

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN
MEDICINA



Efecto de la semaglutida oral en los niveles séricos de ácido úrico en personas con Diabetes Mellitus tipo 2. Estudio URISEMA

AUTOR: CARREÑO VALDIVIA, RUBÉN.

TUTOR: OSCAR MORENO PÉREZ

COTUTOR: MARIANO NICOLÁS ANDRÉS COLLADO

Departamento y Área: Medicina clínica

Curso académico 2024-2025

Convocatoria de JUNIO

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	7
2.1 OBJETIVO PRIMARIO	7
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	8
4. RESULTADOS	9
5. DISCUSIÓN	12
6. CONCLUSIONES	15
7. BIBLIOGRAFÍA	16
8. ANEXOS	20



RESUMEN

Antecedentes: La evidencia sobre los efectos de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (AR GLP-1) en los niveles séricos de ácido úrico (SU) en personas con diabetes tipo 2 (PCDT2) es limitada. Este estudio investiga por primera vez el efecto de semaglutida oral sobre los niveles de SU en la práctica clínica.

Métodos: Este estudio retrospectivo y observacional incluyó PCDT2 a los que se les prescribió semaglutida oral entre noviembre de 2021 y noviembre de 2022. El objetivo clínico primario fue la consecución de niveles de SU < 6 mg/dL en el seguimiento (SEG). Los objetivos secundarios incluyeron la identificación de los factores basales asociados con la consecución de niveles de SU de < 6 mg/dL, y la disminución promedio de los niveles de SU.

Resultados: El estudio incluyó 236 pacientes (mediana de edad 64 años, IMC 33,8 kg/m², HbA1c 7,6%, TFGe 87 mL/min, 40,7% mujeres, 52,3% con inhibidores de SGLT2). La SU basal fue de 5,2 mg/dL, el 66,1% tenía niveles de SU <6 mg/dL y la hiperuricemia era prevalente en el 23,7%. Entre los PCDT2 sometidos a tratamiento con semaglutida oral, el 70,7% y el 76% tenían un SU <6 mg/dL a los 6 y 12 meses, respectivamente. Tras ajustar por los principales factores de confusión, sólo un SU ≥7 mg/dL (OR 4,54 [IC95%: 1,08-19,25]) y el cambio desde un inhibidor de la DPP-4 (OR 6,53 [IC95%: 1,57-27,32]), aumentaron las probabilidades de alcanzar los objetivos terapéuticos de SU. En los sujetos tratados con semaglutida oral, la SU disminuyó en 0,1 mg/dl tras 6 meses de seguimiento (p=0,52) y en 0,2 mg/dl (p=0,01) a los 12 meses de seguimiento. Se observaron mayores reducciones en aquellos con SU basal >6 mg/dl (0,6 mg/dl y 0,8 mg/dl, respectivamente; todos p<0,001). Los cambios en los niveles de SU fueron independientes de la mejora en el control metabólico, la pérdida de peso y el uso basal de AR GLP-1 o inhibidores de SGLT2.

Conclusiones: El tratamiento con semaglutida oral en entornos clínicos del mundo real se asocia con una modesta reducción de los niveles séricos de ácido úrico en PCDT2, particularmente en aquellos con hiperuricemia basal y en tratamiento previo con inhibidores de la DPP-4.

Palabras clave: Semaglutida oral; Ácido úrico sérico; Gota; Diabetes tipo 2; factores asociados; Datos del mundo real; estudio observacional.

Mensajes clave:

La semaglutida oral se asocia a una modesta reducción del ácido úrico sérico (SU) en PCDT2.

Se observa una mayor respuesta con SU basal >7 mg/dL o tras cambiar de un inhibidor de la DPP4.

Los cambios en la SU no están relacionados con la mejora del control metabólico o la pérdida de peso.



ABSTRACT

Background: Evidence on the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) on serum urate (SU) levels in people with type 2 diabetes (PWT2D) is limited. This study investigates for first time the effect of oral semaglutide on SU levels in clinical practice.

Methods: This retrospective, observational study included PWT2D who were prescribed oral semaglutide between November 2021 and November 2022. The primary clinical outcome was the achievement of SU levels of < 6 mg/dL in the follow-up (FU). Secondary outcomes included baseline factors associated with achieving SU levels of < 6 mg/dL, and average decrease in SU levels.

Results: The study included 236 patients (median age 64 years, BMI 33.8 kg/m², HbA1c 7.6%, eGFR 87 mL/min, 40.7% women, 52.3% on SGLT2 inhibitors). Baseline SU was 5.2 mg/dL, 66.1% had SU levels <6 mg/dL and hyperuricemia was prevalent in 23.7%. Among PWT2D undergoing treatment with oral semaglutide, 70.7% and 76% had a SU <6 mg/dL at 6 and 12-months FU, respectively. After adjustment for major confounders, only SU ≥7 mg/dL (OR 4.54 (CI95% 1.08-19.25) and switching from a DPP-4 inhibitor (OR 6.53 (CI95% 1.57-27.32) increased the odds of achieving SU therapeutic targets. In subjects on oral semaglutide, SU decreased by 0.1 mg/dL after 6-months FU (p=0.52) and by 0.2 mg/dL (p=0.01) at 12-months FU. Greater reductions were observed in those with baseline SU >6 mg/dL (0.6 mg/dL and 0.8 mg/dL, respectively; all p<0.001). Changes in SU levels were independent of improvement in metabolic control, weight loss and baseline use of GLP-1 RAs or SGLT2 inhibitors.

Conclusion: Treatment with oral semaglutide in real-world clinical settings is associated with a modest reduction in serum uric acid levels in PWT2D, particularly in those with baseline hyperuricemia and on DPP-4 inhibitor therapy.

Keywords: Oral Semaglutide; Serum Uric Acid; Gout; Type 2 Diabetes; associated factors;
Real-World data; observational study

Key messages:

Oral semaglutide is associated with a modest reduction in serum uric acid (SU) in PWT2D.

Greater response seen with baseline SU >7 mg/dL or after switching from a DPP4 inhibitor.

Changes in SU are not linked to improvement in metabolic control or weight loss.



1. INTRODUCCIÓN

Los agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (AR GLP-1) se han convertido en una piedra angular en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) debido a su capacidad para mejorar el control glucémico, promover la pérdida de peso y proporcionar, de forma documentada, beneficios cardiovasculares y renales (1-3). Dentro de esta clase, la semaglutida, un AR GLP-1 disponible en formulaciones subcutánea y oral, ha demostrado su eficacia para mejorar los parámetros metabólicos y controlar las comorbilidades asociadas a la DMT2 y la obesidad (4,5).

Además de sus efectos metabólicos primarios, existe un interés creciente en los posibles beneficios extragluccémicos de los AR GLP-1, incluido su impacto en los niveles séricos de ácido úrico (SU). El ácido úrico, un subproducto del metabolismo de las purinas, está estrechamente relacionado con varios trastornos metabólicos. La hiperuricemia, a menudo debida a una excreción renal reducida y a una mayor generación de especies reactivas del oxígeno, es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, la hipertensión y el síndrome metabólico, complicaciones que a menudo coexisten con la DMT2 (6). La gota es el resultado de la deposición articular y periarticular de cristales de urato monosódico (UMS) asociada a hiperuricemia (concentración sérica de urato >6,8 mg/dl) y se considera curable, ya que la deposición es reversible mediante la normalización sostenida de la uricemia por debajo de 6 mg/dl (7). Sin embargo, existe margen de mejora en la práctica clínica con los fármacos actuales. En atención especializada, sólo el 64% de los pacientes alcanzan el objetivo de uricemia (8), y este porcentaje desciende al 33% en la población hospitalaria de alto riesgo vascular (9).

Estudios previos, han sugerido que los AR GLP-1 pueden reducir los niveles de SU, a través de mecanismos que incluyen efectos natriuréticos y diuréticos mediados por la inhibición de la actividad del intercambiador sodio-hidrógeno (NHE3) en los túbulos renales

proximales (10). Este mecanismo aumenta el pH urinario y facilita la excreción de ácido úrico. Los tratamientos que reducen la resistencia a la insulina, puede que causen también un descenso de los niveles de SU (11). Sin embargo, la eficacia de los AR GLP-1 para lograr una reducción sostenida de la SU sigue siendo inconsistente (10,12), y la variabilidad se atribuye a diferencias en la duración del tratamiento, la dosis y la formulación del agonista.

