



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Efecto en la vida real sobre el peso y Factores de Riesgo Cardiovascular del tratamiento con agonistas GLP1 en el Área I de Salud de la Región de Murcia

**Dña. Ángeles Aragón Martínez
2022**

Director de Tesis

Dr. Antonio Miguel Hernández Martínez

INDICE

1	SÍNTESIS.....	9
2	INTRODUCCIÓN.....	13
2.1	UNA APROXIMACIÓN A LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR A GLUCAGÓN 1 (ar-GLP1).....	14
2.1.1	PRINCIPALES FÁRMACOS ar- GLP1 Y SUS CARACTERÍSTICAS.....	17
2.1.2	ENSAYOS CLÍNICOS Y SEGURIDAD CARDIOVASCULAR.....	20
2.1.3	ENSAYOS CLÍNICOS Y NEFROPROTECCIÓN.....	22
2.1.4	ENSAYOS CLÍNICOS Y REDUCCIÓN DEL PESO CORPORAL Y HbA1c.....	23
2.1.5	ESTUDIOS EN LA VIDA REAL.....	24
2.2	LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y POSICIONAMIENTO DE LOS FÁRMACOS ar-GLP1.....	25
2.3	COSTES DE LA DIABETES.....	28
2.4	PERSPECTIVAS DE FUTURO.....	31
3	MARCO TEÓRICO.....	32
3.1	DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	34
3.1.1	CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA.....	34
3.1.2	EPIDEMIOLOGIA.....	39
3.1.3	RIESGO CARDIOVASCULAR Y DIABETES.....	43
3.1.4	TRATAMIENTO DE LA DM2. SITUACIÓN ACTUAL.....	45
3.1.5	PUNTOS CLAVE.....	47
3.2	OBESIDAD.....	49
3.2.1	CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA.....	49
3.2.2	EPIDEMIOLOGIA.....	55
3.2.3	RIESGO CARDIOVASCULAR Y OBESIDAD.....	57
3.2.4	ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LA OBESIDAD.....	57
3.2.5	VINCULO ENTRE DIABETES -OBESIDAD.....	61
4	JUSTIFICACION.....	63
5	HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	64
6	OBJETIVOS.....	65
7	DISEÑO METODOLÓGICO.....	66
7.1	TIPO DE PROYECTO.....	66
7.2	MATERIAL Y MÉTODOS.....	67
7.3	ESTUDIO REALIZADO.....	71
8	RESULTADOS.....	74

8.1	PATOLOGÍAS CONCOMITANTES	84
8.1.1	Fibrilación auricular (FA)	84
8.1.2	Esteatosis Hepática (EH)	88
8.1.3	Síndrome de Apnea del Sueño (SAOS)	90
8.1.4	Cardiopatía Isquémica.....	93
8.1.5	Insuficiencia cardiaca (IC).....	96
8.2	CIRUGIA BARIÁTRICA (CB)	99
8.2.1	Interacción CB y fármaco	99
8.2.2	Interacción CB y sexo	100
8.2.3	Interacción cirugía bariátrica y grupos de edad.....	101
8.2.4	Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB.....	102
8.3	EFECTOS ADVERSOS	105
8.4	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS.....	109
8.4.1	Peso.....	109
8.4.2	Índice de Masa Corporal (IMC)	118
8.4.3	Perímetro abdominal (PA)	123
8.5	CONTROL GLUCÉMICO	128
8.5.1	Glucemia plasmática	128
8.5.2	Hemoglobina Glicosilada (HbA1c).....	134
8.6	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	140
8.6.1	Tabaquismo.....	140
8.6.2	Colesterol total plasmático	144
8.6.3	HDL_Colesterol plasmático	148
8.6.4	LDL_Colesterol plasmático.....	152
8.6.5	Triglicéridos (TGC)	157
8.6.6	TAS	161
8.6.7	TAD.....	166
8.7	FUNCIÓN HEPÁTICA Y RENAL.....	169
8.7.1	GOT	169
8.7.2	GPT	174
8.7.3	GGT.....	178
8.7.4	Creatinina.....	183
8.7.5	Tasa de Filtrado Glomerular estimado (TFGe)	189
8.8	COSTE AR-GLP1	195
9	DISCUSION.....	202
9.1	CB	209
9.2	EFECTOS ADVERSOS	209

9.3	FACTORES DE RCV	210
9.4	FUNCIÓN HEPÁTICA Y RENAL	210
9.5	APLICABILIDAD Y REFLEXION FINAL	211
10	ASPECTOS ÉTICOS.....	214
11	CONCLUSIONES	215
12	BIBLIOGRAFÍA.....	217
13	ANEXOS	235
13.1	Índice de tablas	235
13.2	Índice de gráficos	237
13.3	Índice de ilustraciones.....	240
13.4	Certificado del Comité Ético.....	241

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACV: Accidente Cerebrovascular

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AHA: American Heart Association

Ar-GLP1: Agonistas del receptor del péptido de tipo 1 similar al glucagón

CI: Cardiopatía Isquémica

CV: Cardiovascular

DDD: Dosis diaria definida

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

ECA-CV: Ensayo Clínico Aleatorizado Cardiovascular

ECV: Enfermedad Cardiovascular

EH: Esteatosis Hepática

ENT: Enfermedad no Transmisible

ERC: Enfermedad Renal Crónica

FDA: Food and Drug Administration

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular

FGe: Filtrado Glomerular estimado

GIP: Polipéptido insulínico dependiente de glucosa

GOT: Aspartato aminotransferasa

GPT: Alanina aminotransferasa

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

GPC: Guías de Práctica Clínica

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

IC: Insuficiencia Cardíaca

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IMC: Índice de Masa Corporal

IDPP-4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

INS: Insulina

IR: Resistencia a la insulina

iSGLT-2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

MA: Metaanálisis

MACE: Mayor adverse cardiovascular events: Muerte Cardiovascular, Infarto del miocardio no fatal y Accidente cerebrovascular no fatal

MDRD: Modification of diet in renal disease

MET: Metformina

mmHg: milímetros de mercurio

NNT: Número Necesario de Tratados para obtener un beneficio o prevenir un efecto.

TA: Tensión Arterial

TAS: Tensión Arterial Sistólica

TAD: Tensión Arterial Diastólica

RCV: Riesgo Cardiovascular

SAOS: Síndrome de Apnea del Sueño

SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna

SED: Sociedad Española de Diabetes

SEC: Sociedad Española de Cardiología

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

SM: Síndrome Metabólico

SEMERGEN: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

semFYC: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

AGRADECIMIENTOS

- A Rafael Herrero Delicado del Servicio *de Gestión Farmacéutica*, *gracias por tu atención.*
- A la DIRECCIÓN GENERAL DE ASISTENCIA SANITARIA del SERVICIO MURCIANO DE SALUD.
- A Fran e Irene de la Sección de Apoyo Estadístico (SAE), Área Científica y de Investigación (ACTI), Universidad de Murcia (www.um.es/web/acti).
- A M.^a Elena Sebastián Delgado, jefa de Estudios de la Unidad Docente por su siempre atenta disposición y colaboración.
- A Mabel Suárez Pineda, sin ella no hubiera avanzado a buen ritmo.
- A Antonio Hernández, no solo al tutor y director de tesis si no al referente que siempre ha sido desde que lo conocí.
- A Pablo Nicolás, por su inestimable colaboración allanando el camino y las dificultades, gracias.

DEDICATORIA

A mis padres, para mis hijos a los que siempre contemplaré, y como no para ti.

No vivas de fotos amarillas...

Sigue, aunque todos esperen que abandones.

No dejes que se oxide el hierro que hay en ti.

Haz que, en vez de lástima, te tengan respeto.

Cuando por los años no puedas correr, trota.

Cuando no puedas trotar, camina.

Cuando no puedas caminar, usa el bastón...

¡Pero nunca te detengas!

Madre Teresa de Calcuta

1 SÍNTESIS

La obesidad es una enfermedad crónica que va en aumento a nivel mundial y que tiene asociada una elevada comorbilidad y aumento de la mortalidad. Así mismo su relación con la diabetes tipo 2 (DM2) y la tendencia actual del abordaje adipocéntrico del tratamiento de la misma dan prioridad a fármacos que presenten un efecto ponderal neutro o que favorezcan la pérdida de peso. Los agonistas del receptor del péptido de tipo 1 similar al glucagón (ar-GLP1), han demostrado efectos positivos sobre el peso corporal y diferentes factores de riesgo cardiovascular, como la presión arterial y los parámetros lipídicos, y sólo su coste algo superior al de otras posibilidades terapéuticas sería un factor para un mayor empleo tanto en DM2 como obesidad. Una correcta evaluación sobre el uso de estos fármacos en la Región de Murcia, analizando características poblacionales y resultados obtenidos, puede mejorar el diseño de estrategias costo-efectivas, que, en definitiva, logren disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Objetivo: Valorar en vida real las diferencias en los cambios del peso corporal y efecto sobre el control glucémico y otros FRCV en pacientes DM2 tratados del Área I de Salud “Murcia Oeste” de la Región de Murcia (AI)

Estudio: Observacional poblacional retrospectivo con fármacos.

Materiales y métodos: Los datos se recopilaron mediante revisión de historias clínicas informatizadas, recogidas a través del repositorio regional Ágora plus, de 1.820 pacientes en tratamiento con ar-GLP1, desde 2011 hasta marzo de 2020 para evitar sesgo pandemia COVID-19, identificados por los datos suministrados por la Dirección General de Farmacia del Servicio Murciano de Salud (SMS). Se evaluaron las variables en una primera visita inicial y una segunda final en la totalidad de pacientes del Área I de Salud Murcia Oeste de la Región de Murcia. Análisis realizados con R, un entorno de software libre para gráficos y computación estadística que se ejecuta en una amplia variedad de plataformas UNIX, Windows y MacOS, versión 4.0.3 (R Core Team 2020). Estudio descriptivo tipo Boxplot. Inferencia mediante ANOVA, correlación de variables según coeficiente de Pearson. La significación estadística se consideró si $p < 0.05$ con análisis del tamaño del efecto η^2 , *eta cuadrada*.

Resultados: La duración media de tratamiento con ar-GLP1 fue de 35 meses y el tiempo de evolución de DM2 fue de 9.8 años. El 50.9% fueron hombres. Las características basales medias de los 1.566 pacientes fue un peso de 100 Kg, IMC 36.99 Kg/m² y HbA1c 7.73%. Con todos los fármacos se evidenció una pérdida de peso con diferencias entre fármacos ($\eta^2 = 0.001$) siendo con el fármaco semaglutida la disminución más elevada con -4.17 Kg. El peso medio al inicio del tratamiento en hombres fue superior al de las mujeres con un efecto grande ($\eta^2 = 0.131$) y un descenso medio superior en hombres con un efecto pequeño ($\eta^2 = 0.003$). Se observó que en pacientes < 40 años el peso medio al inicio del tratamiento era de 111.83 Kg. En todos los grupos de edad se evidenció un descenso del peso medio, con un efecto

pequeño ($\eta^2 = 0.002$) siendo el grupo de < 40 años los que tuvieron una mayor pérdida de peso, con un descenso de -2.45 Kg. Los pacientes que alcanzaron un descenso de al menos 5% de peso corporal corresponden al 25.5% del total y el 59.3% de pacientes lograron cifras < 7% de HbA1c. Los FRCV y el perfil hepático evidenciaron mejoras excepto la Tensión arterial sistólica (TAS) que no evidenció descenso significativo.

Conclusiones: La terapia con ar-GLP1, en el Área I Murcia Oeste de Salud de la Región de Murcia, tuvo un efecto moderado de disminución del peso corporal, aunque con una notable variabilidad según el sexo, edad o fármaco empleado.

Keywords: Obesidad; diabetes tipo 2; fármaco ar-GLP1; peso corporal; Riesgo Cardiovascular.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease that is increasing worldwide and is associated with high comorbidity and increased mortality. Likewise, its relationship with type 2 diabetes (DM2) and the current trend of the adipocentric approach to its treatment give priority to drugs that have a neutral weight effect or that favor weight loss. Agonists of the glucagon-like type 1 peptide receptor (ar-GLP1) have shown positive effects on body weight and different cardiovascular risk factors, such as blood pressure and lipid parameters, and only cost slightly higher than that of Other therapeutic possibilities would be a factor for greater use in both DM2 and obesity. A correct evaluation of the use of these drugs in the Region of Murcia, analyzing population characteristics and results obtained, can improve the design of cost-effective strategies, which, ultimately, reduce the risk of cardiovascular disease.

Objective: To assess in real life the differences in body weight changes and the effect on glycemic control and other CVRF in DM2 patients treated in Health Area I "Murcia Oeste" of the Region of Murcia (AI)

Study: Retrospective populational observational with drugs.

Materials and methods: Data were collected by reviewing computerized medical records, collected through the Ágora plus regional repository, of 1,820 patients receiving ar-GLP1 treatment, from 2011 to March 2020 to avoid COVID-19 pandemic bias, identified by the data provided by the General Directorate of Pharmacy of the Murcia Health Service (SMS). The variables were evaluated in a first initial visit and a second final visit in all patients from Health Area I Murcia West of the Region of Murcia. Analysis performed with R, a free software environment for graphics and statistical computing that runs on a wide variety of UNIX, Windows and MacOS platforms, version 4.0.3 (R Core Team 2020). Descriptive study of Boxplot type. Inference through ANOVA, correlation of variables according to Pearson's coefficient. Statistical significance was considered if $p < 0.05$ with analysis of the effect size η^2 , eta squared.

Results: The mean duration of treatment with ar-GLP1 was 35 months and the evolution time of DM2 was 9.8 years. 50.9% were men. The mean baseline characteristics of the 1,566 patients were 100 kg, BMI 36.99 kg / m², and HbA1c 7.73%. With all drugs, a weight loss was evidenced with differences between drugs ($\eta^2 = 0.001$), with the semaglutide drug being the highest decrease with -4.17 kg. The mean weight at the beginning of treatment in men was higher than that of women with a large effect ($\eta^2 = 0.131$) and a higher mean decrease in men with a small effect ($\eta^2 = 0.003$). It was observed that in patients <40 years old, the mean weight at the beginning of treatment was 111.83 kg. In all age groups, a decrease in mean weight was evidenced, with a small effect ($\eta^2 = 0.002$) being the group <40 years those who had a greater weight loss, with a decrease of -2.45 kg. Patients who achieved a decrease of at least 5% in body weight correspond to 25.5% of the total and 59.3% of patients achieved HbA1c figures $<7\%$. The CVRF and liver profile showed improvements except for systolic blood pressure, which did not show a significant decrease.

Conclusions: The therapy with ar-GLP1, in the Murcia West Health Area I of the Murcia Region, had a moderate effect of reducing body weight, although with a notable variability according to sex, age or drug used.

Keywords: Obesity; type 2 diabetes; ar-GLP1 drug; body weight; Cardiovascular risk.

2 INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha convertido en algo complejo y requiere la consideración de múltiples aspectos antes del inicio de la terapia. La presencia de complicaciones macro y microvasculares y de diversas comorbilidades obligan a una elección del tratamiento que, además de garantizar un adecuado control de la glucosa con el menor riesgo de hipoglucemia, tenga en cuenta las preferencias del paciente y cuyo efecto sea beneficioso para el control adecuado del peso corporal y otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

El estudio y la utilización de los ar-GLP1 ha modificado el enfoque de la terapia en DM2, ya que reducen los niveles de glucosa posprandial y en ayunas, de una manera dependiente de glucosa y con bajo riesgo de hipoglucemia, y además poseen beneficios adicionales cardiovasculares y renales (1)

La íntima relación entre obesidad y DM2, así como la tendencia actual del abordaje adipocéntrico del tratamiento de la misma dan prioridad a fármacos que presenten un efecto ponderal neutro o que favorezcan la pérdida de peso como es el caso de los ar-GLP1.

