus y COVID-19 :

- fisiopatología y propuesta de tratamiento para el control glucémico en el tiempo de la pandemia. *IATREIA*. 2021;34(2):161–71.
22. Medicina G, Carolina B, Cajazeira R, Medicina G, Medicina G, Medicina G. Diabetes Mellitus Tipo 2 - aspectos epidemiológicos , fisiopatológicos e manejo terapêutico Type 2 Diabetes Mellitus - epidemiological , pathophysiological aspects and therapeutic management. *BJD*. 2023;9737–49.
 23. Henderson CE, Nezam H, Castillo KM. Centers for Disease Control and Prevention–Recognized Diabetes Prevention Program After Gestational Diabetes Mellitus. *AJOG Glob Reports*. 2023;3(1):1–2.
 24. De E, Licely CD, Esther ZR, Armando RH. Efecto de una intervención educativa sobre el estilo de vida, el control glucémico y el conocimiento de la enfermedad, en personas con diabetes mellitus tipo 2, Bokobá, Yucatán. *Revista biomedica*. 2019;
 25. Echouffo-tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means : The Epidemiological Evidence. Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism; School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore. 2021;
 26. Diniz C, Rodrigues C, Silveira CR, Cavarzan ID, Zanin M, Fonseca E, et al. MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DO DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM PACIENTES PORTADORAS DE SOP OBESAS: REVISÃO DE LITERATURA C. *HIGEIA*. 2021;105(May):1520–74.
 27. Viñán C, Eduardo B, Viñán C, Elizabeth J, Torre S De, Elizabeth M, et al. Calidad de vida relacionada con la salud y Hemoglobina Glicosilada en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y Hemoglobina Glicosilada en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. *Eugenio Espejo*. 2021;15.
 28. Journal THE, Clinical OF. Standards of Care in Diabetes — 2023 © A m e r i c a n D i a b e t e s A s s o c i a t i o n © A m e r i c a n D i a b e t e s A s s o c American Diabetes Association Standards of Care in Diabetes d 2023 t. *ADA*. 2023;46(January).
 29. Querzoli I, Musso C, Dain A, Houssay S. MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA . UTILIDAD E INDICACIONES Antecedentes Homeostasis glucémica y fundamentos del monitoreo continuo de glucosa. *Rev BUENOS AIRES ARGENTINA*. 2019;44–52.
 30. Litwak LE, Carreño N, Carnero R, Dain A, Grosembacher LA, Musso C, et al. Monitoreo continuo de glucosa : indicaciones , interpretación de datos y toma de

- decisiones terapéuticas Recomendaciones de expertos Continuous glucose monitoring: indications, Expert recommendations. *Rev LA Soc ARGENTINA DIABETES*. 2020;54:140–54.
31. Coronel-restrepo N, Ramirez-rincón A, Palacio A, Botero JF. Interpretación del monitoreo continuo de glucosa: una visión práctica Resumen Interpretation of continuous glucose monitoring: A practical view Abstract Introducción el uso del monitoreo continuo de. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*. 2023;
 32. Suryasa IW, Rodríguez-Gámez M, Koldoris T. Health and Treatment of Diabetes Mellitus. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2021;5(1):I–V.
 33. Suárez-Rayó A, Reynoso-Erazo L, Lira-Mandujano J. Intervención cognoscitivo-conductual para la adherencia al tratamiento no farmacológico en diabetes mellitus tipo 2 Cognitive behavioral intervention for adherence to non-pharmacological treatment in type 2 diabetes. *Rev Latinoam Med Conduct*. 2018;9(1):21–9.
 34. Sanabria HD, Lavalle Cobo A. Metformina: ¿Debería ser la primera opción terapéutica en el paciente con diabetes de alto riesgo? *Rev Argent Cardiol*. 2021;89(1):59–66.
 35. M. David, M.D J. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1075–88.
 36. Casa FS, Enfermagem E De, Federal U. Construção e validação de ferramenta educativa sobre insulinoterapia para adultos com diabetes mellitus Construction and validation of an educational tool on insulin therapy for adults with diabetes mellitus. Vol. 90, Santa Casa. 2019. 1513–1524 p.
 37. Rojas-Henao NA, Granados-Vega EJ. Glucagon like peptide 1 receptor agonists: a therapy for diabetes management TT - Agonistas del receptor péptido 1 similar al glucagon: una terapia para el control de la diabetes. *CES med [Internet]*. 2018;32(1):23–30. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052018000100023
 38. Del A, Desde RG-, Hasta I, Villacob-oviedo A, Flórez-meneces A, Calvo CP, et al. Glp-1 Receptor Agonists: From their Physiological Effect on the Incretine System to their Role in Diabetic Kidney Disease. *iMedPub*. 2021;3(Feb):1–12.
 39. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes e state-of-the-art. *Mol Metab [Internet]*.