La semaglutida oral representa una innovación terapéutica, ya que combina la comodidad de la administración oral con los beneficios metabólicos de los AR GLP-1. Sin embargo, su efecto específico en el SU es desconocido. Este estudio investiga los efectos potenciales de la semaglutida oral sobre la concentración sérica de ácido úrico, examinando los factores asociados y las implicaciones clínicas para el tratamiento integrado de los pacientes con DMT2 y mayor riesgo cardiovascular.



2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMARIO

Análisis del porcentaje de personas con DMT2 en tratamiento con semaglutida oral que alcanza una reducción de niveles de SU hasta valores por debajo de 6 mg/dl.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios incluían la disminución media de la SU, la consecución de niveles de SU por debajo de 7 mg/dl, y los factores asociados a la consecución de una concentración de SU por debajo de 6 mg/dl, en personas con DMT2 en tratamiento con semaglutida oral.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio ENDO2S-RWD fue un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico y de ámbito nacional que evaluó la eficacia y seguridad de semaglutida oral en individuos con DMT2. Avalado por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario Dr. Balmis (2022-0386). Los criterios de inclusión fueron adultos (≥ 18 años) con DMT2 que iniciaron tratamiento con semaglutida oral en la práctica clínica habitual entre noviembre de 2021 y noviembre de 2022, en 12 centros sanitarios del Sistema Nacional de Salud español, con al menos un informe de datos de seguimiento clínico a los 3 meses. Se incluyó a individuos que no habían recibido tratamiento, que tomaban antihiper glucemiantes, así como a los que habían cambiado de otros AR GLP-1. Los participantes se identificaron a través de los registros de prescripción de fármacos de cada centro, y los datos clínicos se extrajeron manualmente de las historias clínicas digitales.

Para el presente subestudio, se seleccionaron PCDT2 con información emparejada de SU y terapia uricosúrica del centro coordinador del estudio. Los resultados se evaluaron durante dos periodos de seguimiento: entre 3 y 6 meses (seguimiento de 6 meses) y entre 6 y 12 meses (seguimiento de 12 meses). Los objetivos y los factores asociados sólo se evaluaron en PCDT2 que mantuvieron tratamiento con semaglutida oral.

Los datos se resumieron mediante la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) para las variables continuas, y las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Las comparaciones estadísticas se realizaron mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para los datos continuos emparejados, y la prueba de chi-cuadrado para los datos categóricos. Se utilizó la Rho de Spearman para examinar las correlaciones. Se desarrollaron modelos de regresión logística múltiple para identificar los factores basales asociados a la reducción de la SU, y se comunicaron las odds ratio ajustadas (aOR) con

intervalos de confianza (IC) del 95%. Se incluyeron las variables con $p < 0,1$ en el análisis bivalente.

Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y la significación se fijó en $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con IBM SPSS Statistics versión 25.

4. RESULTADOS

De la cohorte inicial de 1018 PCDT2, 236 fueron identificados en nuestro centro durante el periodo de estudio, la información basal y de seguimiento sobre SU estaba disponible para todos, que fueron finalmente incluidos en este estudio. Es importante destacar que no hubo diferencias en cuanto a edad, sexo, comorbilidades, IMC, tratamiento basal de la DMT2, o grado de insuficiencia renal o proteinuria entre la cohorte global y los pacientes incluidos. La mediana de edad fue de 64 años (57 -71), las mujeres representaron el 40,7% de la cohorte, y la mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 33,87 kg/m² (31,2 -40). La mediana de SU basal fue de 5,2 mg/dL (4,3-6,3), con un 66,1% de los participantes con SU < 6 mg/dL y un 83,9% con SU < 7 mg/dL.

La hiperuricemia (SU $\geq 5,7$ mg/dL en mujeres, $\geq 7,0$ mg/dL en hombres) fue prevalente en el 23,7% de las PCDT2, y se asoció con un mayor IMC y un peor estadio de ERC.

El tratamiento hipouricemiente y los inhibidores de SGLT2 representaron el 12,3% y el 52,3%, respectivamente. La interrupción de semaglutida oral se observó en 57 sujetos [24,1% (IC 95%: 19,1 a 30)] a los 6 meses y en 73 [30,9% (IC 95%: 25,4 a 37,1)] a los 12 meses. La dosis media de semaglutida por vía oral fue de $7,7 \pm 2,3$ y $11,7 \pm 3,3$ mg/día a los 6 y 12 meses, respectivamente. Todas las características demográficas y basales de los participantes de forma global y por categoría de SU se muestran en la Tabla 1.

Globalmente, la mediana del cambio en el SU fue de -0,1 mg/dL (RIQ: -0,7 a 0,6) a los 6 meses ($p = 0,124$) y de -0,2 mg/dL (RIQ: -0,6 a 0,4) a los 12 meses ($p = 0,031$). Para PCDT2 y SU basal >6 mg/dL, la reducción fue mayor, con una mediana del cambio de -0,6 mg/dL (RIQ: -1,3 a 0,8) ($p = 0,006$) y -0,8 mg/dL (RIQ: -1,7 a -0,2) ($p < 0,001$) a los 6 y 12 meses, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticas en los pacientes “naive” para AR GLP-1 o que habían cambiado desde otros AR GLP-1.

En los sujetos que también iniciaron un inhibidor de SGLT2 al inicio del tratamiento, la mediana del cambio fue de -1 (-1,7 a 0,15) ($p = 0,060$) y -0,7 (-1,5 a 0,2) ($p = 0,052$) a los 6 y 12 meses, respectivamente. Por el contrario, el tratamiento basal con inhibidores de SGLT2 antes de iniciar semaglutida oral no afectó a los cambios en los niveles de SU tanto a los 6 meses ($p = 0,538$) como a los 12 meses ($p = 0,161$).

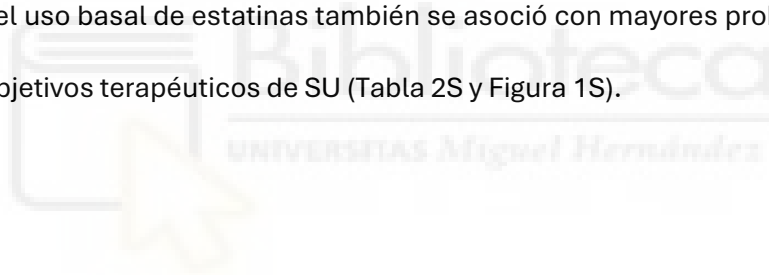
Los cambios en los niveles de SU no se correlacionaron con el porcentaje de pérdida de peso (PPP) ni con la mejora del control metabólico. Tampoco hubo diferencias en la reducción del SU según la consecución de PPP $>10\%$ u objetivos clínicos combinados (disminución de HbA1c $>1\%$ y PPP $>5\%$) en respuesta a semaglutida oral.

Consecución de los objetivos de SU y factores asociados

En general, se produjo un aumento del 13,1% (31 sujetos) con niveles de SU por debajo del objetivo terapéutico de < 6 mg/dL en comparación con el valor basal (Tabla 1). Entre las PCDT2 en tratamiento con semaglutida oral, el 70,7% tenían niveles < 6 mg/dL a los 6 meses y el 76% < 6 mg/dL a los 12 meses. Se alcanzaron niveles de SU < 7 mg/dL en el 86,8% a los 6 meses y en el 90,1% a los 12 meses. No hubo diferencias en la consecución de los objetivos en función de la dosis de mantenimiento de semaglutida oral (7 mg frente a 14 mg).