En la actualidad tanto diabetes como obesidad alcanzan dimensiones de epidemia y con expectativa de crecimiento para los años venideros con una especial relevancia de la obesidad mórbida. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diabetes es un importante problema de salud pública y una de las cuatro enfermedades no transmisibles (ENT) seleccionadas con alta prioridad para intervenir en su prevención y tratamiento. “En las últimas décadas la prevalencia de la enfermedad no cesa de crecer y lo hace de manera más rápida en países de ingresos bajos y medianos; la diabetes fue responsable directa de 1,5 millones de muertes en el año 2012, y de forma indirecta de 2,2 millones de muertes, por el incremento de riesgos de enfermedades cardiovasculares y de otro tipo” (2). Es enormemente preocupante el incremento de la DM2 y la obesidad en la infancia y adolescencia. Un estudio subvencionado por the National Institute for Health Research (NIHR) sugiere y alerta que la DM2 representa actualmente hasta un tercio de los diagnósticos de diabetes en niños (5).

Según el estudio ENRICA sobre la prevalencia de obesidad en España esta ha aumentado del 7,4% al 17,0% en los últimos 25 años estableciéndose la prevalencia actual en 13.8% y si además tenemos en cuenta que un 39% de la población sufre sobrepeso, nos encontramos con que una de cada dos personas en España tiene un peso por encima del que sería recomendable (2). Se acepta que la obesidad y el

sobrepeso constituyen el principal factor de riesgo modificable de DM2, y son responsables del 44% de la carga de DM2 (3)

Según los resultados del estudio Di@bet.es, la prevalencia de obesidad y de obesidad abdominal en los españoles con DM2 conocida es del 50 y el 68%, respectivamente. Se ha estimado que el índice de masa corporal (IMC) ha experimentado un incremento de 0,4 kg/m² por década en los últimos 30 años, lo que justifica en gran medida el incremento paralelo en la prevalencia de diabetes, que en nuestro país se sitúa actualmente en el 13,8% de la población adulta (3).

Un apartado sumamente importante del algoritmo de tratamiento de la DM2 publicado el 9 de diciembre de 2020 en la RedGDPS de 2020, indica que las intervenciones orientadas a la reducción del peso corporal mediante modificaciones del estilo de vida han demostrado su eficacia en la prevención de la DM2 en sujetos en riesgo, e incluso son superiores a la obtenida con medidas farmacológicas, lo que remarca la relación entre el sobrepeso/obesidad y la DM2 (4).

En todos los pacientes con diabetes se recomienda establecer, tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento, el grado de obesidad según el IMC (que puede infraestimar la prevalencia real) y determinar el perímetro de la cintura (PA) por su mejor correlación con la adiposidad visceral, como marcador independiente de RCV (5).

Lo ar-GLP1 se encuentran en la actualidad considerados como nuevos enfoques terapéuticos para dos trastornos íntimamente relacionados, DM2 y obesidad, a través de mecanismos de acción diversos y complejos en especial los derivados de las incretinas con efectos adicionales sobre el peso y otros FRCV (9).

2.1 UNA APROXIMACIÓN A LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR A GLUCAGÓN 1 (ar-GLP1)

Las primeras investigaciones nos sitúan en 1902, donde Bayliss y Starling a través de sus experimentos se percataron de la acción hormonal de la mucosa intestinal sobre la estimulación de la secreción pancreática. Se cuestionaron los resultados de estos estudios que permanecieron estancados hasta los años 70. En las siguientes décadas, en experimentos realizados primero en perros y posteriormente en sujetos sanos, se demostró la presencia de sustancias liberadas por el intestino ante la llegada de nutrientes capaces de estimular la secreción de insulina que se denominaron incretinas.

Estas incretinas son péptidos secretados por vía gastrointestinal en rápida respuesta a la ingestión de nutrientes orales y su principal función es promover la producción y liberación de insulina de células beta pancreáticas sólo cuando los valores de glucosa están elevados, potenciando la capacidad del páncreas de regular la glucemia y secretar insulina durante la hiperglucemia posprandial. Las principales incretinas son

el GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa) y GLP-1 (péptido análogo de glucagón tipo 1). El GIP se sintetiza por las células endocrinas K, presentes en la porción proximal del intestino delgado, y el GLP-1 por las células L, localizadas principalmente en la porción distal. Ambos, GLP-1 y GIP, han mostrado tener un efecto protector y de proliferación sobre las células β del islote pancreático con efectos antiapoptóticos induciendo la biosíntesis de insulina así como una mejor transcripción del gen de la insulina y su acción coordinada tanto sobre la secreción de insulina por las células beta del páncreas dependiente de glucosa, y de la inhibición de la secreción de glucagón por las células alfa, permite la reducción potente de la glucosa en sangre, en el estado posprandial(6).

Sin embargo, según Perfetti, los niveles circulantes de estos péptidos disminuyen rápidamente tras su liberación debido a su inactivación por enzimas proteolíticas denominadas dipeptidil peptidasas-4 (DPP-4), lo que les confiere una vida media inferior a 2 minutos, siendo el GLP-1 el que más rápidamente se degrada (7). Esta circunstancia limitó inicialmente el entusiasmo por la posible utilidad, pero el desarrollo de nuevos análogos de incretinas con vida media superior a las formas nativas (ya sea a través de modificaciones del lugar de anclaje de las DPP-4 o mediante la conjugación a proteínas plasmáticas de elevado peso molecular como la albúmina) aumentó su potencial terapéutico(8) (7).

El receptor del GLP-1 se expresa en otros tejidos aparte del pancreático como el sistema nervioso, endotelio, corazón, riñón, pulmón y aparato digestivo. En concreto el aparato digestivo además de encargarse de la digestión y absorción de nutrientes, posee funciones endocrinas moduladoras del apetito, la saciedad y el metabolismo hidrocarbonado a través de numerosos péptidos codificadores de señales orexígenas (ghrelina, orexinas) o anorexígenas (polipéptido pancreático, péptido YY, colecistoquinina, amilina, homólogos de bombesina, apolipoproteína A-IV, polipéptido insulínico dependiente de la glucosa, péptido similar al glucagón tipo 1, oxintomodulina) (9).

Las acciones en el tubo digestivo del GLP-1 han sido ampliamente estudiadas y según distintas investigaciones de distintos autores, por mecanismos aún no explicados completamente, el GLP-1 retrasa el vaciado gástrico al reducir las secreciones gastrointestinales y movilidad gástrica. Fisiológicamente, la secreción del GLP-1 por parte de las células L del intestino delgado posee un efecto regulador de la saciedad con la implicación de dos mecanismos, el primero a nivel central, en ubicaciones clave del cerebro que controlan la ingesta de alimentos y la recompensa, y el segundo a nivel periférico con acciones tales como: inhibición de la ghrelina, enlentecimiento del vaciamiento gástrico y múltiples mecanismos adicionales lo que da como resultado un descenso significativo de la ingesta calórica y pérdida ponderal (10)

La presencia de receptores para GLP-1 en el miocardio y su administración ha demostrado efectos beneficiosos sobre el sistema vascular, función endotelial y la función cardiaca, mejorando la fracción de eyección tras un infarto de miocardio (11). La citoprotección a nivel de los cardiomiocitos es una de las acciones pleiotrópicas que se ha descrito en diferentes estudios, con aumento de la producción del óxido nítrico, la captación de glucosa y el flujo coronario lo que podría tener efectos benéficos durante la fase aguda de la isquemia cardiaca; en cuanto a la insuficiencia cardiaca, la

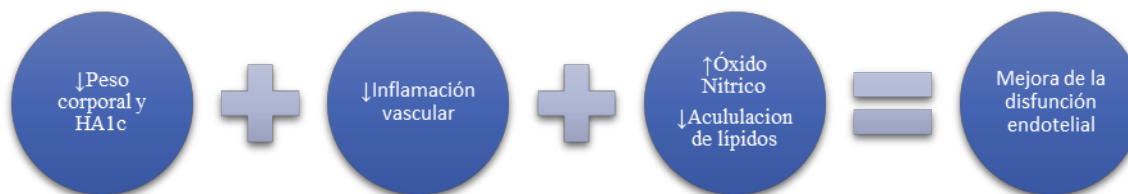
estimulación de los receptores para GLP-1 ha demostrado una mejoría en la función cardiaca, un estudio de 12 semanas con albiglutida mejoro la oxigenación en el tejido cardiaco (12) mientras que la administración de exenatida mejoro la función cardiaca en individuos con DM2(13)

Se ha demostrado en personas con DM2, la alteración del eje incretina con reducción tanto de la secreción de GLP-1 como de la secreción de insulina dependiente de glucosa incretinmediada, observándose una disminución de este efecto fisiológico y reducción de la secreción de GIP y, especialmente, de GLP-1 así como resistencia a GLP-1 y destaca que factores clínicos, como la edad y los niveles de glucagón plasmático, también juegan un papel en la determinación de la actividad del eje incretina (14)

Si se tiene en cuenta el binomio DM2 y obesidad los fármacos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (ar-GLP1) se presentan como una alternativa muy interesante para paliar esta alteración logrando no solo el control de la glucemia plasmática con escaso riesgo de hipoglucemia, sino que además aportan beneficios adicionales sobre el peso corporal, predominantemente a expensas de la masa grasa total y visceral. Adicionalmente, esta pérdida ponderal contribuye a la mejoría de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como la hipertensión arterial (HTA), la dislipidemia o la esteatosis hepática (EH) (15).

Todos los ar-GLP1 presentan una reducción significativa de peso de gran variabilidad, oscilando entre pacientes que mostraron una pérdida de peso de hasta 25 kg, mientras que en el 16% de los casos no se produjeron variaciones, o incluso se observó ganancia ponderal (16). En general, la pérdida de peso es de mayor magnitud cuanto más elevado es el exceso ponderal de partida, sin aparente relación con las náuseas o vómitos, relativamente frecuentes en las fases iniciales del tratamiento. Actualmente, la liraglutida está autorizada a dosis de 3 mg/día para el tratamiento de la obesidad, alcanzando reducciones superiores a 10 kg en 1 año, y manteniéndose el rendimiento durante 2 años (15).

Sharma & Verma en su investigación publicada en Canadian Journal of Diabetes, explica que el aumento de los valores de lípidos de manera anormal después de una comida, denominado dislipidemia posprandial, se asocia con un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad en personas, tanto sin DM2 como con DM2, aunque en estos se presentan anomalías como un pico más alto y una disminución alterada de la trigliceridemia posprandial lo que se relaciona con la aterosclerosis precoz de la arteria coronaria y la arteria carótida. El estudio demuestra como los ar- GLP1 modifican los FRCV a través de la reducción de peso corporal y mejoran la disfunción endotelial favoreciendo la reperusión con un impacto positivo en la reducción de la aterosclerosis subyacente en la ECV. Los mecanismos que relacionan la hiperglucemia y la aterosclerosis no son del todo conocidos y parecen estar mediados por inflamación vascular, disfunción endotelial y estrés oxidativo (ilustración 2.1) (18).



2.1.1 PRINCIPALES FÁRMACOS ar- GLP1 Y SUS CARACTERÍSTICAS

El descubrimiento de la exendina-4 en la secreción salivar del reptil *Heloderma suspectum*, también denominado Monstruo de Gila, ha permitido el desarrollo de diversos fármacos incretín-miméticos, cuya ventaja es ser moléculas resistentes a la degradación enzimática de la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), ofreciendo una semivida que permite un tratamiento de carácter ambulatorio, a diferencia de las incretinas naturales que exhiben una semivida demasiado corta para poder ser utilizadas. Los incretín-miméticos se unen a receptores de GLP-1, incrementando la secreción de la insulina y reduciendo la secreción posprandial de glucagón, en ambos casos de forma glucosa-dependiente, ralentizando el vaciamiento gástrico y reduciendo la ingesta de alimentos, mecanismos, todos ellos con un importante impacto sobre la homeostasis de la glucosa y un efecto beneficioso sobre el peso corporal (19)(20). La primera en comercializarse fue la exenatida, una elaboración sintética de la exendina- 4, en 2005 en Estados Unidos y en 2008 en España.

Actualmente existen seis fármacos aprobados dentro de esta categoría de administración por inyección subcutánea: exenatida, liraglutida, semaglutida, lixisenatida y dulaglutida, y albiglutida retirada del mercado en 2018.

CLASIFICACIÓN

1. Según su estructura química:

- Análogos de la exendina 4: exenatida, exenatida LAR y lixisenatida.
- Análogos del GLP-1 humano: liraglutida, albiglutida, dulaglutida y semaglutida.

2. Según su tamaño molecular:

- Tamaño pequeño: exenatida, lixisenatida, liraglutida, semaglutida.
- Gran tamaño: dulaglutida, albiglutida.

3. Según su galénica:

- Administración subcutánea: exenatida, exenatida LP, lixisenatida, liraglutida, semaglutida y dulaglutida.
- Administración oral: semaglutida oral comercializada en noviembre de 2021.

4. Por el número de receptores sobre los que actúan:

- Agonistas selectivos del GLP-1: *todos los anteriores*.

- Agonistas duales GLP-1/GIP: tirzepatida de próxima comercialización en España.
- Agonistas duales GLP-1/glucagón y triagonistas GLP-1/GIP/glucagón en fase de investigación

Los ar-GLP1 están aprobados en todo el mundo para el tratamiento de DM2 porque han demostrado reducción de cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (aproximadamente 1% a 1,5%) sin un significativo riesgo de hipoglucemia. También se ha comprobado que reducen la tensión arterial (TA) (aproximadamente entre 2 a 6 mmHg) en sujetos con hipertensión y reducen el peso corporal en aquellos con obesidad, con y sin DM2. Los de larga duración tienen un mayor efecto hipoglucemiante y las formulaciones de acción corta como exenatida y lixisenatida, tienen mayor efecto sobre el retraso del vaciado gástrico y sobre la hiperglucemia posprandial y un menor efecto sobre la glucosa en ayunas (tabla 2-1) (21).