- 2021;46(October 2020):101102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>
40. Zhang J, Xian TZ, Wu MX, Li C, Pan Q, Guo LX. Comparison of the effects of twice - daily exenatide and insulin on carotid intima - media thickness in type 2 diabetes mellitus patients : a 52 - week randomized , open - label , controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2020;1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01014-7>
 41. Lu DKÇ, Koparal SALİHS, Berker DİLEK. Exenatide improves cardiovascular risk factors in obese patients with type 2 diabetesmellitus : a prospective study. *Turkish J.* 2021;51(1).
 42. Le ARTIC, Whyte MB, Shojae-moradie F, Sharaf SE, Jackson NC, Fielding B, et al. Lixisenatide Reduces Chylomicron Triacylglycerol by Increased Clearance. *clinical.* 2019;104(February):359–68.
 43. Aung MM, Slade K, Freeman LAR, Kos K, Whatmore JL, Shore AC, et al. Locally delivered GLP-1 analogues liraglutide and exenatide enhance microvascular perfusion in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2019;62(9):1701–11.
 44. Tamborlane W V., Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(7):637–46.
 45. Pozzilli P, Bosi E, Cirkel D, Harris J, Leech N, Tinahones FJ, et al. Randomized 52-week phase 2 trial of albiglutide versus placebo in adult patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6).
 46. Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, Chao LC, Boucher-Berry C, Barrientos-Pérez M, et al. Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Youths with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2022;387(5):433–43.
 47. Lino FG, Silva JR, Luis T, Miranda M. Semaglutida no tratamento de obesidade e sobrepeso Semaglutide in the treatment of obesity and overweight Semaglutida en el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso. *ISSN.* 2023;2023:1–7.
 48. Outcomes M, Registration T. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes A Randomized Clinical Trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2018;
 49. Holst JJ. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. *Metabolism* [Internet]. 2019;96:46–55. Available from:

- <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.04.014>
50. Transversal E. PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS Y SUS COMPLICACIONES Introducción. *Vozandes*. 2020;31(2):49–55.
 51. González-Robledo G, Jaramillo Jaramillo M, Comín-Colet J. Diabetes mellitus, heart failure and chronic kidney disease. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2020;27:3–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.12.009>
 52. Castañeda Espinosa L, Losada Alvarez LM, Serna Flórez J, Duque Valencia JL, Nieto Cárdenas OA. Prevalencia de enfermedad renal crónica en un población con diabetes tipo 2 de un programa de riesgo cardiovascular. *Rev Colomb Nefrol*. 2020;7(2):55–66.
 53. 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* [Internet]. 2018;1–19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
 54. Stoberock K, Kaschwich M, Nicolay SS, Mahmoud N, Heidemann F, Rieß HC, et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease: A systematic review. *Vasa - Eur J Vasc Med*. 2021;50(5):323–30.
 55. Negrete Levette JA, Villabona Leal FJ, Rojas Daza OP, Cuellar Anturi Y, Torres Hernandez FA, Benegas Masi AJ, et al. Efecto cardioprotector de los inhibidores de sgl2 y agonistas del receptor de glp-1. *Cienc Lat Rev Científica Multidiscip*. 2022;6(4):2497–511.
 56. Trujillo JM, Nuffer W, Smith BA. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:1–15.
 57. Awadhesh, Kumar. Singha, Ritu Singh AM. Oral semaglutide in type 2 diabetes mellitus: Comprehensive review, critical appraisal and clinical consideration of its use in India. *Off J Diabetes (India) Natl Diabetes Obes Cholest Found (NDOC)* [Internet]. 2022;16(3)(102436). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102436>
 58. Polanía EJ, Guzmán GE, Martínez Calvache V, Fériz K, García C, Tabares A, et al. Manejo de diabetes mellitus tipo 2 con análogos GLP-1: una experiencia real. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;5(1):22–7.
 59. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and safety of short-and long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2303–12.

60. 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):377–91.
61. Zambrano HM. Effects of glucagon-like pep de-1 receptor antagonist in the treatment of patients with obesity and Type 2 diabetes mellitus. *Rev Habanera Ciencias Medicas* [Internet]. 2022;6(5):1–15. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2008000300003&script=sci_arttext
62. 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):2262–71.
63. Grass BA, Henríquez C, Huillier NL, Miranda F. Profile of glucose lowering drug use in outpatients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Med Chile.* 2022;3(150):1334–41.
64. D’Onofrio L, Mignogna C, Carlone A, Bellizzi E, Di Guida M, Moretti C, et al. Decrease of coronary heart disease risk with GLP1-receptor agonists or SGLT2 inhibitors therapy in patients with type 2 diabetes in primary cardiovascular prevention: A 24 months follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2021;173:108681. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108681>
65. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Circulation.* 2019;139(17):2022–31.
66. 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.
67. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):131–8.
68. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, 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 cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776–85.
69. Buse JB, Bain SC, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, et al. Cardiovascular risk reduction with liraglutide: An exploratory mediation analysis of the LEADER trial. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1546–52.
70. Giménez S, Piskorz D, Demaría DM, Nanfara S, Lorenzatti A, Zapata G, et al. Toma de posición sobre los agonistas del receptor de GLP-1. *Rev Fed Argentina Cardiol.* 2021;50(Suplemento 2):4–10.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

ANDREA CAROLINA ASTUDILLO MACHUCA portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0104606520. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "EFECTIVIDAD DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 COMO TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 17 de Julio de 2023



F:
ANDREA CAROLINA ASTUDILLO MACHUCA
C.I. 0104606520