En los PCDT2 con SU basal >6 mg/dL y en tratamiento activo con semaglutida oral, la edad avanzada (>65 años), el cambio desde un inhibidor de DPP-4, el tratamiento con estatinas, un SU basal ≥ 7 mg/dL o un FGe <60 mL/min aumentaron la probabilidad de alcanzar este objetivo (Tabla 1S). Tras el ajuste por los principales factores de confusión en el análisis multivariable, sólo un SU ≥ 7 mg/dL (OR 4,54 [IC95%: 1,08 - 19,25]; $p = 0,04$) y el cambio desde un inhibidor de la DPP-4 (OR 6,53 [IC95%: 1,57 - 27,32]; $p = 0,01$) aumentaron las probabilidades de alcanzar los objetivos terapéuticos de SU (figura 1B). Esta asociación no se vio influida por la exclusión del uso de inhibidores de SGLT2 en el modelo.

Por otra parte, en el análisis por intención de tratar (independientemente de si se interrumpe o no la semaglutida oral durante el seguimiento), SU ≥ 7 mg/dL y el cambio de un inhibidor de la DPP-4 se mantuvieron como factores asociados independientes, mientras que el uso basal de estatinas también se asoció con mayores probabilidades de alcanzar los objetivos terapéuticos de SU (Tabla 2S y Figura 1S).



5. DISCUSIÓN

En este estudio de cohortes retrospectivo, unicéntrico y con pacientes reales con diabetes mellitus tipo 2, la semaglutida oral en dosis de hasta 14 mg redujo significativamente la uricemia y aumentó la proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos de SU a medio plazo. En los sujetos que continuaron tomando semaglutida oral, un mayor SU basal y el cambio desde el uso de un inhibidor de DPP-4 se asociaron, de forma independiente, con la consecución de los objetivos terapéuticos. La disminución de SU no se correlacionó con cambios en el peso o la HbA1c. Nuestros resultados aportan pruebas de un posible efecto modulador de la semaglutida oral sobre el metabolismo del ácido úrico en PCDT2.

Existe controversia acerca del efecto de los AR GLP-1 sobre el SU (10,12). Las pruebas se limitan a estudios observacionales o análisis post hoc de ensayos clínicos con grupos de intervención muy pequeños. Los niveles iniciales de SU, las comorbilidades, el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento pueden explicar la heterogeneidad de los resultados. Globalmente, el análisis pre-post de los efectos de los AR GLP-1 sobre la SU mostró que los AR GLP-1 podían reducir significativamente la concentración de SU (diferencia de medias -0,341 mg/dL) (12). El tipo de agente farmacológico utilizado también es un aspecto importante en la interpretación de los resultados. La ausencia de un efecto de clase sobre la potencia metabólica y los beneficios en morbilidad cardiovascular (1) impide extrapolar los resultados de SU de los AR GLP-1 clásicos (por ejemplo, liraglutida, exenatida, dulaglutida o lixisenatida) a los fármacos de referencia actuales, como la semaglutida. Los cambios en SU en respuesta al inicio de semaglutida no se han evaluado en ensayos clínicos recientes con objetivos cardiovasculares y renales (1). Las pruebas de semaglutida en dosificación semanal se limitan a un estudio retrospectivo de 50 PCDT2 (13). Seis meses después de cambiar de otro AR GLP-1 a semaglutida, la SU disminuyó en 0,26 frente a 0,61 mg/dL en sujetos que no habían tomado ningún AR GLP-1

(13). Nuestro estudio es el primero en evaluar la semaglutida oral, y nuestros resultados concuerdan con una reducción de 0,2 - 0,8 mg/dl en función de la SU basal, independientemente del uso de AR GLP-1.

Queda por definir el papel de las nuevas twincretinas, como tirzepatida o retratutida, en el tratamiento de la hiperuricemia, aunque algunos agonistas duales semanales de los receptores de GLP-1 y glucagón ya han demostrado reducciones dosis-dependientes de los niveles de SU (14).

Conseguir un SU < 6 mg/dl como marcador sustitutivo sigue siendo un reto para los clínicos que utilizan un enfoque integral del tratamiento de la gota (9). Los estudios anteriores no eran ensayos dirigidos con criterios de valoración de la uricemia, no describían el porcentaje de sujetos que alcanzaban los objetivos terapéuticos, lo que imposibilitaba la comparación con nuestro aumento en la consecución de este objetivo. Recientemente, Preston et al. no mostraron diferencias significativas en la incidencia de gota entre los usuarios de AR GLP-1 y los controles emparejados en PCDT2 en un estudio de cohortes de base de datos federada emparejado por puntuación de propensión a 5 años (15). Los problemas metodológicos, la falta de disponibilidad de AR GLP-1 en el seguimiento, y el menor porcentaje de uso de semaglutida, limitan la interpretación de los resultados y hacen imprescindibles los estudios dirigidos.

Entre nuestros factores asociados a la consecución de un SU < 6 mg/dl en el seguimiento, un SU basal > 7 mg/dl se describió previamente como marcador de respuesta (12). En cuanto a los beneficios asociados al cambio de un inhibidor de DPP-4, sitagliptina y linagliptina son los que cuentan con más pruebas de su efecto sobre el SU. Las pruebas indican que la sitagliptina, el más utilizado en nuestro medio, eleva el SU, lo que puede deberse a su efecto natriurético y al aumento de la producción de ácido úrico (16,17). Sin embargo, la estructura similar a la xantina de la linagliptina puede inhibir la xantina

oxidasa, reduciendo el metabolismo de las purinas y los niveles de SU (18); también puede actuar como agente antioxidante y reductor de la glucosa, potenciando sus efectos reductores de SU. Lamentablemente, no disponemos de información sobre el tipo de inhibidor de DPP-4 de base utilizado en nuestra cohorte. Esta es otra razón para considerar el cambio de terapia en los PCDT2 para los que está indicada la semaglutida oral, especialmente en presencia de hiperuricemia o gota refractaria.

Los mecanismos implicados en la reducción de la SU asociada al uso de GLP1 siguen sin estar claros. Algunos autores han sugerido un aumento de la excreción urinaria de ácido úrico como posible explicación (19), aunque estudios recientes han arrojado resultados contradictorios respecto a este mecanismo (10,20). También podrían estar implicados cambios en la resistencia a la insulina o una reducción de la inflamación de bajo grado (21). En nuestro estudio, no se observó ningún efecto de los cambios en el peso o en la HbA1c sobre la reducción del SU, ni solos ni combinados. Esto hace poco probable que los cambios en el SU estén mediados por mejoras en estos parámetros, al menos con el grado de respuesta alcanzado con semaglutida oral. Los efectos pleiotrópicos de los AR GLP-1, incluidas las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (22,23), también pueden desempeñar un papel en la modulación de los procesos metabólicos y los cambios en la uricemia. Nuestros resultados plantean la posibilidad de que la semaglutida oral pueda facilitar una mejor eliminación del ácido úrico modulando estas vías, pero necesitamos investigaciones bien diseñadas y centradas, con enfoques mecanicistas para dilucidar los mecanismos subyacentes.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, pero también algunos puntos fuertes importantes. El diseño observacional retrospectivo excluye la inferencia causal, y la falta de un grupo de control limita la generalización de nuestros resultados. El sesgo de selección puede estar presente y, debido a la naturaleza post hoc del análisis, no se

realizaron cálculos de potencia a priori, lo que puede afectar a la solidez de nuestras conclusiones. Por otro lado, los puntos fuertes de nuestro estudio residen en la disponibilidad de datos de la práctica clínica habitual sobre la respuesta a la uricemia de una muestra mayor de PCDT2 que iniciaron tratamiento con semaglutida oral en un sistema sanitario público con una representación adecuada de mujeres (40,7% de la población), incluyendo el análisis de los factores asociados a los resultados de SU tras el ajuste por factores de confusión y la proporción de fondo de inhibidores de SGLT2. Aunque nuestros datos proporcionan evidencia adicional para apoyar el uso potencial de semaglutida oral en hiperuricemia, se necesitan más ensayos prospectivos aleatorizados para validar nuestros hallazgos y explorar la aplicabilidad de semaglutida oral en poblaciones con o en alto riesgo de gota.