Tabla 2-1 Características ar-GLP1

FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	INDICACIÓN APROBADA	CONDICIONES FINANCIACIÓN	AJUSTES DOSIS	COSTE /MES/ €
DULAGLUTIDA	Trulicity® Envase 4 plumas 0,75 mg o 1,5 mg 144,76 €	Tratamiento de adultos con DM2 no suficientemente controlada, asociado a dieta y ejercicio • en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones • añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.	Restringido a terapia combinada (no en monoterapia) y pacientes con IMC ≥ 30 kg/m ² .	No es necesario ajuste de dosis No recomendable si Filtrado Glomerular < 15 ml/min/1.73 m ²	144.76
EXENATIDA	Bydureon® Envase 4 plumas 2 mg 93,34 €	Tratamiento de DM2 en combinación con: metformina, sulfonilureas o tiazolidindionas en adultos que no hayan alcanzado un control glucémico con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales. Coadyuvante a insulina basal con o sin metformina y/o pioglitazona en adultos que no hayan alcanzado un adecuado control glucémico	Restringido para pacientes con IMC ≥ 30 kg/m ² .	No recomendable si Filtrado Glomerular < 30 ml/min/1.73 m ²	93.34
LIRAGLUTIDA	Victoza® Envase 2 plumas, 18 mg/3 ml 130,37 €	Tratamiento de adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad con DM2, que no han sido	Restringido a terapia combinada (no en monoterapia) y pacientes con IMC	No precisa ajuste de dosis. No recomendable si Filtrado	121.68-182.62

		<p>controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio.</p> <ul style="list-style-type: none"> • en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones • añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. 	≥ 30 kg/m	Glomerular < 15 ml/min/1.73 m2	
LIXISENATIDA	<p>Lyxumia® Envase 1 pluma 14 dosis 10 mcg 62,29 € Envase 2 plumas 14 dosis 20 mcg 124,57 €</p>	<p>Tratamiento de la DM2 en adultos en combinación con medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.</p>	Restringido para pacientes con IMC ≥ 30 kg/m2.	No recomendable si Filtrado Glomerular < 30 ml/min/1.73 m2	124.57
SEMAGLUTIDA	<p>Ozempic® Envase 1 pluma 4 dosis de 0,25, 0,5 ó</p> <p>Rybelsus® Comprimidos 3 mg, 7 mg, 14 mg 1 mg 144,76 €</p>	<p>Tratamiento de adultos con DM2, que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio</p> <ul style="list-style-type: none"> • en monoterapia, cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones • añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. 	<p>Restringido a terapia combinada (no en monoterapia) y pacientes con IMC ≥ 30 kg/m</p> <p>Restringido a terapia combinada (no en monoterapia) y pacientes con IMC ≥ 30 kg/m</p>	<p>No precisa ajuste de dosis.</p> <p>No recomendable si Filtrado Glomerular < 15 ml/min/1.73 m2</p>	144.76

EFECTOS ADVERSOS

En general, los ar-GLP1 son bien tolerados y los abandonos debidos a efectos adversos de los ar-GLP1, se sitúan en un 10% (22). Los más frecuentes son de tipo gastrointestinal, básicamente náuseas (26-51%), vómitos (10-14%) y diarrea (8-17%) que suelen remitir con la duración de tratamiento y se pueden reducir titulando la dosis (23)(24). Al disminuir el tránsito gastrointestinal deben utilizarse con mucha precaución en caso de gastroparesia.

Se han notificado casos de pancreatitis aguda con el uso de arGLP-1 (25) y las fichas técnicas de estos fármacos advierten de este eventual riesgo que ha sido muy poco frecuente en los ensayos clínicos. En general, los metaanálisis (MA) sobre la incidencia de pancreatitis y cáncer pancreático, no han reportado diferencias con placebo. No obstante, se debe interrumpir el tratamiento ante la sospecha de pancreatitis, así como extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Se recomienda vigilar la aparición de colelitiasis ya que tanto el ensayo LEADER como un MA posterior(26), han asociado el uso de los ar-GLP1 con un aumento de la misma.

Con respecto a la inmunogenicidad y teniendo en cuenta la potencialidad inmunógeno de los fármacos que contienen proteínas, está recogido la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), los pacientes tratados con ar-GLP1 pueden desarrollar anticuerpos, aunque esta situación es poco frecuente, los niveles de anticuerpos tienden a disminuir a lo largo del tiempo y no modifican la acción farmacológica. Exenatida y lixisenatida cuyos péptidos difieren más del GLP-1 humano, desarrollan con más frecuencia anticuerpos y esta circunstancia se ha asociado a una mayor incidencia de reacciones locales en el lugar de inyección. Estas reacciones son relativamente frecuentes y por lo general leves; con exenatida semanal se han notificado casos de abscesos y celulitis pudiéndose minimizar esta situación rotando el lugar de inyección (27).

Hay que reseñar que en el estudio SUSTAIN-6 (28) (semaglutida subcutánea), se observó un incremento significativo del riesgo de complicaciones de la retinopatía diabética (3% con semaglutida vs 1,8% con placebo. Inicialmente se asoció la retinopatía con bajadas marcadas de HbA1c; sin embargo, esta complicación se observó también en pacientes con reducciones pequeñas de la HbA1c, por lo que no se puede descartar un efecto deletéreo de semaglutida en la retina independiente de su efecto sobre los niveles de glucosa. El estudio PIONEER-6 (29) (semaglutida oral), a pesar de considerar la retinopatía previa como criterio de exclusión y de no tener significación estadística, también reportó esta complicación. Está en marcha un ensayo clínico con semaglutida sc para investigar el desarrollo y progresión de la retinopatía diabética a largo plazo(30)(29).

Se ha descrito el desarrollo de tumores de células C de tiroides en ratones con algunos ar-GLP1, pero se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En Estados Unidos, algunos ar-GLP1 (liraglutida, exenatida semanal y semaglutida) no se recomiendan en pacientes con historia personal o familiar de cáncer tiroideo medular.

En definitiva, podemos decir que el consumo en la práctica clínica de los fármacos ar-GLP1 es limitado (4% de DDD de antidiabéticos no insulínicos en 2019 en Euskadi (31) y no se conoce bien la seguridad a largo plazo(29).

2.1.2 ENSAYOS CLÍNICOS Y SEGURIDAD CARDIOVASCULAR

Los grandes ensayos clínicos demuestran que todos los ar-GLP1 son seguros desde el punto de vista cardiovascular al demostrar el resultado de no inferioridad versus

placebo en cuanto a la variable MACE de 3 puntos (Muerte Cardiovascular, Infarto del miocardio no fatal y Accidente cerebrovascular no fatal).

Las características de los pacientes con DM2 incluidos en estos ensayos tenían una media de más de 10 años de evolución de enfermedad, una HbA1c basal entre 7,7% y 8,7%, y considerados de alto RCV: en su mayor parte (70-85%) eran pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o enfermedad renal crónica (ERC) (estadio >3) y el resto son pacientes mayores de 60 años con factores de RCV. En todos los ECA-CV, la mayoría de los pacientes están en tratamiento con metformina (66-81%) y también hay un alto uso de insulina y sulfonilureas.

Además, liraglutida y dulaglutida, en su acción conjunta con metformina han demostrado efectos beneficiosos a la hora de disminuir eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 de muy alto riesgo cardiovascular, incluyendo pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La evidencia respecto a los beneficios CV de semaglutida no es concluyente. El beneficio de los arGLP-1 es más evidente en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Así, en los ensayos LEADER (liraglutida), debido principalmente a una reducción de la muerte cardiovascular y REWIND (dulaglutida), debido a una reducción del ictus no fatal, la variable MACE disminuyó de manera significativa, aunque su efecto es modesto, con reducciones de eventos de un 12-13%. El ensayo con semaglutida semanal (SUSTAIN-6) mostró una evidencia menos robusta en la disminución de eventos MACE, si bien su diseño no incluía el estudio de esta variable como principal. Para el resto de variables cardiovasculares se observan efectos beneficiosos en varios ensayos (pero no en todos) en la disminución del riesgo de mortalidad CV, ictus y mortalidad total (32).

En el último año se han publicado varios metaanálisis (MA) sobre ensayos clínicos (Tabla 2-2), cuyos resultados son similares y sugieren que los ar-GLP1 como grupo disminuyen los eventos MACE alrededor de un 11-13%, con un Número Necesario de Tratados (NNT) de 73-75 en una mediana de seguimiento estimada de 3,2 años, y la mortalidad total en un 11-12% con un NNT de 113-118(33)(34). La moderada heterogeneidad de los MA disminuye la confianza en los resultados. En la mayoría de los ensayos, las dosis utilizadas estaban en el límite superior del rango de dosis. No está claro si el efecto observado es dosis-dependiente.

Tabla 2-2 Características de Ensayos CV

ESTUDIO	NÚMERO PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	EFECTO CARDIOVASCULAR
Estudio Clínico EXSCEL (Exenatida)	14752	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Efecto Neutro
ELIXA (Lixisenatida)	6068	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Efecto neutro
LEADER (Liraglutida)	9340	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Reducción del 13% del MACE vs placebo
SUSTAIN-6 (Semaglutida)	3297	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Reducción del 26% del MACE vs placebo

		placebo	
HARMONY (Albiglutida)	9463	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Reducción del 22% del MACE vs placebo
REWIND (Dulaglutida)	9901	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Reducción del 12% del MACE vs placebo
PIONEER-6 (Semaglutida)	3183	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	No inferioridad frente a placebo.

Desenlaces MACE: Muerte Cardiovascular, Infarto del miocardio no fatal y Accidente cerebrovascular no fatal

2.1.3 ENSAYOS CLÍNICOS Y NEFROPROTECCIÓN

Los estudios con esta clase de fármacos permiten evidenciar su impacto y sus efectos nefroprotectores en relación con un adecuado control de la HbA1c. En los ECA-CV que miden el efecto renal se encuadran con la denominación de Desenlaces Renales Compuestos que incluyen la macroalbuminuria, la duplicación de creatinina sérica o disminución sostenida >30% del filtrado glomerular estimado (FGe), enfermedad renal terminal o muerte por causa renal. Se observa una reducción estadísticamente significativa debida principalmente a la disminución del desarrollo de macroalbuminuria con liraglutida, semaglutida y dulaglutida(31).

Dentro de los ensayos clínicos con evaluación del desenlace renal compuesto el ensayo SUSTAIN-6 constituye la evidencia más poderosa de reducción de macroalbuminuria en pacientes con el uso de ar-GLP1. Un 25.2% de pacientes del estudio tenía una TFGe de 30-59 ml/min/1,73 m² y el 2,9% tenía una TFGe de <30 ml/min/1,73 m², se observó que la incidencia de nefropatía nueva o de empeoramiento en el grupo de semaglutida fue menor que en el grupo de placebo con un HR 0,64 (IC del 95%: 0,46–0,88, p=0,05); se asumió que este resultado se debió a una reducción de la macroalbuminuria de nueva aparición(28).

Más recientemente, semaglutida oral en el ensayo PIONEER-5 ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con DM2 e IRC (35).

En todos los ensayos clínicos el uso de los ar-GLP1 ejerció un efecto nefroprotector independientemente del valor de referencia de HbA1c (tabla 2-3).

Tabla 2-3 Características Ensayos ER

ESTUDIO	NÚMERO PACIENTES	TIPO DE ESTUDIO	DESENLACES RENALES COMPUESTOS	RESULTADOS DEL ESTUDIO
Estudio Clínico EXSCEL (Exenatida)	14752	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	1. Aparición de nueva macroalbuminuria. 2. Empeoramiento de TFG < 40ml/min. 3. requerimiento de Terapia de reemplazo renal. 4. Muerte por enfermedad renal	Sin diferencia estadísticamente significativa vs placebo (HR 0.88, IC 0.76-1,01 P: 0.065)

ELIXA (Lixisenatida)	6068	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	1. Empeoramiento de albuminuria medida por UACR. 2. Duplicación de creatinina sérica	Sin diferencia estadísticamente significativa vs placebo (HR 0.84, IC 0.68-1.02, P: 0.083)
LEADER (Liraglutida)	9340	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	1. Aparición de nueva macroalbuminuria. 2. Duplicación del nivel de creatinina sérica o TFG < 45ml/min. 3. requerimiento de Terapia de reemplazo renal. 4. Muerte por enfermedad renal	Reducción del 22% de desenlaces renales compuestos vs placebo
SUSTAIN-6 (Semaglutida)	3297	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	1. Aparición de nueva macroalbuminuria. 2. Duplicación del nivel de creatinina sérica o TFG < 45ml/min. 3. Requerimiento de Terapia de reemplazo renal	Reducción del 36% de desenlaces renales compuestos vs placebo
REWIND (Dulaglutida)	9901	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	1. Desarrollo de macroalbuminuria. 2. Disminución sostenida del 30% de la TFG, requerimiento de terapia de reemplazo renal o trasplante renal.	Reducción del 15% de desenlaces renales compuestos vs placebo

Los beneficios comprobados de la terapia con ar-GLP1, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) o en riesgo de padecerla, no evita la necesidad de ajustes de dosis en circunstancias de insuficiencia renal, dado el mayor riesgo de efectos adversos, secundarios a una farmacocinética alterada, interacciones con fisiología anormal y otros medicamentos. La exenatida y la lixisenatida se eliminan predominantemente por vía renal por lo que se recomienda una reducción de la dosis para los pacientes tratados con exenatida con una TFGe entre 30-60 ml/min/1,73 m² y, tanto la exenatida como la lixisenatida, están contraindicadas en pacientes con TFGe <30 ml/min/1,73 m² pues se reduce su tolerabilidad y se aumentan los efectos adversos principalmente gastrointestinales. Debido a la experiencia muy limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en pacientes en diálisis, estos agentes generalmente están contraindicados en este contexto por ausencia de ensayos clínicos que avalen su uso(31).

Es importante resaltar, que está en curso el FLOW que es el estudio clínico de Semaglutida en pacientes con enfermedad renal diabética y sería la primera investigación de ar-GLP1 específicamente en población con enfermedad renal diabética.

2.1.4 ENSAYOS CLÍNICOS Y REDUCCIÓN DEL PESO CORPORAL Y HbA1c

Se ha demostrado que todos los ar-GLP1 disminuyen el peso corporal y la HbA1c en distintos grados según fármaco y dosis en ensayos clínicos.

Liraglutida demostró una reducción de los valores de HbA1c del 0.4% y una reducción de peso de 2.3 Kg frente a placebo (36).

Dulaglutida redujo el valor de la HbA1c en un 0.61% y el peso en 1.46 kg (22).

Semaglutida ha demostrado un descenso de la HbA1c -0.66% y del peso corporal en 2.9 kg a dosis de 0.5 mg mientras que la dosis de 1 mg redujo la HbA1c en un 1.05% y el peso corporal 4.4Kg (28).

El programa Efecto del tratamiento con semaglutida en personas con obesidad (concretamente STEP-2), cuyo objetivo principal es la variación del peso corporal en tratados con semaglutida subcutánea frente a placebo se demostró que el 68,8% de pacientes lograron reducciones de peso de al menos un 5% frente a placebo.(37)

En la actualidad se está analizando tirzepatida en comparación con semaglutida, en los ensayos SURPASS y los datos obtenidos reflejan no inferioridad y una superioridad de tirzepatida en cualquiera de las dosis empleadas. Se recoge también que más del 80 de los pacientes tratados con tirzepatida, obtuvieron una HbA1c inferior al 7,0%. Con respecto al peso, los pacientes asignados con tirzepatida obtuvieron mejoras de 7,6 Kg, 9,3 Kg y 11,2 Kg para las dosis de 5, 10 y 15 mg respectivamente. En comparación, los pacientes con semaglutida obtuvieron un descenso medio de 5,7Kg de peso. Es interesante destacar que los pacientes con tirzepatida no presentaron un efecto meseta en cuanto a la disminución de peso que es frecuente en otros grupos farmacológicos. Además de los objetivos de control glucémico y de disminución de peso, se estudiaron otros objetivos secundarios, dando luz a otros beneficios de este antidiabético de acción dual. Los pacientes que emplearon tirzepatida, obtuvieron una mejora de los triglicéridos, así como un aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Sin embargo, no se obtuvo una diferencia significativa en cuanto a colesterol total entre los grupos. Se obtuvo igualmente una disminución de la presión arterial sistólica (PAS) de entre -1,9 hasta -6,5 mmHg en el grupo de tirzepatida (38).