6. CONCLUSIONES

Nuestros resultados sugieren que el tratamiento con semaglutida oral en entornos clínicos del mundo real se asocia con una reducción modesta pero estadísticamente significativa de los niveles séricos de ácido úrico en PCDT2, particularmente en aquellos con hiperuricemia basal y en tratamiento con inhibidores de la DPP-4. Este efecto puede representar un beneficio metabólico adicional en poblaciones seleccionadas, aunque las implicaciones clínicas siguen siendo inciertas. Nuestros hallazgos cubren ciertas lagunas de conocimiento existentes y subrayan la importancia de tener en cuenta el perfil basal del paciente a la hora de seleccionar terapias con posibles efectos pleiotrópicos. Asimismo, resaltar la necesidad de futuros estudios para dilucidar los mecanismos subyacentes y el significado clínico de esta observación, en poblaciones con gota o con alto riesgo de padecerla, más allá de los PCDT2 con enfermedades crónicas basadas en la adiposidad, centrándose especialmente en pacientes que no toleran los iSGLT2 o tienen contraindicaciones.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lee MMY, Sattar N, Pop-Busui R, Deanfield J, Emerson SS, Inzucchi SE, et al. Cardiovascular and Kidney Outcomes and Mortality With Long-Acting Injectable and Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Individuals With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Diabetes Care*. 1 de mayo de 2025;48(5):846-59.
2. Moreno-Pérez O, Reyes-García R, Modrego-Pardo I, López-Martínez M, Soler MJ. Are we ready for an adipocentric approach in people living with type 2 diabetes and chronic kidney disease? *Clin Kidney J*. abril de 2024;17(4):sfae039.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2025;48(Supplement_1):S181-206.
4. Moreno-Pérez O, Reyes-García R, Modrego-Pardo I, Doulatram-Gamgaram VK, Cases CC, Guillen-Morote C, et al. Real-world effectiveness and safety of oral semaglutide in people living with type 2 diabetes: A nationwide multicentre retrospective observational study (ENDO(2) S-RWD). *Diabetes Obes Metab*. abril de 2024;26(4):1519-23.
5. Yale JF, Major-Pedersen A, Catarig AM, Jain R, Menzen M, Holmes P. Real-world safety profile of once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes: Analysis of pooled data from the Semaglutide Real-world Evidence (SURE) programme. *Diabetes Obes Metab*. Octubre de 2024;26(10):4429-40.
6. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond)*. 19 de octubre de 2004;1(1):10.

7. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* enero de 2017;76(1):29-42.
8. Perez Ruiz F, Sanchez-Piedra CA, Sanchez-Costa JT, Andrés M, Diaz-Torne C, Jimenez-Palop M, et al. Improvement in Diagnosis and Treat-to-Target Management of Hyperuricemia in Gout: Results from the GEMA-2 Transversal Study on Practice. *Rheumatol Ther.* junio de 2018;5(1):243-53.
9. Calabuig I, Gómez-Garberí M, Andrés M. Gout Is Prevalent but Under-Registered Among Patients With Cardiovascular Events: A Field Study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:560.
10. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, Bjornstad P, Kramer MHH, Diamant M, et al. Effect of immediate and prolonged GLP-1 receptor agonist administration on uric acid and kidney clearance: Post-hoc analyses of four clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* mayo de 2018;20(5):1235-45.
11. McCormick N, O'Connor MJ, Yokose C, Merriman TR, Mount DB, Leong A, et al. Assessing the Causal Relationships Between Insulin Resistance and Hyperuricemia and Gout Using Bidirectional Mendelian Randomization. *Arthritis Rheumatol.* noviembre de 2021;73(11):2096-104.
12. Najafi S, Bahrami M, Butler AE, Sahebkar A. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on serum uric acid concentration: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* agosto de 2022;88(8):3627-37.
13. Okamoto A, Yokokawa H, Nagamine T, Fukuda H, Hisaoka T, Naito T. Efficacy and safety of semaglutide in glycemic control, body weight management, lipid profiles and other biomarkers among obese type 2 diabetes patients initiated or switched to

semaglutide from other GLP-1 receptor agonists. *J Diabetes Metab Disord*. Diciembre de 2021;20(2):2121-8.

14. Ji L, Jiang H, An P, Deng H, Liu M, Li L, et al. IBI362 (LY3305677), a weekly-dose GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in Chinese adults with overweight or obesity: A randomised, placebo-controlled, multiple ascending dose phase 1b study. *EClinicalMedicine*. septiembre de 2021;39:101088.

15. Preston FG, Anson M, Riley DR, Ibarburu GH, Henney A, Lip GYH, et al. SGLT2 Inhibitors, but Not GLP-1 Receptor Agonists, Reduce Incidence of Gout in People Living With Type 2 Diabetes Across the Therapeutic Spectrum. *Clin Ther*. noviembre de 2024;46(11):835-40.

16. Kubota A, Maeda H, Kanamori A, Matoba K, Jin Y, Minagawa F, et al. Pleiotropic effects of sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Med Res*. octubre de 2012;4(5):309-13.

17. Kutoh E, Wada A, Kuto AN, Hayashi J, Kurihara R. Link between serum uric acid and pancreatic beta-cell function in drug naïve subjects with type 2 diabetes treated with sitagliptin. *Hosp Pract (1995)*. abril de 2021;49(2):71-8.

18. Yamagishi S ichi, Ishibashi Y, Ojima A, Sugiura T, Matsui T. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases serum uric acid levels in type 2 diabetic patients partly by suppressing xanthine oxidase activity. *Int J Cardiol*. 20 de septiembre de 2014;176(2):550-2.

19. Li HC, Du Z, Barone S, Rubera I, McDonough AA, Tauc M, et al. Proximal tubule specific knockout of the Na⁺/H⁺ exchanger NHE3: effects on bicarbonate absorption and ammonium excretion. *J Mol Med (Berl)*. agosto de 2013;91(8):951-63.

20. Schaub JA, Oerline MK, Crivelli JJ, Maalouf NM, Best SL, Asplin JR, et al. The Impact of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists on 24-hour Urine Parameters: A Retrospective Cohort Study. *Kidney360*. 7 de febrero de 2025;
21. McCormick N, O'Connor MJ, Yokose C, Merriman TR, Mount DB, Leong A, et al. Assessing the Causal Relationships Between Insulin Resistance and Hyperuricemia and Gout Using Bidirectional Mendelian Randomization. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Nov;73(11):2096–104.
22. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, Deanfield JE, Inzucchi SE, Pop-Busui R, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 29 de marzo de 2025;
23. Reppo I, Jakobson M, Volke V. Effects of Semaglutide and Empagliflozin on Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 16 de marzo de 2023;24(6).

8. ANEXOS

Tabla 1.- Características basales de la población global, y estratificadas por niveles séricos de ácido úrico.

		GLOBAL (N = 236)	SU <6 mg/dl (N = 156)	SU ≥6 mg/dl (N = 80)	p
Mediana de edad (RIQ); años		64 (57 - 71)	62.5 (56 - 70)	66 (57.3 - 73)	0.027
Edad >65 años (%)		110 (46.6%)	65 (41.7%)	45 (56.3%)	0.034
Mujeres (%)		96 (40.7%)	73 (46.8%)	23 (28.8%)	0.008
Comorbilidades	Cardiopatía isquémica (%)	58 (24.6%)	30 (19.2%)	28 (35%)	0.008
	Insuficiencia cardíaca (%)	18 (8.3%)	11 (7.6%)	7 (9.6%)	0.612
	Ictus (%)	17 (7.2%)	13 (8.3%)	4 (5%)	0.348
	Arteriopatía periférica (%)	23 (9.7%)	13 (8.3%)	10 (12.5%)	0.307
	Nefropatía diabética (%)	53 (22.5%)	28 (17.9%)	25 (31.3%)	0.020
	Retinopatía diabética (%)	21 (8.9%)	15 (9.6%)	6 (7.5%)	0.589
	Neuropatía diabética (%)	15 (6.4%)	9 (5.8%)	6 (7.5%)	0.606
αGLP-1 (%)		36 (15.3%)	26 (16.7%)	10 (12.5%)	0.399
Insulina (%) (N = 218)		45 (20.6%)	32 (22.1%)	13 (17.8%)	0.463
Insulina añadida en la primera visita (%)		1 (0.4%)	1 (0.6%)	-	0.473
iSGLT2 (%) (N = 218)		114 (52.3%)	90 (62.1%)	24 (32.9%)	<0.001
ISGLT2 añadido en la primera visita (%)		16 (6.8%)	6 (3.8%)	10 (12.5%)	0.012
Metformina (%) (N = 218)		163 (74.8%)	108 (74.5%)	55 (75.3%)	0.890
Cambio desde IDPP4 (%) (N = 215)		65 (30.2%)	40 (28.2%)	25 (34.2%)	0.358
Estatina (%) (N = 234)		151 (64.5%)	98 (62.8%)	53 (67.9%)	0.440
Estatina añadida en la primera visita (%)		7 (3%)	5 (3.2%)	2 (2.5%)	0.762
Hipotensores (%) (N = 232)		169 (72.8%)	107 (69.9%)	62 (78.5%)	0.165
Dosis de semaglutida (%)	3	221 (93.6%)	145 (92.9%)	76 (95%)	0.616
	7	5 (2.1%)	3 (1.9%)	2 (2.5%)	
	14	10 (4.2%)	8 (5.1%)	2 (2.5%)	
Evolución diabética (RIQ); años		7 (3-12)	8 (3 - 12)	7 (1.3 - 10.8)	0.336
Mediana basal SU (RIQ); mg/dL		5.2 (4.3 - 6.3)	4.5 (3.9 - 5.2)	6.9 (6.2 - 7.6)	<0.001
SU a los 6 meses SEG ≥6 mg/dL (%)		80 (33.9%)	-	-	-
SU ≥ 7 mg/dL (%)		38 (16.1%)			
Tratamiento de la uricemia (%)		29 (12.3%)	15 (9.6%)	14 (17.5%)	0.081
Mediana HbA1c (RIQ); %		7.6 (6.7 - 8.5)	7.8 (6.9 - 8.7)	7.3 (6.7 - 8.2)	0.101

Mediana TFG_e (RIQ); mL/min (N = 235)	87 (69 - 90)	90 (73.6 - 90)	75 (48.5 - 90)	<0.001
TFG_e <60 (N = 235) (%)	35 (14.9%)	13 (8.4%)	22 (27.5%)	<0.001
Mediana cLDL (RIQ); mg/dL (N = 225)	88 (67.5 - 112)	88 (66.5 - 111.5)	88 (67.5 - 114.5)	0.738
Mediana triglicéridos (RIQ); mg/dL (N = 229)	163.5 (118.5 - 233)	152 (109 - 221)	182.5 (142.3 - 250.8)	0.012
Mediana CAC (RIQ); mg/g (N = 184)	8 (0 - 36)	6.5 (0 - 32.3)	9 (0 - 45)	0.321
CAC basal >30 (%) (N = 184)	51 (27.7%)	31 (25.4%)	20 (32.3%)	0.327
ERC (%) (N = 194)	79 (40.7%)	43 (33.9%)	36 (53.7%)	0.007
Mediana de plaquetas (RIQ); mcL (N = 172)	239 (197.5 - 277)	238 (185.8 - 281.5)	239.5 (209.5 - 277)	0.404
Mediana AST (RIQ); U/L (N = 172)	20.5 (16 - 30)	20 (16 - 31)	21 (17 - 28)	0.707
Mediana ALT (RIQ); U/L (N = 174)	21.5 (16 - 34)	22 (15 - 34)	21 (16 - 32)	0.956
Mediana FIB4 (RIQ) (N = 169)	1.22 (0.85 - 1.82)	1.24 (0.8 - 1.8)	1.2 (0.9 - 1.8)	0.612
Bajo riesgo de fibrosis (FIB4 ajustado por edad) (%) (N = 169)	124 (73.4%)	75 (69.4%)	49 (80.3%)	0.124
Mediana altura (RIQ); m (N = 229)	1.67 (1.6 - 1.72)	1.66 (1.59 - 1.72)	1.69 (1.65 - 1.72)	0.036
Mediana peso (RIQ); kg (N = 223)	94 (84 - 112)	93 (81.5 - 108.6)	98 (89 - 120)	0.014
Mediana IMC (RIQ); kg/m² (N = 221)	33.9 (31.2 - 40)	33.4 (30.9 - 38.9)	35.6 (31.4 - 40.8)	0.060
IMC >35kg/m² (N = 221)	98 (44.3%)	57 (39%)	41 (54.7%)	0.027
Mediana TAS (RIQ); mmHg (N = 86)	135.5 (124.5 - 150)	131 (121.3 - 148)	137.5 (129 - 155.5)	0.104
Mediana TAD (RIQ); mmHg (N = 85)	80 (73.5 - 90)	80 (73 - 90)	81 (73 - 91.5)	0.720

Los datos se presentan como % para las variables categóricas y como mediana con rango intercuartílico (RIQ) para las variables continuas. SU, ácido úrico sérico; IMC, índice de masa corporal; HbA1c, hemoglobina glicosilada; TFG_e, tasa de filtrado glomerular estimada; iSGLT2, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2; iDPP-4, inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; AR GLP-1, agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón; cLDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ERC, enfermedad renal crónica; CAC, cociente albúmina/creatinina; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; TAS, tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

Tabla suplementaria 1.- Características basales de los sujetos en tratamiento activo con semaglutida oral, y clasificados según la consecución o no de ácido úrico sérico de novo <6 mg/dL al año.

			De novo SU <6 mg/dL* (N = 16)	SU basal<6 mg/dL y/o SU ≥6 mg/dL* (N = 147)	p	OR
Mediana de edad (RIQ); años			68 (64.5 - 72.8)	64 (56 - 71)	0.045	1.052 (0.995 - 1.112)
Edad >65 años (%)	Si		12 (15%)	68 (85%)	0.029	3.485 (1.074 - 11.310)
	No		4 (4.8%)	79 (95.2%)		
Sexo (%)	Hombres (%)		12 (12.5%)	84 (87.5%)	0.168	2.250 (0.693 – 7.306)
	Mujeres (%)		4 (6%)	63 (94%)		
Comorbilid ades	Cardiopatía isquémica (%)	Si	6 (15.8%)	32 (84.2%)	0.210	2.156 (0.728 – 6.383)
		No	10 (8%)	115 (92%)		
	Insuficiencia cardíaca (%)	Si	2 (15.4%)	11 (84.6%)	0.620	1.748 (0.349 – 8.757)
		No	13 (9.4%)	125 (90.6%)		
	Ictus (%)	Si	2 (16.7%)	10 (83.3%)	0.334	1.957 (0.389 – 9.837)
		No	14 (9.3%)	137 (90.7%)		
	Arteriopatía periférica (%)	Si	3 (20%)	12 (80%)	0.169	2.596 (0.648 – 10.395)
		No	13 (8.8%)	135 (91.2%)		
	Nefropatía diabética (%)	Si	5 (16.1%)	26 (83.9%)	0.191	2.115 (0.677 – 6.607)
		No	11 (8.3%)	121 (91.7%)		
	Retinopatía diabética (%)	Si	-	12 (100%)	0.610	-
		No	16 (10.6%)	135 (89.4%)		
	Neuropatía diabética (%)	Si	1 (10%)	9 (90%)	<0.99 9	1.022 (0.121 – 8.633)
		No	15 (9.8%)	138 (90.2%)		
αGLP-1 (%)		Si	2 (9.1%)	20 (90.9%)	<0.99 9	0.907 (0.192 – 4.295)
		No	14 (9.9%)	127 (90.1%)		
Insulina (%)		Si	2 (8.9%)	27 (93.1%)	0.737	0.627 (0.133 – 2.944)
		No	13 (10.6%)	110 (89.4%)		
Insulina añadida en la primera visita (%)		Si	-	1 (100%)	<0.99 9	-
		No	16 (9.9%)	146 (90.1%)		
iSGLT2 (%)		Si	4 (4.9%)	78 (95.1%)	0.026	0.275 (0.083 - 0.907)
		No	11 (15.7%)	59 (84.3%)		
ISGLT2 añadido en la primera visita (%)		Si	3 (21.4%)	11 (78.6%)	0.144	2.853 (0.705 – 11.543)
		No	13 (8.7%)	136 (91.3%)		
Metformina (%)		Si	14 (11.8%)	105 (88.2%)	0.193	4.267 (0.540 – 33.711)
		No	1 (3%)	32 (97%)		
Cambio desde IDPP4 (%)		Si	9 (19.1%)	38 (80.9%)	0.010	