El PIONEER-1 confirma que semaglutida oral mejora notablemente la HbA1c (en todas las dosis) y del peso (dosis de 14 mg) frente a placebo, con un perfil de seguridad congruente con el de otros ar- GLP1 (39).

2.1.5 ESTUDIOS EN LA VIDA REAL

Los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas, con población seleccionada con características que pueden no ser representativas de los pacientes en la vida real; es de gran interés conocer si los efectos encontrados en los grandes estudios se corresponden con los que suceden al introducir el tratamiento con fármacos ar-GLP1 en los pacientes de nuestras consultas diarias.

Disponemos de varios estudios en la práctica real entre ellos el estudio EVIDENCE realizado en población francesa con un total de 3125 pacientes DM2 que fueron tratados con liraglutida; las características al inicio de tratamiento indicaron que los pacientes tenían una media de edad de 58.7 años, un tiempo de evolución de DM2 de 9.7 años, un 70.8% de sujetos tenía IMC > 30 kg/m² y la HbA1c entre 8.3-8.5%(40)

Un estudio realizado en 2016 en Reino Unido compara la eficacia entre liraglutida y lixisenatida en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM2 que iniciaron tratamiento con estos fármacos, entre mayo de 2013 a diciembre 2015 (unos dos años); las características de estos pacientes al inicio del estudio nos muestran una media de edad de 56 años, con un tiempo de evolución de DM2 de 8.2 años, un peso medio entre 107-110 Kg., un IMC de 38 Kg/m² y una HA1c entre 9.5-9.6%. Se evaluó a 12 meses de tratamiento la eficacia y de los mismos sin encontrar diferencias significativas en los descensos de IMC, HA1c y tensión arterial Sistólica (TAS). No se evaluaron efectos adversos y al ser retrospectivo se menciona la dificultad de recogida de datos en relación a la ausencia o no disponibilidad en las fuentes(41).

Otro estudio publicado en 2019 en vida real de 262 pacientes tratados durante 24 semanas con lixisenatida reportó unos resultados de que un 39% de pacientes alcanzaron una HbA1c <7% al final del estudio y una pérdida de peso corporal de - 7,2 ± 5,5 kg. Como conclusión indicó que lixisenatida como terapia complementaria en un entorno de la vida real, condujo a mejoras significativas en el control glucémico con una baja incidencia de hipoglucemia y una pérdida de peso beneficiosa (42).

2.2 LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y POSICIONAMIENTO DE LOS FÁRMACOS ar-GLP1

Una vez que se han definido las principales características y efectos de los fármacos ar-GLP1, es de gran interés conocer las recomendaciones actualizadas de las principales Guías de Práctica Clínica (GPC) con respecto al tratamiento con fármacos ar-GLP1, cómo y cuándo introducirlo, como combinarlo y consejos en general. En los últimos años, las evidencias mostradas por los distintos ECA sobre fármacos ar-GLP1 han sido incorporadas a las Guías de Práctica Clínica (GPC), de DM2, y también a las Guías de Cardiología. Como está recogido en boletín informativo comentado de los “*Standards of Medical Care*” (SMC) de la *American Diabetes Association* (ADA), estos SMC serían la (GPC) más importante en el manejo del paciente con DM a nivel mundial que con una actualización constante se publica anualmente(43). En las guías de DM2, en general, la tendencia actual es mantener las recomendaciones de alimentación y estilos de vida como primer escalón de tratamiento seguido de la metformina e incorporar los condicionantes clínicos tales como ECV establecida, Enfermedad Renal Crónica (ERC), obesidad o Insuficiencia Cardíaca (IC), como factores principales a la hora de seleccionar el segundo antidiabético(44).

Así, tanto los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) como los ar-GLP1 aparecen como primera opción en caso de ECV ateroesclerótica

establecida u obesidad y los iSGLT-2 si existe insuficiencia cardiaca. En el caso de ERC se tiende a dar preferencia a los iSGLT-2 y, si éstos no se pueden utilizar debido al filtrado glomerular, se antepondría el uso de los ar-GLP1 (45). No obstante, no hay un común acuerdo sobre si estos condicionantes clínicos deben preponderar el uso de estos antidiabéticos independientemente del control glucémico o si se debe reservar su incorporación cuando el objetivo glucémico no se ha alcanzado tras tratamiento en monoterapia con metformina (46). La RedGDPS en su último algoritmo de tratamiento prima al condicionante clínico sobre los valores de HbA1c y también otras GPC (47) recomiendan “considerar” añadir estos fármacos independientemente del objetivo de HbA1c, mientras que la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria recomienda añadirlos a metformina si con ésta no se alcanza el objetivo de control glucémico(48).

✓ **Guía de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA)**

Aconseja los ar-GLP1 a partir de terapia combinada asociada a metformina si por sus características (efecto sobre el peso, eficacia, efectos secundarios, riesgo de hipoglucemias y coste) es adecuada para el paciente, y en todos los escalones terapéuticos, hasta su asociación con insulina basal en terapia intensiva (49).

✓ **Guía National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**

Aconseja los ar-GLP1 en triple terapia si los pacientes tienen un IMC > 35 kg/m² y comorbilidades o problemas psicológicos asociados con la obesidad, o bien en pacientes con IMC < 35 kg/m² si la insulización tiene implicaciones ocupacionales significativas o si la pérdida de peso beneficia otras comorbilidades. Solo se continuará el tratamiento con aGLP-1 si existe una reducción de la HbA1c al menos del 1% y una pérdida de al menos un 3% del peso inicial en 6 meses (17)

✓ **The Canadian Diabetes Association has become Diabetes Canada. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES**

Aconseja su uso en terapia combinada en pacientes con enfermedad cardiovascular. Fue la primera en incorporar los resultados del estudio LEADER (liraglutida), recomendando los ar-GLP1 junto con los inhibidores SGLT2 (empagliflozina y canagliflozina) en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular establecida, como tratamiento de elección asociados a metformina en terapia combinada (50).

✓ **La International Diabetes Federation (IDF)**

Los recomienda en triple terapia por su elevado coste y siempre que la economía del país pueda soportarlo.

✓ **La Fundación RedGDPS**

Los propone en segundo escalón tras metformina, al mismo nivel que los inhibidores de SGLT2, en pacientes con IMC > 35 kg/m² (4)

✓ **La Australian Diabetes Society**

Los recomienda en terapia combinada si la metformina no se toleró o estaba contraindicada, aunque los iDPP-4 serían de elección antes, y ambos asociados a sulfonilurea y en triple terapia (51).

✓ **La Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica**

Recomienda utilizar los ar-GLP1 en pacientes con filtrados glomerulares > 30 ml/min/1,73 m² siempre como alternativa y como última elección. Recientemente se ha aprobado el uso de liraglutida y dulaglutida con FG ≥ 15 ml/min/1,73 m² (52)

✓ **La guía terapéutica del tratamiento de la DM2 en el paciente anciano**

Recomienda su uso junto a la metformina en terapia combinada, aunque por su efecto hiporexígeno, efectos secundarios gastrointestinales, falta de evidencia en pacientes mayores de 75 años y por ser inyectables, no los considera como los más aconsejables en los pacientes ancianos, salvo que estos no fueran vulnerables y la disminución de la obesidad repercutiera de forma beneficiosa sobre otras comorbilidades (53).

✓ **La guía de diabetes y obesidad**

Avalada por ocho sociedades (Sociedad Española de Medicina Interna [SEMI], Sociedad Española de Diabetes [SED], Fundación RedGDPS, Sociedad Española de Cardiología [SEC], Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad [SEEDO], Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [SEEN], Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria [SEMERGEN] y Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria [semFYC]).

Recomienda el uso de fármacos ar-GLP1 en segundo escalón tras metformina en pacientes con IMC > 30 kg/m². Según esta guía, los análisis que han utilizado modelos farmacoeconómicos muestran que los ar-GLP1 son coste-efectivos frente a otras intervenciones habituales en pacientes con DM2.

En resumen, las guías de práctica clínica aconsejan los ar-GLP1 a partir de terapia combinada con metformina en pacientes obesos con comorbilidades que se beneficien de una pérdida ponderal, teniendo en cuenta sus efectos adversos, el inconveniente de ser inyectables y su coste.

Los ar-GLP1 no se consideran fármacos de primera elección para la mayoría de pacientes con DM2. Sin olvidar las preferencias del paciente, a la hora de establecer la relación beneficio-riesgo hay que tener en cuenta diversos aspectos además de los beneficios cardiovasculares: eficacia hipoglucemiante y efecto sobre el peso; frecuencia de efectos adversos gastrointestinales y ausencia de datos de seguridad a largo plazo; vía de administración subcutánea y pauta semanal para algunos de ellos; posibilidad de utilización en ERC con FGe de hasta 15ml/min/1,73 m para liraglutida, semaglutida y dulaglutida; por último, su elevado coste (2 a 3 veces más que las glifozinas) y las restricciones para su financiación actuales. No se deben usar en combinación con los iDPP-4 (gliptinas). Los resultados de los ECA-CV apoyan el uso de liraglutida y dulaglutida (evidencia no concluyente para semaglutida subcutánea) en

pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida y en menor medida en pacientes de alto RCV (múltiples factores de riesgo) o con enfermedad renal crónica, especialmente en combinación con metformina y si la HbA_{1c}>7% (54)(31)(32).

En pacientes con obesidad y mal control glucémico podría considerarse añadir un ar-GLP1 al tratamiento con metformina con el objetivo de reducir el peso. Como se recogía en el boletín anterior, los iSGLT-2 han mostrado, además de disminución de MACE en pacientes con ECV, disminución del riesgo de hospitalización por IC y disminución de eventos renales y también reducen el peso. Ante la ausencia de ensayos comparativos entre ambos grupos y debido a su mayor inconveniencia de administración y su mayor coste, los arGLP-1 estarían especialmente indicados cuando los iSGLT-2 no son tolerados o no están aconsejados (55).

2.3 COSTES DE LA DIABETES

En general, los estudios realizados sobre gasto sanitario en diabetes ponen de manifiesto una elevada variabilidad de resultados. (56). Alrededor del 12% del gasto mundial en salud se empleó en el tratamiento de la DM2 y sus complicaciones relacionadas en 2015. Los costos totales estimados, directos e indirectos, en los Estados Unidos en el 2017 fueron \$327.000 millones. Se experimentó un aumento de los costes directos de \$188.000 millones en el 2012 a \$237.000 millones en el 2017; los indirectos totales aumentaron de \$73.000 millones a \$90.000 millones durante el mismo periodo (17).

En España, según el informe sobre el impacto económico de la DM2 realizado por la Federación Española de Diabetes realizado en septiembre de 2021, la carga económica de la diabetes corresponde al 8,2% del total del presupuesto sanitario, es decir, 5.809 millones de € anuales de costes directos, de los cuales 2.143 millones de € son debidos a las complicaciones de la enfermedad. La estimación del impacto de los costes indirectos, se situó en torno a los 2.800 millones de € anuales (60). Se dispone de pocos datos sobre la utilización de recursos y costes de los pacientes con DM2 que inician tratamiento farmacológico con fármacos inyectables (insulina o Ar-GLP1) en la práctica clínica habitual (61).

Con respecto al gasto en terapias ar-GLP1 los estudios establecen en general una relación entre el precio del fármaco y la consecución de los objetivos de eficacia sobre el peso corporal, el control glucémico y otros FRCV. Hemos encontrados distintos estudios donde se indica el costo anual según los principales fármacos.

Un estudio de 2017 para evaluación de costes basándose en el ensayo LIRA-LIXI, estimó los costos anuales desde la perspectiva del pagador de servicios de salud con un modelo económico para evaluar el costo anual por paciente que alcanza el objetivo (costo de control) con liraglutida 1,8 mg frente a lixisenatida 20 µg para cinco criterios de valoración. Los resultados obtenidos establecieron que los costos anuales del tratamiento fueron más altos con liraglutida 1.8 mg que con lixisenatida 20 µg, pero esto fue compensado por una mayor eficacia clínica, y el costo del control fue menor con liraglutida 1.8 mg que con lixisenatida 20 µg para los cinco criterios de valoración.

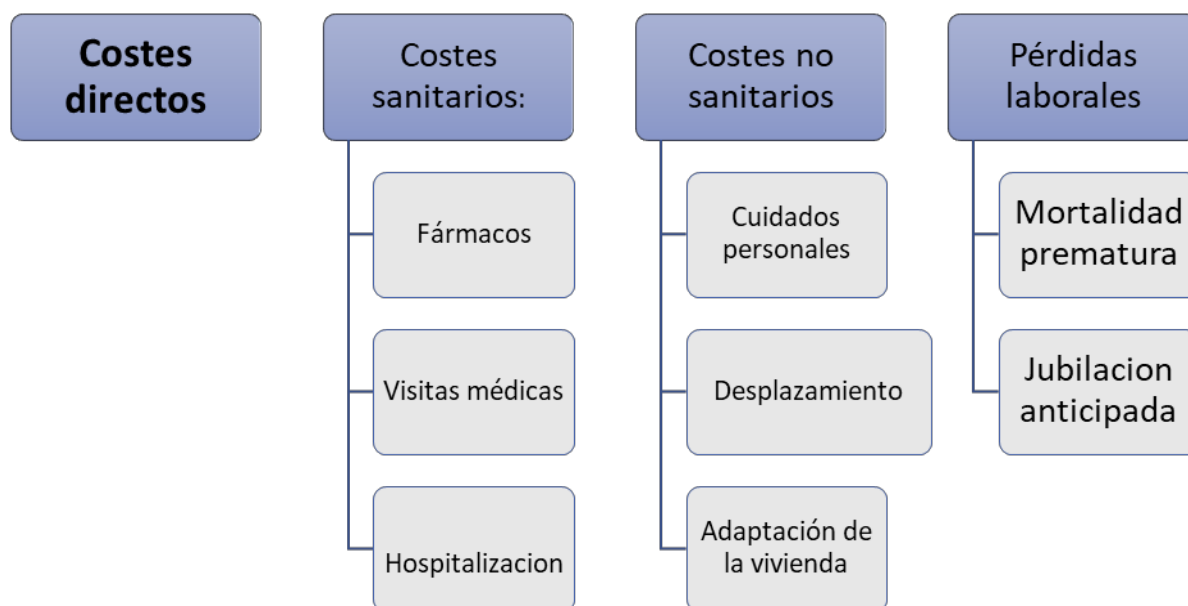
El costo anual de control fue United States Dollar (USD) 3.850, USD 11.404, USD 3.807, USD 4.299 y USD 6.901 menos para liraglutida 1.8 mg que para lixisenatida 20 µg para objetivos de HbA1c <7.0%, HbA1c ≤ 6.5%, HbA1c <7.0% y sin peso aumento, HbA1c <7,0% sin aumento de peso y sin hipoglucemia confirmada, y HbA1c <7,0% sin aumento de peso y presión arterial sistólica <140 mmHg, respectivamente (57).

Otro estudio de 2020 ofrece unos resultados en la comparación de semaglutida inyectable versus oral, para el objetivo de tratamiento de HbA1c ≤6.5%, con los costos más bajos de control, a USD 15.430 y USD 17.383 por paciente que alcance la meta, respectivamente indicando como conclusión la probable rentabilidad de semaglutida oral de 14 mg frente a la dulaglutida, exenatida (una vez a la semana y dos veces al día), liraglutida y lixisenatida en términos de llevar a las personas con DM2 a objetivos de control glucémico de HbA1c ≤6.5% y HbA1c <7.0% en los EE. UU (58).