	No	6 (5.7%)	99 (94.3%)		3.908 (1.303 - 11.724)
Estatina (%)	Si	14 (13.2%)	92 (86.8%)	0.047	4.185 (0.916 - 19.111)
	No	2 (3.5%)	55 (96.5%)		
Estatina añadida en la primera visita (%)	Si	-	7 (100%)	<0.99 9	-
	No	16 (10.3%)	140 (89.7%)		
Hipotensores (%)	Si	10 (8.7%)	105 (91.3%)	0.389	0.619 (0.211 - 1.817)
	No	6 (13.3%)	39 (96.7%)		
Dosis de semaglutida (%)	3	-	9 (100%)	0.464	-
	7	-	4 (100%)		
	14	16 (10.7%)	134 (89.3%)		
Evolución diabética (RIQ); años		9.5 (5.5 - 16)	7 (3 - 11)	0.179	1.043 (0.972 - 1.119)
Mediana basal SU (RIQ); mg/dL		6.5 (6.2 - 7.4)	4.9 (4.2 - 5.9)	<0.001	1.920 (1.344 - 2.741)
SU a los 6 meses SEG (%)	≥6 mg/dL	4 (11.8%)	30 (88.2%)	>0.99 9	1.082 (0.309 - 3.783)
	<6 mg/dL	9 (11%)	73 (89%)		
SU basal	SU ≥7 mg/dL (%)	6 (23.1%)	20 (76.9%)	0.024	3.810 (1.247 - 11.637)
	SU <7 mg/dL (%)	10 (7.3%)	127 (92.7%)		
Tratamiento de la uricemia (%)	Si	1 (6.7%)	14 (93.3%)	>9.99 9	0.633 (0.078 - 5.161)
	No	15 (10.1%)	133 (89.9%)		
Mediana HbA1c (RIQ); %		7.3 (7 - 7.9)	7.7 (6.6 - 8.7)	0.547	0.887 (0.630 - 1.249)
Mediana TFGe (RIQ); mL/min		75.1 (55.6 - 87.3)	89.2 (71.8 - 90)	0.008	0.971 (0.943 - 0.999)
TFGe <60 (%)	Si	5 (26.3%)	14 (73.7%)	0.025	4.286 (1.301 - 14.117)
	No	11 (7.7%)	132 (92.3%)		
Mediana cLDL (RIQ); mg/dL		74 (67 - 111)	85 (66 - 108.3)	0.775	0.998 (0.984 - 1.013)
Mediana triglicéridos (RIQ); mg/dL		192.5 (153.8 - 232.8)	157 (112.3 - 233.8)	0.350	0.999 (0.995 - 1.003)
Mediana ACR (RIQ); mg/g		17 (0.8 - 33)	6 (0 - 35)	0.737	0.995 (0.981 - 1.010)
CAC basal >30 (%)	Si	4 (11.4%)	31 (88.6%)	0.735	1.371 (0.386 - 4.876)
	No	8 (8.6%)	85 (91.4%)		
ERC (%)	Si	7 (14%)	43 (86%)	0.233	2.116 (0.669 - 6.698)
	No	6 (7.1%)	78 (92.9%)		

Mediana plaquetas (RIQ); <i>mcL</i>		246 (219 - 277)	239 (202 – 299.5)	0.837	0.999 (0.991 – 1.007)
Mediana AST (RIQ); <i>U/L</i>		19 (15 - 26)	22 (16 - 32)	0.372	0.961 (0.900 – 1.025)
Mediana ALT (RIQ); <i>U/L</i>		19 (16 - 21)	22 (15 - 34)	0.313	0.960 (0.904 – 1.019)
Mediana FIB4 (RIQ)		1.3 (0.8 - 1.7)	1.3 (0.8 - 1.9)	0.996	0.943 (0.454 – 1.959)
Bajo riesgo de fibrosis (FIB4 ajustado por edad) (%)	Si	2 (6.9%)	27 (93.1%)	0.725	0.601 (0.122 – 2.960)
	No	9 (11%)	73 (89%)		
Mediana altura (RIQ); <i>m</i>		1.7 (1.6 - 1.7)	1.7 (1.6 - 1.7)	0.341	11.353 (0.031 – 4095.302)
Mediana peso (RIQ); <i>kg</i>		94.2 (86.2 - 103.9)	96.8 (84.1 - 114)	0.599	0.988 (0.962 – 1.015)
Mediana IMC (RIQ); <i>kg/m2</i>		33 (31.2 - 36.7)	34.5 (31.1 - 40.4)	0.350	0.944 (0.859 – 1.037)
IMC >35kg/m2	Si	4 (5.6%)	67 (94.4%)	0.117	0.396 (0.120 – 1.304)
	No	11 (13.1%)	73 (86.9%)		
Mediana TAS (RIQ); <i>mmHg</i>		136.5 (132.8 - 160)	131.5 (123.5 - 144.8)	0.231	1.021 (0.980 – 1.064)
Mediana TAD (RIQ); <i>mmHg</i>		87 (70 – 95.3)	80 (74.3 - 87.3)	0.432	1.029 (0.968 – 1.093)

Los datos se presentan como % para las variables categóricas y como mediana con rango intercuartílico (RIQ) para las variables continuas. Las Odds Ratio (OR) se calculan considerando la SU inferior a 6 mg/dL como referencia, al final del seguimiento (12 meses). SU, ácido úrico sérico; IMC, índice de masa corporal; HbA1c, hemoglobina glicosilada; TFGe, tasa de filtrado glomerular estimada; iSGLT2, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2; iDPP-4, inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; AR GLP-1, agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón; cLDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ERC, enfermedad renal crónica; CAC, cociente albúmina/creatinina; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; TAS, tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

Tabla suplementaria 2.- Características basales de los sujetos bajo el enfoque de intención de tratar, y clasificados según la consecución o no de ácido úrico sérico de novo <6 mg/dL al año.

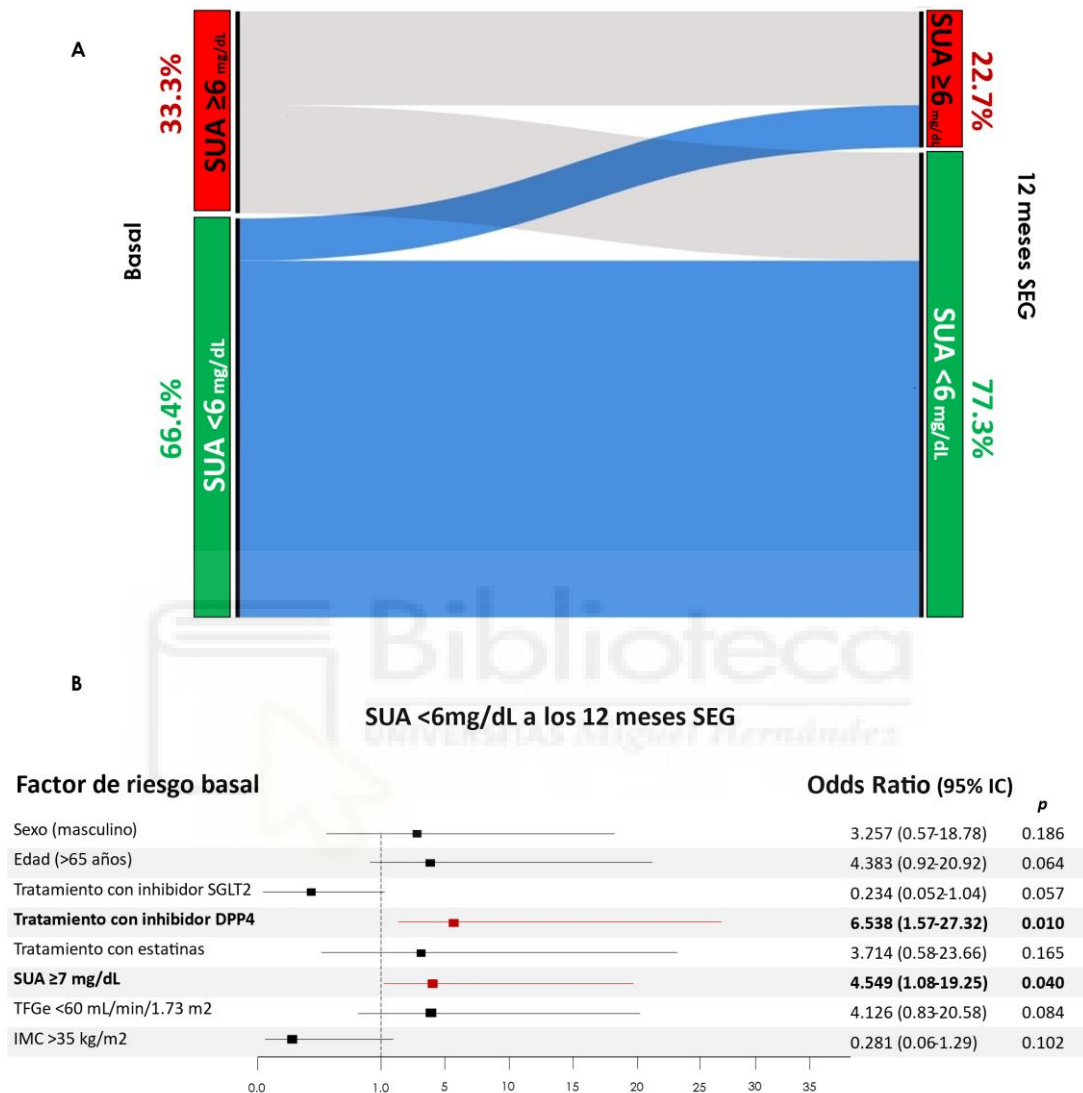
			De novo SU <6 mg/dL* (N = 31)	SU basal <6 mg/dL y/o SU ≥6 mg/dL* (N = 205)	p	OR
Mediana edad (RIQ); años			68 (62 - 74)	63 (56 – 70.5)	0.018	1.047 (1.007 - 1.088)
Edad >65 años (%)	Si		20 (18.2%)	90 (81.8%)	0.032	2.323 (1.059 - 5.097)
	No		11 (8.7%)	115 (91.3%)		
Sexo (%)	Hombres (%)		22 (15.7%)	118 (84.3%)	0.157	1.802 (0.791 - 4.106)
	Mujeres (%)		9 (9.4%)	87 (90.6%)		
Comorbilida des	Cardiopatía isquémica (%)	Si	12 (20.7%)	46 (79.3%)	0.049	2.183 (0.987 - 4.828)
		No	19 (10.7%)	159 (89.3%)		
	Insuficiencia cardíaca (%)	Si	4 (22.2%)	14 (77.8%)	0.214	2.095 (0.637 - 6.889)
		No	24 (12%)	176 (88%)		
	Ictus (%)	Si	2 (11.8%)	15 (88.2%)	0.862	0.874 (0.190 - 4.019)
		No	29 (13.2%)	190 (86.9%)		
	Arteriopatía periférica (%)	Si	6 (26.1%)	17 (73.9%)	0.053	2.654 (0.957 - 7.36)
		No	25 (11.5%)	188 (88.3%)		
	Nefropatía diabética (%)	Si	9 (17%)	44 (83%)	0.347	1.497 (0.644 - 3.482)
		No	22 (12%)	161 (88%)		
	Retinopatía diabética (%)	Si	1 (4.8%)	20 (95.2%)	0.234	0.308 (0.04 - 2.383)
		No	30 (14%)	185 (86%)		
	Neuropatía diabética (%)	Si	2 (13.3%)	13 (86.7%)	0.981	1.019 (0.219 - 4.747)
		No	29 (13.1%)	192 (86.9%)		
αGLP-1 (%)		Si	2 (5.6%)	34 (94.4%)	0.144	0.347 (0.079 - 1.523)
		No	29 (14.5%)	171 (85.5%)		
Insulina (%) (N = 218)		Si	7 (15.6%)	38 (94.4%)	0.542	1.333 (0.528 - 3.367)
		No	21 (12.1%)	152 (87.9%)		
Insulina añadida en la primera visita (%)		Si	-	1 (100%)	0.697	-
		No	31 (31.2%)	204 (86.8%)		
iSGLT2 (%) (N = 218)		Si	7 (6.1%)	107 (93.9%)	0.002	0.259 (0.105 - 0.637)
		No	21 (20.2%)	83 (79.8%)		
ISGLT2 añadido en la primera visita (%)		Si	4 (25%)	12 (75%)	0.146	2.383 (0.717 - 7.92)
		No	27 (12.3%)	193 (87.7%)		
Metformina (%) (N = 218)		Si	23 (14.1%)	140 (85.9%)	0.336	1.643 (0.593 - 4.554)
		No	5 (9.1%)	50 (90.9%)		
		Si	14 (21.5%)	51 (75.8%)	0.015	

Cambio desde IDPP4 (%) (N = 215)		No	14 (9.3%)	136 (90.7%)		2.667 (1.189 - 5.981)
Estatina (%) (N = 234)		Si	24 (15.9%)	127 (84.1%)	0.028	2.948 (1.08 - 8.045)
		No	5 (6%)	78 (94%)		
Estatina añadida en la primera visita (%)		Si	-	7 (100%)	0.296	-
		No	31 (13.5%)	198 (86.5%)		
Hipotensores (%) (N = 232)		Si	23 (13.6%)	146 (86.4%)	0.614	1.260 (0.512 - 3.101)
		No	7 (11.1%)	56 (88.9%)		
Dosis de semaglutida (%)	3		31 (14%)	190 (86%)	0.298	-
	7		-	5 (100%)		
	14		-	10 (100%)		
Semaglutida a los 6 meses SEG (%)		Interrompe	11 (19.3%)	46 (80.7%)	0.117	1.9 (0.843 - 4.283)
		Persiste	19 (11.2%)	151 (88.8%)		
Evolución diabética (RIQ); años			10 (4 - 13)	7 (2.5 - 11)	0.115	1.045 (0.993 - 1.1)
Mediana basal SU (RIQ); mg/dL			6.6 (6.2 - 7.4)	4.9 (4.2 - 5.9)	<0.001	2.279 (1.687 - 3.079)
SU a los 6 meses SEG (%)	≥6 mg/dL		10 (18.9%)	43 (81.1%)	0.200	1.789 (0.728 - 4.394)
	<6 mg/dL		13 (11.5%)	100 (88.5%)		
SU basal	SU ≥7 mg/dL (%)		12 (31.6%)	26 (68.4%)	<0.001	4.348 (1.893 - 9.988)
	SU <7 mg/dL (%)		19 (9.6%)	179 (90.4%)		
Tratamiento de la uricemia (%)		Si	2 (6.9%)	27 (93.1%)	0.288	0.455 (0.103 - 2.015)
		No	29 (14%)	178 (86%)		
Mediana HbA1c (RIQ); %			7.3 (6.7 - 8)	7.7 (6.7 - 8.6)	0.449	0.934 (0.732 - 1.191)
Mediana TFG _e (RIQ); mL/min (N = 235)			75 (54.2 - 89)	88.9 (70 - 90)	0.005	0.976 (0.957 - 0.996)
TFG _e <60 (N = 235) (%)		Si	10 (28.6%)	25 (71.4%)	0.004	3.410 (1.441 - 8.069)
		No	21 (10.5%)	179 (89.5%)		
Mediana cLDL (RIQ); mg/dL (N = 225)			82 (63.8 - 143.8)	88 (68 - 112)	0.838	1.001 (0.991 - 1.011)
Mediana triglicéridos (RIQ); mg/dL (N = 229)			165 (120 - 232)	162.5 (117 - 234.5)	0.827	0.999 (0.995 - 1.002)
Mediana ACR (RIQ); mg/g (N = 184)			5 (0 - 22)	8 (0 - 38)	0.373	0.995 (0.985 - 1.005)
CAC basal >30 (%) (N = 184)		Si	5 (9.8%)	46 (90.2%)	0.493	0.694 (0.243 - 1.981)
		No	18 (13.5%)	115 (86.5%)		
ERC (%) (N = 194)			12 (15.2%)	67 (84.8%)	0.427	1.405 (0.605 - 3.265)