En España se publicó en 2019 un *estudio* "Evaluación de la rentabilidad a largo plazo de la combinación de insulina degludec / liraglutida (IDegLira) a largo plazo para la DM2 en España sobre la base de evidencia clínica del mundo real". Los datos clínicos se obtuvieron del estudio de evidencia del mundo real de la Auditoría retrospectiva del tratamiento europeo de Xultophy (EXTRA). Los costes se contabilizaron desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español. Los costos futuros y los beneficios clínicos se descontaron al 3% anual y se realizaron análisis de sensibilidad. Los resultados obtenidos indicaron que IDegLira redujo los costos médicos directos frente a los ar-GLP1 en combinación con insulina, y la monoterapia con ar-GLP1, y por lo tanto se consideró dominante (ahorro de costos mientras mejora los resultados). Los índices de rentabilidad incrementales fueron de 3.013€ por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado y 6.890€ por AVAC ganado, respectivamente(59).

Para cuantificar el impacto económico de la DM2 sería preciso identificar, medir y valorar monetariamente los recursos empleados en su prevención y tratamiento o aquellos recursos cuyo uso habitual se ve alterado por el curso de la enfermedad. El coste total y real se compone de distintos apartados (gráfico 2-1).

Gráfico 2-1 Costes médicos



Gracias a la inestimable colaboración de la Dirección General de Farmacia del Servicio Murciano de Salud podemos conocer el coste sanitario directo en fármacos ar-GLP1 en la región de Murcia y en el Área I, objeto de nuestro estudio, desglosado por: precio /dosis diaria definida (precio/DDD), precio venta del fármaco, gasto del Sistema Público de Salud y aportación del paciente. Esto es así ya que en nuestro país la prescripción está sujeta a Visado de Inspección en condiciones especiales, ya mencionadas, bajo las cuales, el paciente tiene una aportación reducida al pago de fármaco.

El concepto precio/DDD se establece conforme a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Estudios de Utilización de Medicamentos, donde los consumos de fármacos se expresan en dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD). La DDD es una unidad técnica de medida que corresponde a la dosis de mantenimiento en la principal indicación para una vía de administración determinada en adultos y están publicadas en la web de *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* y en Murcia está disponible en el portal Murcia salud, *Guía Farmacoterapéutica del SMS Ficha de principio activo sometido a visado* (Actualizada con Nomenclátor Digitalis Nomenclátor agosto 2018).

Es preciso tener en cuenta las posibles discrepancias entre la DDD y la dosis realmente utilizada por la población que pueden sobreestimar o infraestimar el uso real del medicamento. Además, los datos manejados no permiten conocer el cumplimiento de los tratamientos; se expresan las unidades dispensadas, pero puede que estas no sean consumidas por el paciente. Por eso, los términos utilización (o consumo) no se emplean en un sentido literal. En la tabla 2-4 se expresan los costes según fármaco.

Tabla 2-4 Costes fármacos

FARMACO	PRECIO € /DDD *	PRECIO € FÁRMACO
LIRAGLUTIDA	4.605	138.16
EXENATIDA	3.337	93.34
DULAGLUTIDA	--	150.95
LIXISENATIDA	4.449	124.57

2.4 PERSPECTIVAS DE FUTURO

Todos los consensos actuales de las grandes Sociedades relacionadas con Diabetes o RCV (ADA; EASD; AHA..) abogan por el tratamiento de primera línea con un iSGLT-2 y/ o un ar-GLP1 en aquellos pacientes con DM2 y con ECV o con riesgo CV alto / muy alto (daño en órganos diana o múltiples factores de riesgo) antes de la metformina (MET) (55)(47).

Varios estudios preclínicos y clínicos sugieren que los péptidos unimoleculares que pueden apuntar múltiples receptores de hormonas gastrointestinales, como glucagón, péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y receptores GLP-1 simultáneamente, puede mejorar los efectos glucémicos y metabólicos en comparación con los ar-GLP1 selectivos solos. En particular, tirzepatida, en fase 4 de ensayo clínico SURPASS-4 alcanzó los objetivos primarios y secundarios en todas las dosis, y con la dosis más alta de tirzepatida redujo los niveles de hemoglobina glicosilada en un 2,58% y el peso corporal en 11,7kg (62).

3 MARCO TEÓRICO

Según la OMS, las principales causas de mortalidad en el mundo son la cardiopatía isquémica (CI) y el accidente cerebrovascular (ACV), que ocasionaron 15,2 millones de defunciones en 2016 y han sido las principales causas de mortalidad durante los últimos 15 años(2).

El estudio sobre la carga global de enfermedad (*Global Burden of Disease study [GBD]*) publicado en 2018 destaca la preocupante dimensión que ha adquirido la pandemia de las enfermedades cardiovasculares (ECV) en todo el mundo. En el informe, que incluía tasas de mortalidad ajustadas por edad y sexo de 195 países desde 1950 hasta 2017, las ECV fueron la causa de un tercio de todas las muertes en el año 2015, predominando especialmente las enfermedades ateroscleróticas vasculares tales como la enfermedad coronaria e ictus(63).

Por otra parte, en las últimas 4 décadas se ha evidenciado una disminución de la tasa de mortalidad por ECV en regiones desarrolladas. Los datos del estudio GBD han puesto de manifiesto que esta disminución en mortalidad CV se ha estancado por primera vez en décadas. Esta tendencia está relacionada con el incremento de la prevalencia de obesidad y diabetes, junto con el envejecimiento poblacional.

Los resultados demuestran, por una parte, el fracaso de la salud pública en la contención de las enfermedades crónicas, no transmisibles, y sobre todo la necesidad urgente de un cambio de paradigma donde la promoción de la salud y la prevención cardiovascular adquieran por fin un papel central.

En la última década hemos sido testigos de una expansión del concepto de enfermedad que ha evolucionado hasta centrarnos en el concepto de la salud. En este contexto, en 2010 la *American Heart Association* (AHA) propuso y desarrolló una nueva métrica de salud cardiovascular ideal como un medio para valorar la salud cardiovascular de una población basada en valores ideales de 7 factores de riesgo cardiovascular y comportamientos saludables, todos ellos modificables(2). Se detallan a continuación en las ilustraciones 3-1 y 3-2.

Estos incluyeron:

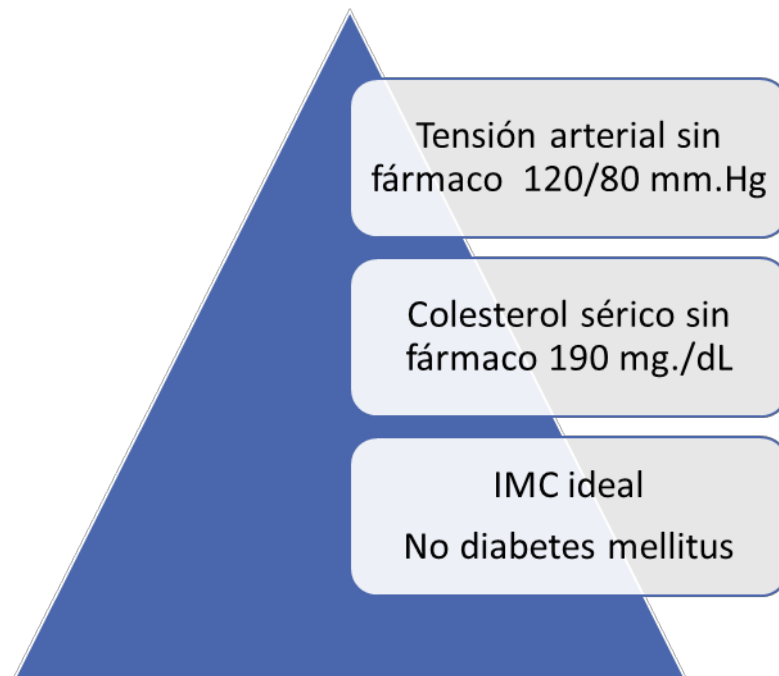
1. La presencia simultánea de 3 comportamientos saludables:

Ilustración 3-1 Métrica de Salud Cardiovascular y comportamientos saludables



2. La presencia simultánea de 4 factores de salud:

Ilustración 3-2 Métrica de Salud Cardiovascular y factores de salud



3. La ausencia de Enfermedad Cardiovascular clínica.

Además de su capacidad para monitorizar la salud cardiovascular de una población concreta, presentar las 7 métricas de LS7 conlleva una correlación inversa con la incidencia de ECV, mortalidad CV y mortalidad por todas las causas.

Desde su concepción, LS7 se ha utilizado como métrica en diferentes poblaciones y ha arrojado resultados preocupantes(64). Usando datos de la cohorte del estudio *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)*, que incluyó a participantes sin ECV de entre 45 y 64 años, solo un 0,1% de los participantes presentó todos los componentes de salud cardiovascular ideal. El 17,4% presentó salud CV intermedia y la gran mayoría, el 82,5%, una pobre salud CV4. En China, en una cohorte representativa de la población adulta, solo el 0,2% mostraba salud CV ideal(65). En 2013 se publicó el resultado de un estudio transversal que incluyó a 11.408 personas mayores de 18 años con el objetivo de conocer su estado de salud CV ideal. Basado en la métrica de LS7, este estudio encontró que tan solo el 0,2% de los participantes presentaban las 7 métricas de salud ideal, y el 3,4 y el 15,3% tenían 6 y 5 métricas respectivamente (66). Es paradójico que este auge de las ECV coincida con el mayor conocimiento acumulado sobre la enfermedad aterosclerótica CV, la tecnología más sofisticada de diagnóstico y los tratamientos más eficaces y seguros. Según Castellano Vázquez esta paradoja responde a un fracaso de la salud pública en controlar los factores de riesgo poblacionales.

3.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2

3.1.1 CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA

El concepto de DM2 incluye un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de defectos en la secreción o en la acción de la insulina o de ambos mecanismos (67). Es considerada una de las enfermedades con mayor impacto sociosanitario, dada su elevada prevalencia, su morbilidad por complicaciones crónicas que afectan al bienestar social y la alta mortalidad del proceso. Su alta prevalencia está relacionada principalmente con cambios en el estilo de vida de la población, como el patrón alimentario y el sedentarismo, que predispone a la obesidad y a la resistencia a la insulina (IR) (68). Así mismo la DM2 también está asociada a complicaciones agudas que pueden dar lugar a alteraciones importantes, como precipitación de accidentes cardiovasculares o cerebrovasculares, lesiones neurológicas y coma. Igualmente, la hiperglucemia crónica de la DM2 favorece a largo plazo la disfunción y fallo de varios órganos, en especial ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

La IR y sus manifestaciones se explican en gran parte por el aumento mundial del sobrepeso y la obesidad, especialmente en los países en desarrollo. Aunque la etiología es multifactorial, es necesario enfatizar que hemos heredado los genes de nuestros ancestros cazadores y recolectores, cuya supervivencia dependía de la capacidad de almacenar el exceso de nutrientes en forma de tejido adiposo para ser utilizado en periodos de carencia, los que son en la actualidad prácticamente inexistentes(69). Se han encontrado algunas alteraciones genéticas reconocidas como

el síndrome de Rabson-Mendenhall, Leuprechaunismo y otros, donde la alteración a nivel del receptor de insulina es evidente. Otro factor asociado al aumento en la prevalencia de la IR y sus manifestaciones lo constituye el envejecimiento de la población. Al comparar curvas de glucosa e insulina en mayores y menores de 60 años de edad, se observa que los individuos mayores presentan niveles basales similares a los más jóvenes, sin embargo, sus niveles tanto de glucosa como de insulina poscarga son significativamente más altos, evidenciando una IR a nivel muscular, muy posiblemente ligada a la sarcopenia(70).

El síndrome metabólico (SM) es una entidad directamente relacionada con la DM cuya definición propuesta por distintas organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Federación Internacional de Diabetes (FID), el Grupo Europeo para el Estudio de la Insulino Resistencia, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Programa Nacional de Educación en Colesterol de los Estados Unidos, si bien coinciden en muchos aspectos proponen enfoques ligeramente diferentes, que incluyen la obesidad visceral o abdominal, la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia, el colesterol HDL bajo y la hiperglucemia (tabla 3-1). Ante la presencia de tres (cualquiera) de los cinco criterios definidos se confirma el diagnóstico de SM. Es importante destacar que el empleo de fármacos específicos para la hipertensión, dislipidemia, y/o hiperglicemia, aun cuando estos indicadores se encuentren en valores normales, se considera como un criterio diagnóstico alternativo (71).

Tabla 3-1 Parámetros de SM

	HOMBRES	MUJERES
Perímetro abdominal	>102 cm	> 88 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
HDL-Colesterol	< 40 mg/dL	< 50 mg/dL
Tensión arterial	≥ 130/≥85 mmHg	≥ 130/≥85 mmHg
Glucemia en ayunas	≥ 110 mg/dL	≥ 110 mg/dL

(68)

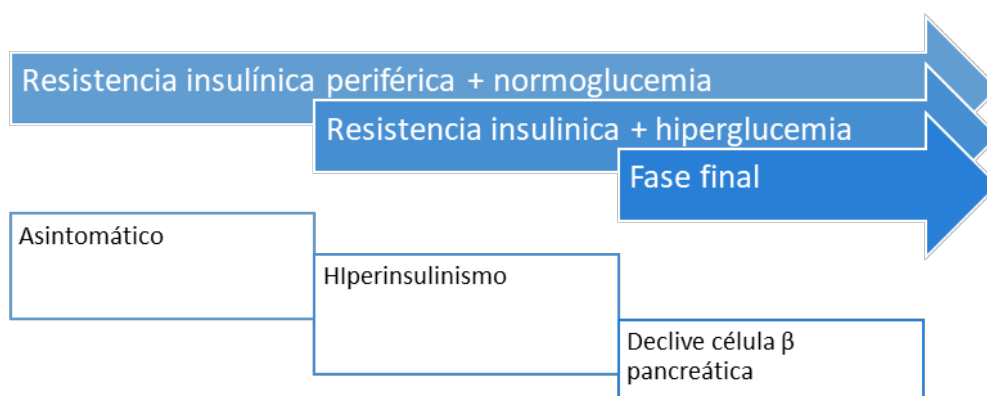
Según Cornier, los enfermos con SM están aumentando con cifras de carácter epidémico afectando a un 20% de la población general y aproximadamente a un 40% de las personas mayores de 60 años. Los datos epidemiológicos y biológicos indican que las etiologías de estas enfermedades pueden compartir mecanismos genéticos y bioquímicos comunes(72).

Un paso muy importante encaminado a la comprensión de la DM2, el SM y la obesidad es la identificación de los genes de susceptibilidad comunes, cuyos mecanismos podrían llevar a establecer objetivos terapéuticos adicionales para el futuro diseño de fármacos. En los sujetos con historia familiar de IR, existe una predisposición genética en la que se han logrado identificar algunos genes de riesgo (genes candidatos) que podrían condicionar parcialmente el fenotipo del individuo con IR (73).

La célula beta pancreática disminuye la síntesis de insulina por apoptosis inducida por gluco y/o lipotoxicidad apareciendo la hiperglucemia en ayuno, fenómeno que se traduce como la totalidad del fenotipo DM2. El análisis de genes candidatos y regiones amplias del genoma han llegado al consenso de que el fenotipo diabético es la consecuencia de la interacción balanceada entre genes asociados a la IR y otra amplia familia de genes asociados a la disfunción β pancreática (74). Además, se ha establecido que las alteraciones del metabolismo de la glucosa, se relacionan con dos eventos perfectamente identificables: la deficiente acción de la insulina y la deficiente secreción de la hormona o un efecto combinado de estas dos características(75).