Mediana plaquetas (RIQ); <i>mcL</i> (N = 172)		247.5 (215.3 - 275)	238.5 (198.8 - 283.8)	0.590	1 (0.994 - 1.006)
Mediana AST (RIQ); <i>U/L</i> (N = 172)		20 (18 - 26.8)	20.5 (16 - 31)	0.900	0.996 (0.969 - 1.024)
Mediana ALT (RIQ); <i>U/L</i> (N = 174)		20.5 (17.3 - 25)	22.5 (15 - 34)	0.449	0.983 (0.953 - 1.015)
Mediana FIB4 (RIQ) (N = 169)		1.3 (1 - 2)	1.2 (0.8 - 1.8)	0.297	1.004 (0.743 - 1.359)
Bajo riesgo de fibrosis (FIB4 ajustado por edad) (%) (N = 169)		6 (13.3%)	39 (86.7%)	0.846	0.906 (0.335 - 2.448)
Mediana altura (RIQ); <i>m</i> (N = 229)		1.7 (1.6 - 1.7)	1.7 (1.6 - 1.7)	0.978	0.917 (0.014 - 61.973)
Mediana peso (RIQ); <i>kg</i> (N = 223)		93.6 (84.8 - 106.5)	95 (84.3 - 113.6)	0.754	0.994 (0.975 - 1.012)
Mediana IMC (RIQ); <i>kg/m2</i> (N = 221)		33.3 (31.3 - 38.5)	34 (31.1 - 40.2)	0.836	0.979 (0.921 - 1.04)
IMC >35kg/m2 (N = 221)	Si	12 (12.2%)	86 (87.8%)	0.730	0.87 (0.394 - 1.921)
	No	17 (13.8%)	106 (86.2%)		
Mediana TAS (RIQ); <i>mmHg</i> (N = 86)		139 (136 - 160)	131.5 (122.3 - 149.8)	0.063	1.029 (0.995 - 1.064)
Mediana TAD (RIQ); <i>mmHg</i> (N = 85)		82.5 (70 - 94)	80 (74 - 90)	0.726	1.007 (0.962 - 1.054)

Los datos se presentan como % para las variables categóricas y como mediana con rango intercuartílico (RIQ) para las variables continuas. Las Odds Ratio (OR) se calculan considerando la SU inferior a 6 mg/dL como referencia, al final del seguimiento (12 meses). SU, ácido úrico sérico; IMC, índice de masa corporal; HbA1c, hemoglobina glicosilada; TFG_e, tasa de filtrado glomerular estimada; iSGLT2, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2; iDPP-4, inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; AR GLP-1, agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón; cLDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ERC, enfermedad renal crónica; CAC, cociente albúmina/creatinina; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; TAS, tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica.

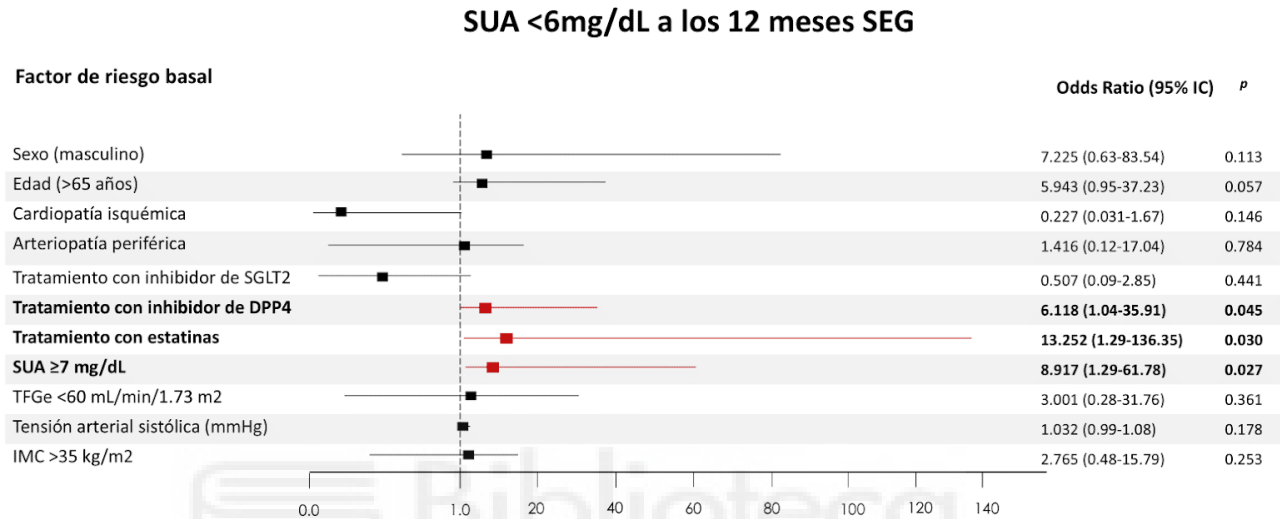
Figura 1. Consecución de los objetivos clínicos de SU y factores asociados a los 12 meses de seguimiento en sujetos en tratamiento activo con semaglutida oral.



Cambios en la SU respecto al valor basal a los 12 meses de seguimiento en PCDT2 en tratamiento con semaglutida oral. (A) Gráfico aluvial del porcentaje de PCDT2 por encima (gris) o por debajo (azul) de 6 mg/dL antes de iniciar el tratamiento con semaglutida oral y al cabo de un año, considerando sólo los sujetos con datos de SU registrados al final del seguimiento. (B) Modelo de regresión logística múltiple construido para explorar los factores de riesgo independientes asociados a alcanzar niveles de SU inferiores a 6 mg/dL al año de seguimiento, considerando los sujetos con persistencia de semaglutida oral. El intervalo de confianza (IC) del 95% de la odds ratio se ha ajustado para pruebas múltiples. En negrita, predictores independientes asociados a los resultados. Las variables se incluyeron como covariables si mostraban una $p < 0,1$ en los modelos simples. Se ha incluido como variable clave de ajuste el sexo biológico y el $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$.

SEG, seguimiento; SU, ácido úrico sérico; SGLT2, cotransportador sodio-glucosa tipo 2; DPP4, dipeptidil peptidasa 4; TFG_e, tasa de filtrado glomerular estimado; IMC, índice de masa corporal.

Figura 1S. Consecución de los objetivos clínicos de SU y factores asociados a los 12 meses de seguimiento en el análisis por intención de tratar.



Cambios en SU respecto al valor basal a los 12 meses de seguimiento en PCDT2 en tratamiento con semaglutida oral. Modelo de regresión logística múltiple construido para explorar los factores de riesgo independientes asociados a alcanzar niveles de SU inferiores a 6 mg/dL en el seguimiento de 1 año en el análisis por intención de tratar (independientemente de si se interrumpe o no la semaglutida oral en el seguimiento). El intervalo de confianza (IC) del 95% de la odds ratio se ha ajustado para pruebas múltiples. En negrita, predictores independientes asociados a los resultados. Las variables se incluyeron como covariables si mostraban una $p < 0,1$ en los modelos simples. Se ha incluido como variable clave de ajuste el sexo biológico y el $IMC \geq 35$ kg/m².

SEG, seguimiento; SU, ácido úrico sérico; SGLT2, cotransportador sodio-glucosa tipo 2; DPP4, dipeptidil peptidasa 4; TFG_e, tasa de filtrado glomerular estimado; IMC, índice de masa corporal.