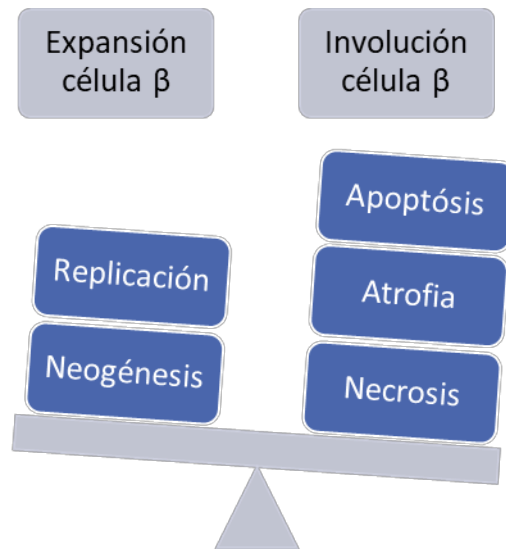
En la DM2 se acepta como evento primario en su desarrollo la IR en los tejidos periféricos y como evento secundario, pero no menos importante, a los defectos asociados a una deficiencia relativa de secreción de insulina. Desde el punto de vista del mecanismo fisiopatológico, en la DM2 es posible observar tres fases bien definidas (gráfico 3-1)

Gráfico 3-1 Fases de la DM2



Otro aspecto que a tener en cuenta es la capacidad o incapacidad que tendría la célula β pancreática para responder con mayor o menor eficiencia a los cambios ambientales (glucosa, lípidos, radicales libres). En este contexto aparece la definición de “plasticidad” que tiene que ver con la adaptabilidad de esta célula para responder a los cambios del ambiente metabólico (estrés, inflamación y adipocitoquinas entre otros)(76). Esta plasticidad celular es el resultado de dos mecanismos celulares habituales como son el equilibrio entre expansión e involución celular (gráfico 3-2). La homeostasis que se genera entre estos dos procesos permite mantener un control entre proliferación y muerte celular. En el caso de la DM2 se ha establecido con bastante claridad que la hiperglucemia es un factor preponderante en desviar este equilibrio(77).

Gráfico 3-2 Mecanismos de homeostasis de la célula β



CATEGORIAS DM2 ADAPTADAS SEGÚN LA ADA:

1. Diabetes tipo 1 (DM1): destrucción de células β del páncreas con déficit absoluto de insulina. Idiopática o inmunomediada

2. Diabetes tipo 2 (DM2): puede variar desde IR predominantemente con deficiencia de insulina relativa hasta un defecto predominantemente secretorio con IR.

3. Diabetes tipo 3c (DM3c): caracteriza por una inflamación del páncreas que interrumpe la producción de insulina, constituye en torno a un 5-10% de todos los casos de diabetes en los países occidentales, a día de hoy hay pocos marcadores específicos para ella, por lo que, a menudo, se diagnostica erróneamente como DM2. Un estudio ha demostrado que la diabetes tipo 3c es una manifestación temprana de cáncer de páncreas (78).

3. Diabetes Gestacional (DMG) diabetes que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo.

4. Diabetes por otras causas:

- Defectos genéticos de la función de las células β
- Defectos genéticos en la acción de la insulina:
 - Resistencia a la insulina tipo A
 - Leprechaunismo
 - Síndrome de Rabson-Mendenhall
 - Diabetes lipoatrófica
- Enfermedades del páncreas exocrino.
 - Pancreatitis
 - Trauma/pancreatectomía

- Neoplasia
- Fibrosis quística
- Hemocromatosis
- Pancreatopatía fibrocalculosa

- Endocrinopatías
 - Acromegalia
 - Síndrome de Cushing
 - Glucagonoma
 - Feocromocitoma
 - Hipertiroidismo
 - Somatostatina
 - Aldosteronoma

- Inducida por drogas o químicos
 - Vacor
 - Ácido nicotínico
 - Glucocorticoides
 - Hormona tiroidea
 - Diazóxido
 - Agonistas β -adrenérgicos
 - Tiazidas
 - Fenitoína
 - α -Interferón

- Infecciones
 - Rubeola congénita
 - Citomegalovirus

- Formas no comunes de diabetes inmunomediada
 - Síndrome de «persona rígida» (Stiff-man)
 - Anticuerpos antirreceptores de insulina

- Otros síndromes genéticos asociados a veces con la diabetes
 - Síndrome de Down
 - Síndrome de Klinefelter
 - Síndrome de Turner
 - Síndrome de Wólfram
 - Ataxia de Friedreich
 - Corea de Huntington
 - Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
 - Distrofia miotónica
 - Porfiria
 - Síndrome de Prader-Willi

La DM2 cursa de forma asintomática de forma habitual, aunque exista hiperglucemia y se sospecha su existencia ante:

1. La presencia de síntomas diabéticos tales como, poliuria, polidipsia, polifagia o pérdida de peso.
2. La aparición de cuadros metabólicos agudos como la hiperglucemia hiperosmolar no cetósica.
3. La presencia de enfermedades que acompañan habitualmente a la diabetes con la obesidad, la hipertensión y la dislipemia.
4. La existencia de complicaciones microangiopáticas o macroangiopáticas como retinopatía, neuropatía, cardiopatía isquémica, accidentes vasculocerebrales o vasculopatía periférica.

La confirmación del diagnóstico de diabetes mellitus se realiza por medios analíticos según los criterios actualizados por la ADA (79).

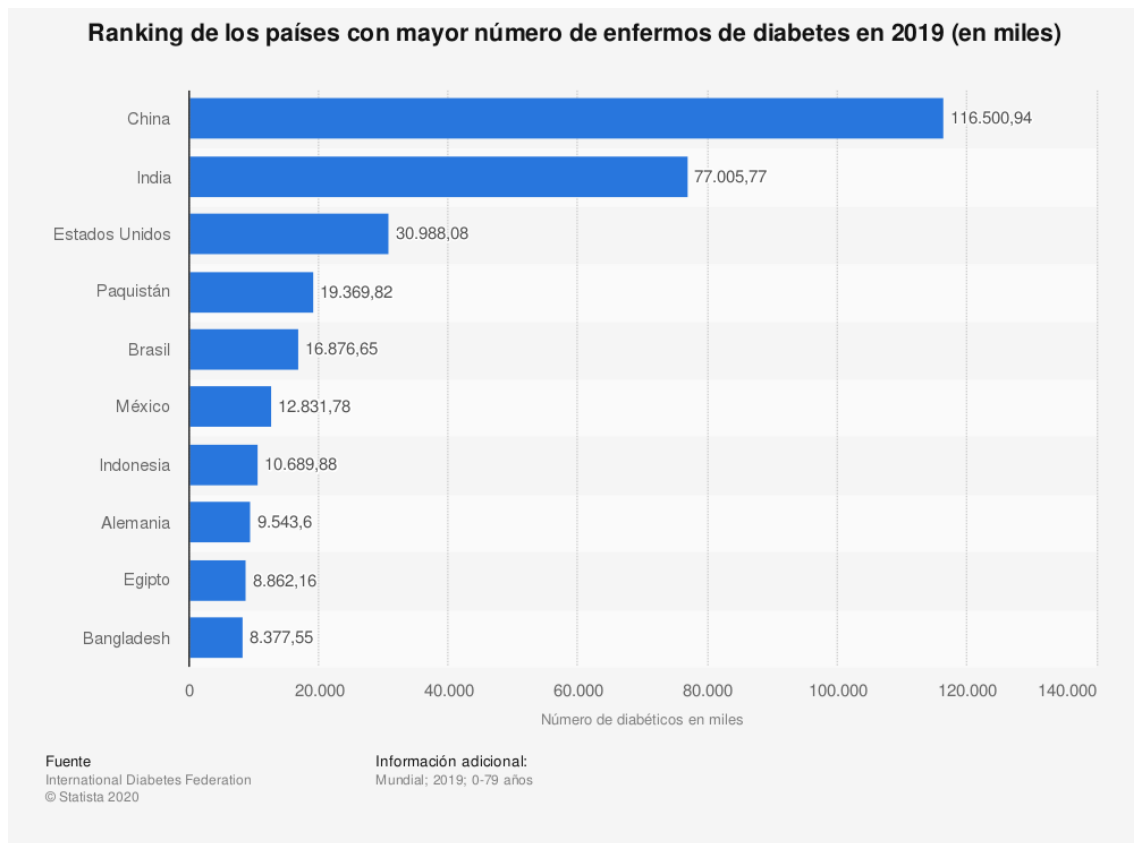
3.1.2 EPIDEMIOLOGIA

El nuevo Pacto Mundial contra la Diabetes de la OMS presentado en 2021 en la Cumbre Mundial sobre la Diabetes, tiene como objetivo principal impulsar la prevención de la diabetes y proporcionar tratamiento a todos los que lo necesitan, 100 años después del descubrimiento de la insulina.

Según el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la Organización Mundial de la Salud. “El número de personas con diabetes se ha cuadruplicado en los últimos 40 años. Es la única de las principales enfermedades no transmisibles en la que el riesgo de morir a una edad temprana está subiendo, en lugar de bajar. Además, un alto porcentaje de las personas hospitalizadas que están gravemente enfermas de COVID-19 padecen diabetes”.

Según la OMS, se estima que la diabetes afecta al 9,3% de la población mundial y Asia es el epicentro de esta epidemia mundial de DM2. El número de personas ha aumentado de manera continuada durante los últimos años, superando los 460 millones en 2019, casi 100 millones de personas más que en 2011. Por su parte, el número de niños con diabetes sigue la misma tendencia creciente, con más de 600.000 menores de 15 años afectados por la enfermedad en la actualidad. A cierre de 2045, se prevé un aumento significativo en todo el planeta con un número de personas con diabetes superior a los 700 millones. El área geográfica en la que se estima una mayor prevalencia de la enfermedad es Oriente Medio y Norte de África, seguida de Norteamérica y el Caribe, con una prevalencia del 13% se expresa al detalle en el gráfico 3-3 (2).

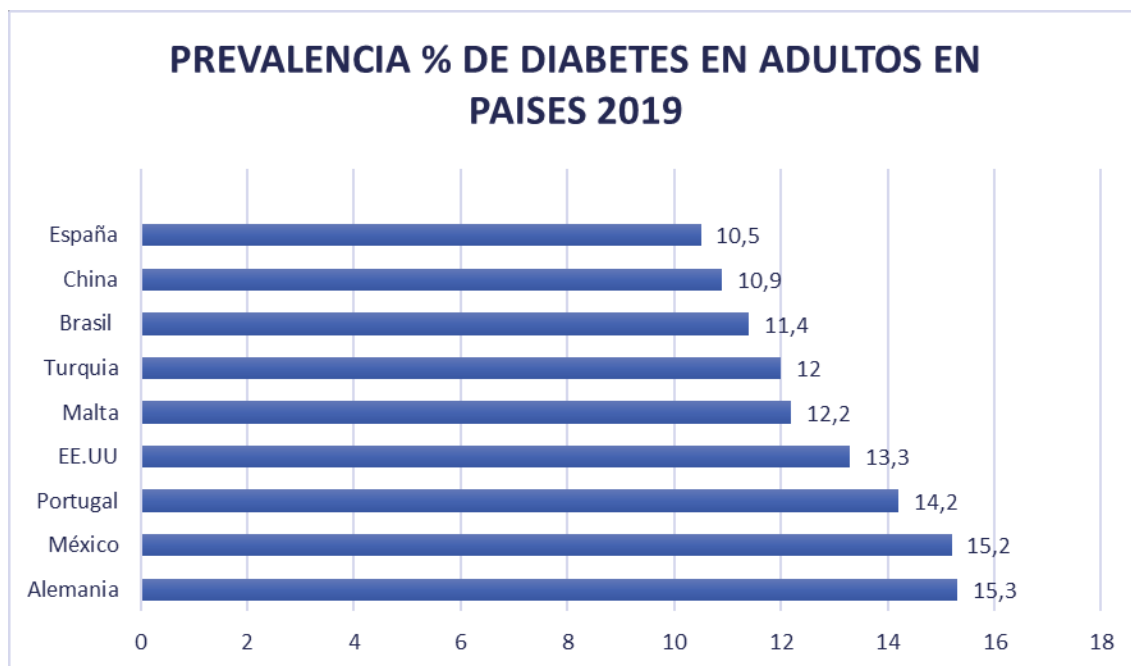
Gráfico 3-3 Países con mayor número de enfermos de DM2 en 2019



Atlas presentation. (s/f). Diabetesatlas.Org. Recuperado el 12 de enero de 2022, de <https://diabetesatlas.org/atlas-presentation/>

La prevalencia mundial (normalizada por edades) de DM2 va acompañada de un incremento del sobrepeso y la obesidad y ha aumentado más deprisa en los países de ingresos bajos y medianos que en los de ingresos altos como se expresa en el gráfico 3-4.

Gráfico 3-4 Prevalencia mundial de DM2 en población adulta 2019



IFD, Atlas Mundial DM2, statista 2020 (80).

El número de niños que se diagnostican de diabetes tipo 1 y tipo 2 está aumentando, pero los casos nuevos de DM2, asociada al sobrepeso, se han quintuplicado en unos 5 años. Un nuevo análisis de este estudio subvencionado por el NIHR sugiere que la DM2 representa actualmente hasta un tercio de los diagnósticos de diabetes en niños(81) .

En la década de 1990 se podían esperar unos seis casos de diabetes tipo 2 por año entre 100 000 niños en edad escolar. A finales de la siguiente década (2009 a 2013) esta cifra aumentó hasta 33 nuevos casos por año. Los datos proceden de UK Clinical Practice Research Data link, una base de datos de registros clínicos electrónicos de Atención Primaria.

Los principales factores impulsores de la epidemia mundial de DM2 incluyen sobrepeso y obesidad, estilo de vida sedentario y un mayor consumo de dietas poco saludables que contienen altos niveles de carne roja y carne procesada, granos refinados y bebidas azucaradas (2).

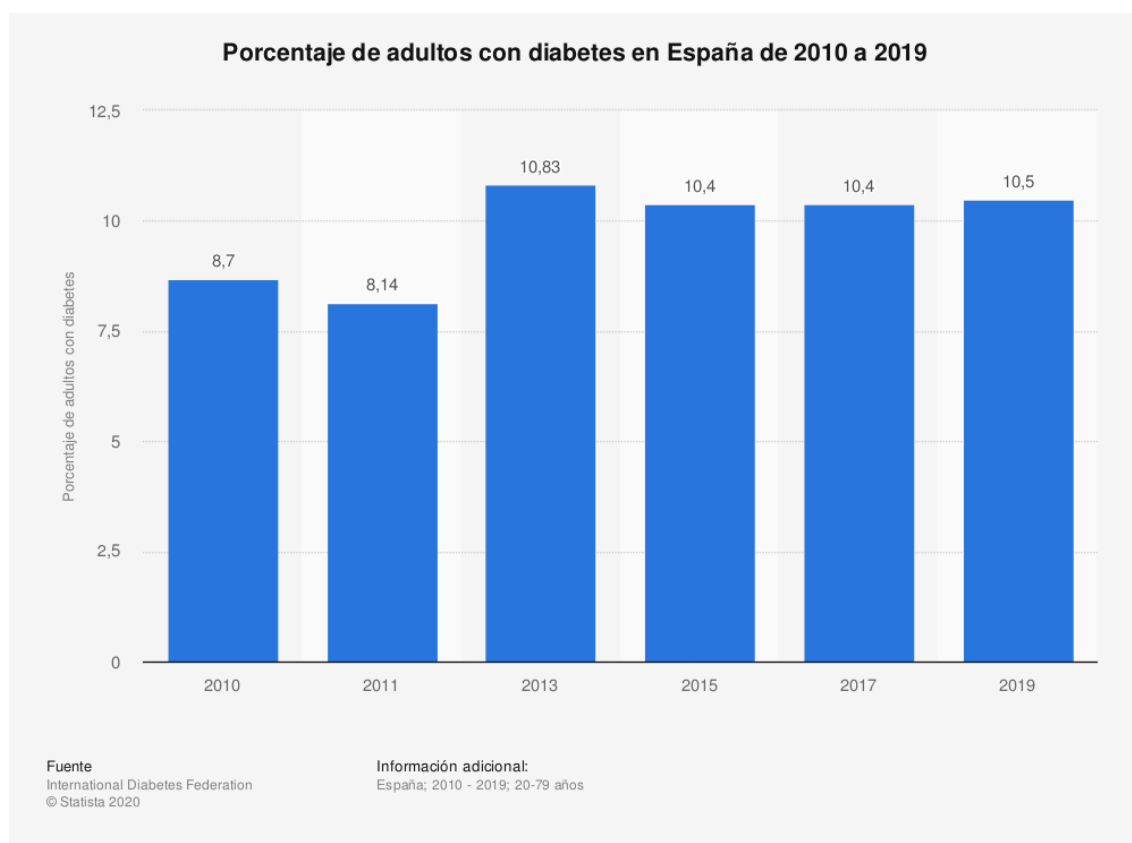
Epidemiología en España

Según la FID, la DM2 presenta proporciones epidémicas con una estimación de la prevalencia en Europa del 8,1% (52 millones de personas padecen la enfermedad) y un incremento esperado para el año 2030 que alcanzará el 9,5%, es decir 60 millones de personas (82).

La prevalencia de la DM en España se sitúa en torno al 14% habiendo experimentado en nuestro medio un aumento en la última década del 30%, con una proporción de diabetes no diagnosticada del 40%. Además, se calcula que un número de personas similar al de las que padecen DM2 tienen riesgo elevado de desarrollarla dada su condición de prediabetes. Según el estudio Di@bet.es, los datos superan los peores presagios, ya que demuestran que el 13,8% de los españoles mayores de 18 años padecen DM2, lo que equivale a más de 5,3 millones habitantes. De ellos, casi 3 millones ya estaban diagnosticados, pero 2,3 millones, el 43% del total, desconocían que padecían la enfermedad. El retraso en descubrirla implica que cuando se diagnostica la enfermedad, el 50% presenta alguna complicación que afecta a órganos vitales en forma de nefropatía, neuropatía, retinopatía y, como no, la enfermedad cardiovascular, cuyo tratamiento es más eficaz cuanto más precozmente se inicie (83).

Según un informe sobre la Diabetes del Ministerio de Sanidad, la población en España con DM2 se encuentra 3,71 puntos porcentuales por encima de 1991, afectando más en la actualidad a los hombres que las mujeres; del total de personas afectadas (casi 6 millones), el mayor porcentaje se encuentra en personas de más de 65 años y un ascenso más brusco a partir de los 75 años. Los datos recogidos por las encuestas nacionales de salud reflejan una tasa de cerca de 8 de cada 100 personas como se expresa en el gráfico 3-5 (84)

Gráfico 3-5 Porcentaje de adultos con DM2 en España desde 2010 a 2019



IFD, Atlas Mundial DM2, statista 2020.

El mayor porcentaje de población con diabetes se encuentra en los municipios con menos población. La incidencia de DM2, ajustada por edad, sexo y forma de detección de la diabetes, se estima en 11,6 casos/1.000 personas-año (IC95% = 11.1– 12.1). En base al censo de población española, esto significa que cada año aparecen alrededor de 386.000 nuevos casos de diabetes en la población adulta.

Según Rojo-Martínez, la incidencia de diabetes conocida se ha estimado en 3.7 casos/1000 persona-año (IC95% = 2.8–4.6), por lo tanto, la incidencia de diabetes no conocida, e identificada en el estudio, es de 7.9 casos/1000 personas-año (IC95% = 5.3-8.1)(3)

Los principales factores de riesgo que se han identificado asociados al desarrollo de diabetes son la presencia de prediabetes en el estudio basal de prevalencia, la edad, el sexo masculino, la obesidad, la obesidad central, el incremento de peso y la historia familiar de diabetes.(83)

3.1.3 RIESGO CARDIOVASCULAR Y DIABETES

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa fundamental de mortalidad en el mundo, suponiendo más de un 20% de todas las muertes y es la principal causa de morbimortalidad en las personas con DM2 y la mayor contribuidora a los gastos directos e indirectos de la misma.

La DM2 es un factor independiente de ECV y además ambas patologías comparten alteraciones metabólicas que causan el daño en la red vascular. Las complicaciones macrovasculares, como la enfermedad cerebrovascular y la arterial periférica, aparecen antes que las microvasculares, estando presentes en hasta un 22% de las personas con DM2 recién diagnosticada. Alrededor de un 60% de pacientes sin complicaciones cardiovasculares al diagnóstico desarrollarán ECV, una complicación más severa y costosa que la retinopatía. La ECV y sus factores de riesgo aparecen temprano, previamente a la aparición de la diabetes, siendo la principal causa de mortalidad en las personas con DM2, las cuales presentan entre 2 y 4 veces más EC. La DM está frecuentemente asociada con otros FRCV como la hipertensión y la dislipidemia; numerosos estudios han demostrado la eficacia de controlar los FRCV para prevenir o enlentecer la ECV en las personas con diabetes. Además, se han descrito grandes beneficios cuando se realiza un control multifactorial intensivo de estos factores de riesgo (85). El United kingdom prospective diabetes study (UKPDS) ha demostrado que 10 años de tratamiento intensivo de la glucemia en personas con DM2 recién diagnosticada produce una reducción continua del riesgo de complicaciones microvasculares y una reducción de riesgo emergente de IAM y muerte (86).

El desarrollo de escalas de RCV en DM2 es difícil por la existencia de factores de confusión asociados con la etnicidad, diferencias culturales, marcadores metabólicos e inflamatorios y, la diferencia del cálculo de riesgo para la EC y la cerebrovascular. El RCV del paciente diabético con 10 a 15 años de evolución, especialmente en mujeres, y en aquellos con hallazgos compatibles con enfermedad vascular subclínica (micro

albuminuria, índice tobillo-brazo disminuido, placas de ateroma...) es equiparable al de un paciente en prevención secundaria (87).

Las tablas de riesgo basadas en las ecuaciones del Estudio de Framingham tienden a infraestimar el riesgo en las personas con diabetes ya que estos estudios incluían a relativamente pocas personas con diabetes.

El *The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)* es un modelo contemporáneo de predicción de RCV a 4 años, desarrollado en la cohorte internacional del estudio ADVANCE cuyas variables fueron edad al diagnóstico, duración conocida de DM2, sexo, presión de pulso (diferencia entre tensión arterial sistólica y diastólica), recibir tratamiento para la hipertensión, fibrilación auricular, retinopatía, HbA1c, cociente albúmina/creatinina en orina y colesterol no HDL, en personas con DM2 de al menos 55 años y con 8 años de evolución de la enfermedad que participan en un ensayo de intervención (88).

El modelo de RCV del País Vasco *Basque Country Risk engine (BASCORE)* recoge como variables de riesgo independientes significativas para ECV fatal y no fatal: la edad, la tasa colesterol no HDL, colesterol HDL, la tensión arterial sistólica, la HbA1c y el tabaquismo. Su modelo de riesgo a 5 años concluyó que el incremento del 1% de la HbA1c o el aumento de una unidad en la tasa de colesterol no HDL, colesterol HDL confieren un aumento del 19% de padecer una ECV fatal o no fatal. Por cada mm Hg de tensión arterial sistólica, aumenta un 2% el riesgo de ECV y el dejar de fumar lo disminuye un 64% (89).

La intervención multifactorial intensiva sobre diferentes FRCV en el estudio Steno 2 con reducción de ECV confirma el concepto de que un tratamiento exhaustivo de la diabetes implica el tratamiento de todos los factores de riesgo, no solo la hiperglucemia (90).

La evidencia de estos estudios nos indica la necesidad de tratar a las personas con DM2 con la mayor intensidad y lo antes posible para prevenir las complicaciones crónicas y la muerte cardiovascular prematura. La población con DM2 recién diagnosticada, de la que un 44% ya presenta en este momento alguna complicación crónica de la diabetes, debería de ser la población objetivo de elección para la estimación de riesgo de ECV con la finalidad de identificar a los pacientes de riesgo más elevado susceptibles de una intervención multifactorial más agresiva y temprana.

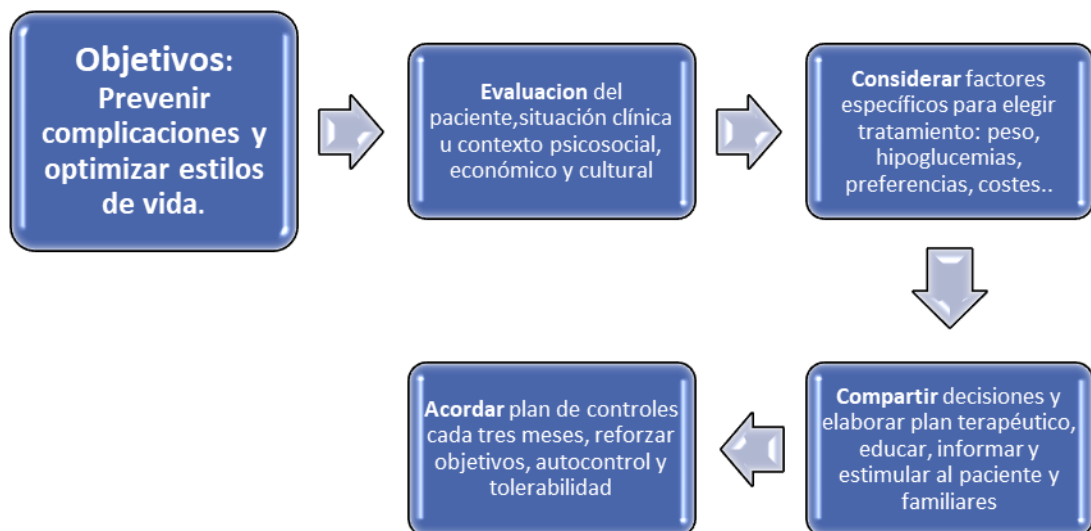
Son considerados indicadores de alto RCV en personas con DM2, la edad mayor de 55 años, la hipertrofia de ventrículo izquierdo, o estenosis coronaria, o carotidea o de arterias de extremidad inferior mayor del 50%; las mujeres presentan mayor riesgo de mortalidad coronaria que los hombres, aunque el riesgo de mortalidad cardiovascular y total es similar en ambos sexos (86).

De todo lo expuesto se deduce la necesidad de ecuaciones de predicción del riesgo cardiovascular derivadas de las poblaciones diabéticas contemporáneas, con múltiples predictores relacionados con la diabetes y de la función renal, para diferenciar mejor entre pacientes de bajo riesgo y de alto riesgo en esta población cada vez más heterogénea y para informar sobre el manejo y el costo no farmacológicos adecuados.(91).

3.1.4 TRATAMIENTO DE LA DM2. SITUACIÓN ACTUAL

En base a las recomendaciones del consenso de la American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes “Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, del 2018” y su actualización del 2020, el objetivo fundamental es plantear un tratamiento centrado en el paciente. Para ello es necesario comenzar por realizar una evaluación médica exhaustiva del paciente y detección de morbilidades asociadas para un correcto abordaje (79). En el gráfico 3-6 se recoge la última actualización.

Gráfico 3-6 Actualización Tratamiento DM2 ADA 2020



El tratamiento farmacológico mantiene como terapia de inicio con nivel de recomendación A el uso de MET; para la mayoría de los pacientes será el único tratamiento, combinado con modificaciones de los hábitos de vida. Eficaz, económica y segura, puede reducir el riesgo de ECV y muerte. En comparación con sulfonilureas, el tratamiento con MET ejerce efectos beneficiosos sobre la HbA1c, la reducción del peso y la mortalidad cardiovascular. Sus principales efectos adversos son de índole gastrointestinal, como como molestias abdominales y diarrea. Siempre que la tasa de filtrado glomerular sea ≥ 30 mL/min/1,73m² se puede utilizar sin perjuicio renal. Se pueden considerar asociar fármacos adicionales y/o alternativos en circunstancias especiales, como intolerancia o contraindicación a MET, o en individuos con un riesgo establecido o aumentado de complicaciones cardiovasculares (CV) o renales.(92)

Si tras tres meses de tratamiento fracasara la MET en monoterapia, debemos basar la elección de la medicación de segunda línea en las características clínicas y preferencias del paciente. Para ello pueden utilizarse 6 familias farmacológicas: las sulfonilureas (SU), las glitazonas (GTZ), los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDDP-4), los iSGLT-2, los ar-GLP1 y la INS basal.

En su elección se tendrá en cuenta en primer lugar el riesgo o los antecedentes CV, renales y la insuficiencia cardíaca (IC). Si estos no existen la elección terapéutica se realizará en función de los efectos secundarios tales como la hipoglucemia, la ganancia ponderal, el coste económico y siempre contemplando las preferencias del paciente. El tratamiento combinado al inicio puede considerarse si el valor de la HbA1c% es superior a 1,5% del objetivo determinado.

El estudio VERIFY demostró que la terapia combinada inicial es superior a la adición secuencial de medicamentos, por eso no se deben retrasar las recomendaciones de intensificación del tratamiento para los pacientes que no cumplan los objetivos. Es importante compartir con el paciente la toma de decisiones en los debates sobre la intensificación del tratamiento(93).

Siguiendo las recomendaciones de la ADA, se acepta iniciar la terapia con insulina (INS) en pacientes con niveles de glucemia plasmática en ayunas superiores a 300 mg/dL o HbA1c superior a 10% o que presenten síntomas de hiperglucemia (poliuria, polidipsia) o de catabolismo (pérdida de peso). También divide a los ar-GLP1 según sus efectos neutro o beneficioso a nivel cardiovascular y renal y la dosificación en caso de ERC.

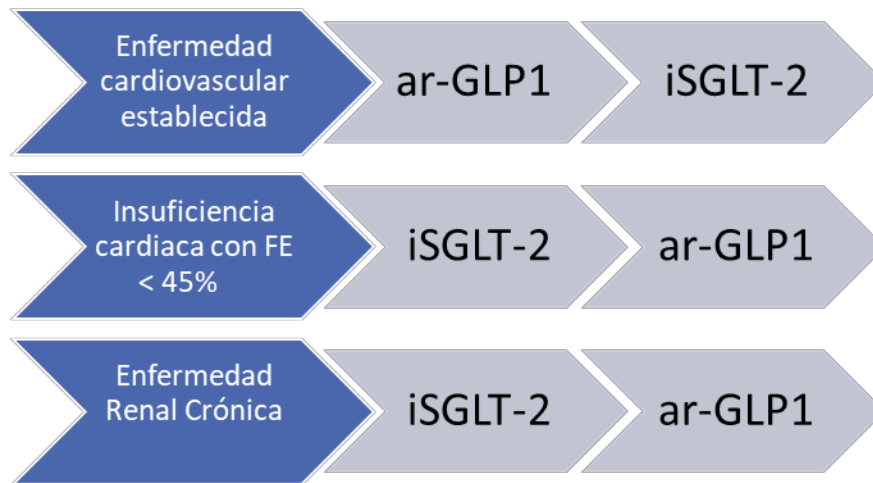
Los ar-GLP1 presentan menor riesgo de hipoglucemia y presentan efectos beneficiosos sobre el peso en comparación con la INS, aunque con mayores efectos secundarios gastrointestinales. Los resultados de los ECA apoyan a los ar-GLP1 como la terapia inyectable preferible a insulina para intensificar el control de la DM2, teniendo en cuenta los elevados costos y los posibles efectos adversos como principales obstáculos para su prescripción.

Cuando existan indicadores de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica establecida (ECVa), ERC, IC establecidas o alto riesgo independientemente de la HbA1c basal y del objetivo de control de HbA1c se establecen tres situaciones (representadas en gráfico 3-7):

1. Predominio de la ECVa establecida o indicadores de alto RCV
 1. Usar preferentemente ar-GLP1 con demostrado beneficio CV o iSGLT-2 si lo permite el FGe.
2. Predominio de IC con fracción de eyección reducida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 45%):
 2. Usar preferentemente iSGLT-2 con evidencia sobre reducción de IC y de progresión de ERC (si lo permite el FGe).
3. Predominio de ERC:
 - 3.1. Paciente DM2 e IRC con albuminuria:
 3. De inicio sugieren los iSGLT-2, que han demostrado reducir la progresión del deterioro renal. Si los iSGLT-2 no son tolerados administrar ar-GLP1.
 - 3.2. Paciente DM2 e IRC, pero sin albuminuria y alto riesgo cardiovascular:

4. iSGLT-2 o ar-GLP1 con protección cardiovascular demostrada.

Gráfico 3-7 Esquema Tratamiento ADA 2020



La recomendación de la ADA indica que en pacientes con DM2 que no puedan controlar adecuadamente su enfermedad con fármacos orales, es más adecuado tratar con ar-GLP1 antes que con INS. También se ha revisado la adecuación de la dosis de INS si se añaden ar-GLP1. No hay modificaciones en cuanto a la utilización de la INS.

El coste puede ser un componente importante a tener en cuenta en la toma de decisiones.

Varios ECA informan de reducciones estadísticamente significativas de los ECVa en pacientes DM2 tratados con tres iSGLT2 (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina) o ar-GLP1 (liraglutida, semaglutida, dulaglutida). En estos ECA la empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, liraglutida, semaglutida y dulaglutida, todos tuvieron efectos beneficiosos ralentizando la progresión de ERC.

Se han añadido pruebas adicionales a la discusión sobre el uso de bombas de insulina con sensor.

Se ha eliminado el concepto de que la mejora de las tecnologías y los tratamientos requeriría reconsiderar el papel del trasplante de páncreas e islotes (92).

3.1.5 PUNTOS CLAVE

- ✓ A nivel mundial, aproximadamente 1 de cada 11 adultos tiene diabetes mellitus (el 90% tiene DM2, y Asia es el epicentro de esta epidemia mundial de DM2).
- ✓ Sus principales factores impulsores incluyen sobrepeso y obesidad, estilo de vida sedentario y un mayor consumo de dietas poco saludables que contienen altos niveles de carne roja y carne procesada, granos refinados y bebidas azucaradas.

- ✓ Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad, y las complicaciones renales son altamente prevalentes en pacientes con DM2.
- ✓ Ensayos clínicos importantes han demostrado que las modificaciones en la dieta y el estilo de vida son efectivas para prevenir la DM2 en individuos de alto riesgo.
- ✓ Las estrategias de manejo de la DM2 que incluyen modificaciones en el estilo de vida, apoyo social y asegurar la adherencia a la medicación son fundamentales..

✓

3.2 OBESIDAD

Tal vez en el futuro nuestra época sea recordada como aquella donde la humanidad se hizo obesa, donde el incremento de la masa corporal sucedió a una velocidad nunca antes vista en la transición antropológica de la especie. Acumular grasa es un mecanismo evolutivo que “nos defiende” y que una vez se supera su capacidad sobreviene la enfermedad en sus más diversas manifestaciones clínicas.

3.2.1 CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA

Según la OMS, la obesidad puede prevenirse. ¿La obesidad en verdad puede prevenirse en el mundo actual? Si echamos un vistazo histórico, las denominadas venus paleolíticas, como la Venus de Willendorf, son figuras femeninas presentadas en estado de máxima adiposidad para las que Leroi-Gourhan (1965) desarrolló una teoría acerca de la estructura anatómica con que fueron representadas. Plantea cómo las dimensiones corporales de todas ellas responden a una organización diafragmática, en la que predominaba el eje vertical a modo de rombo y en donde las mamas, abdomen y nalgas resultaban hipertróficas constituyendo una estructura circular en la mitad del rombo(94).



(95)

En la actualidad, y extrapolándolo al estudio de la obesidad en el humano, vemos como este tipo de constitución corporal representada en el arte desde la prehistoria supone un acercamiento a los modelos y arquetipos obesogénicos actualmente planteados(96).

Hasta el año 1997 la OMS no empieza a considerar la obesidad una entidad patológica propia, y hasta entrado el año 2013 no lo hace la Asociación Médica Americana (AMA). La OMS define la obesidad como un acumulo excesivo de grasa que perjudica la salud sin indicar la cantidad de exceso de grasa. Cummings y Schwartz introducen el concepto de carga genética y ambiental que acompaña a esta patología y la define, como una enfermedad oligogénica, cuya expresión puede ser modulada por numerosos genes modificadores que interaccionan entre sí y a su vez con factores ambientales(97).

“Yo soy yo (genética) y mis circunstancias (epigenética/ambiente) y si no la salvo a ella no me salvo yo”, *esta frase aparecida en* Meditaciones del Quijote de Ortega y Gasset nos permite entender la obesidad desde un punto de vista diferente y más complejo de los clásicos factores como el sedentarismo y la sobrealimentación.

En la actualidad se define la obesidad como una enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e inflamatoria crónica, con interrelación genómica y ambiental, fenotípicamente expresada por un exceso de grasa corporal, que conlleva un mayor riesgo de morbimortalidad. Grundy añade a estos conceptos uno muy importante que es la alteración del tejido adiposo en su capacidad para almacenar grasa, y en la presencia de fenómenos inflamatorios (lipo-inflamación), estrechamente asociados con el SM y la IR, alteraciones basales del desarrollo de DM2 (98) (99). Por último y no menos importante es el hecho de que el aumento del peso corporal conduce a efectos adversos sobre la presión arterial, el metabolismo lipídico, la sensibilidad a la insulina, déficit de hormona de crecimiento e hiperleptinemia que pueden aparecer desde los 6 años de edad en niños y adolescentes obesos (100).

Estudios recientes sugieren que el desarrollo de la obesidad podría iniciarse durante el período fetal a través de un mecanismo de programación, que activaría numerosos procesos nutricionales, hormonales, físicos y psicológicos, que configuran ciertas funciones fisiológicas en periodos críticos de la vida (101).

El riesgo de padecer obesidad extrema a lo largo de la vida ($IMC > 45$), se multiplica por 7 cuando uno de los progenitores la padece. Los índices de heredabilidad para el total de grasa corporal varían desde el 20 al 80% (102). Actualmente, existe evidencia científica y se han identificado hasta 71 genes inductores de obesidad y se ha podido comprobar que el gen **FTO**, cuando está sobre expresado en las áreas hipotalámicas, es el responsable de la ganancia progresiva de peso en edades tempranas (103)(104)(105).

Microbiota intestinal y su influencia en el desarrollo de obesidad

En la actualidad se han asociado desequilibrios en la composición del microbiota intestinal con el desarrollo de IR y aumento del peso corporal (106). También se ha comprobado el efecto regulador sobre el crecimiento del tejido adiposo, como en el experimento realizado con leche fermentada con *Lactobacillus gasseri* y su efecto reductor en el tejido adiposo mesentérico y en los niveles de leptina en suero (107).

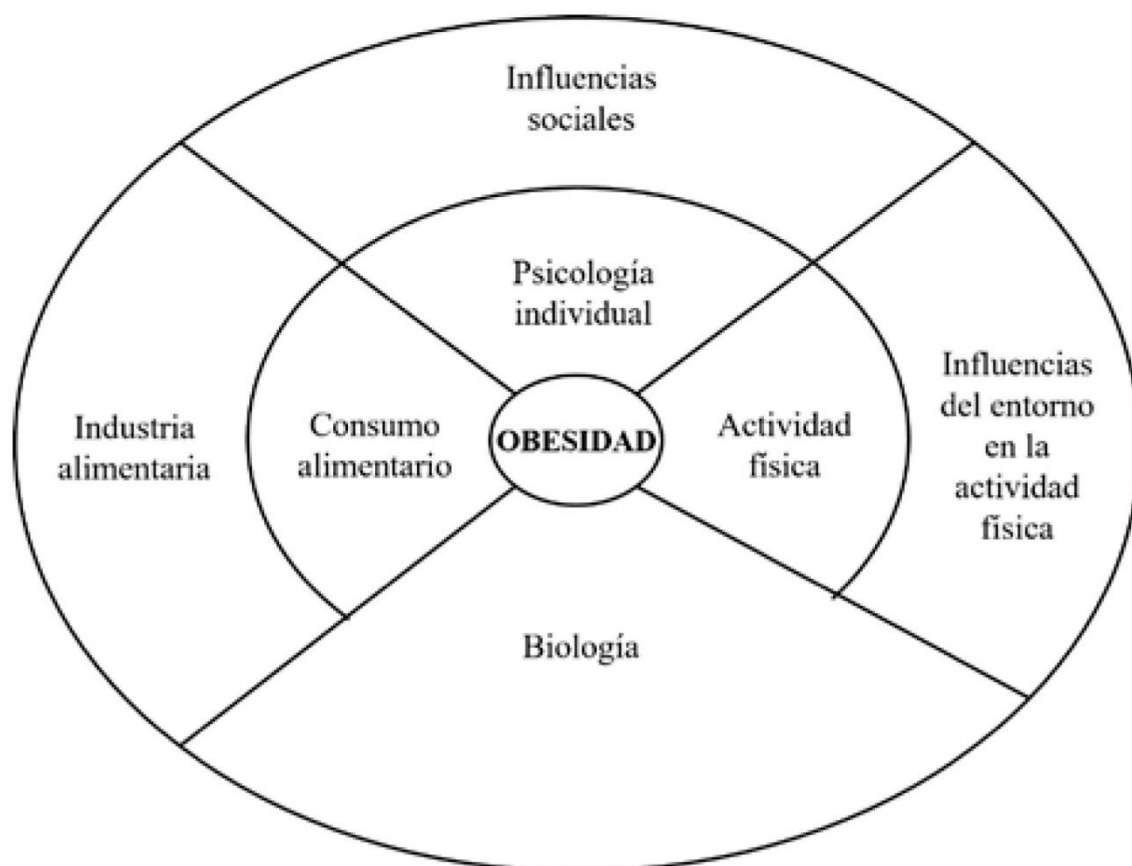
Cambios en el patrón de alimentación y de actividad física

En el mundo occidental se ha producido un incremento en el consumo de alimentos de origen animal, así como de bebidas carbonatadas de elevado contenido calórico, destacando la sobrealimentación de los niños y jóvenes. Otros factores a tener en cuenta serían la preferencia por comidas precocinadas y bebidas ricas en carbohidratos, así como el hábito o necesidad de comer fuera de casa (108).

La actividad física diaria es el factor preponderante en el mantenimiento del peso corporal, y, por consiguiente, fundamental para la pérdida ponderal. El estudio ENKID señalan que solo el 32,2% de los chicos y un 17,8% de las chicas entre los 6 y los 9 años de edad hacen deporte más de 2 días a la semana en su tiempo libre. Respecto de la prevalencia de sedentarismo en España, las comunidades de Andalucía, con un 64%, y el archipiélago canario, con un 68%, los territorios con mayores tasas de ocio sedentario entre su población infantil y adolescente (109) (110).

En el gráfico 3-8 se esquematiza la influencia de distintos aspectos sobre el desarrollo de la obesidad.

Gráfico 3-8 Aspectos fundamentales en el desarrollo de la obesidad



(111)

Tejido adiposo. El adipocito

El adipocito es la principal célula del tejido adiposo y está especializada en almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos en sus cuerpos lipídicos, y liberarlos en situaciones de necesidad energética. Además, el adipocito desempeña un rol activo tanto en el equilibrio energético como en numerosos procesos fisiológicos y metabólicos (112).

En el proceso de hipertrofia del adipocito subyacente en la obesidad, hay una disminución de la sensibilidad a la insulina, hipoxia, aumento de los parámetros de estrés intracelular, aumento de la autofagia y la apoptosis, así como inflamación de los tejidos. Las células inmunes del tejido adiposo también tienen capacidad de secretar citoquinas de perfil proinflamatorio emitidas por macrófagos M1 o “clásicamente activados” del tejido adiposo(113).

Así mismo, se relaciona el acumulo de obesidad a nivel central como el mejor predictor de las enfermedades cardio-metabólicas asociadas a la obesidad (114).

Además de estos conocimientos, la gran revolución en el estudio de la obesidad se produce con el descubrimiento de la leptina y de los genes que regulan su producción

desde el adipocito. La leptina ejerce su influencia sobre el organismo, modulando la ingesta (efecto anorexígeno) y activando sistemas efectores catabólicos, favoreciendo así el proceso de lipólisis del tejido adiposo; también actúa sobre el sistema nervioso simpático estimulando la liberación de tirotrópina (115) (116) (117) (118).

Péptidos intestinales

Los péptidos intestinales poseen igualmente una acción moduladora respecto de la ingestión de alimentos. Así, péptidos como la colecistocinina, el péptido liberador de gastrina y la bombesina disminuyen la ingesta de alimentos. La ghrelina, descubierta por Jajima (119), constituye el primer péptido de efecto orexígeno descrito. Actúa a nivel del hipotálamo y se ha comprobado la elevación de los niveles plasmáticos de ghrelina en períodos de ayuno y su posterior normalización al ingerir alimentos (120).

Otro péptido gastrointestinal involucrado en la patogenia de la obesidad central y en el proceso de saciedad es el polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP). Estudios a partir de ratones deficientes en su receptor desarrollaron un fenotipo resistente a la obesidad inducida por la dieta.(121).

La secreción del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) por las células L del intestino a nivel de íleon y colon, tiene lugar tras la ingestión de hidratos de carbono y ácidos grasos y en proporción con el contenido calórico. Un estudio demostró que la administración subcutánea de GLP-1 generó una pérdida de peso de 0,5kg (122).

El péptido YY (PYY) o tirosina-tirosina, perteneciente a la familia del polipéptido pancreático (PP), es sintetizado por las células L de colon y recto, aunque también está presente en estómago y páncreas. Su secreción está mediada por la ingesta calórica, y aumenta la absorción de nutrientes mediante el retrasado del vaciamiento gástrico y tránsito intestinal siendo los lípidos los responsables mayores de su secreción (123).

Expansión del tejido adiposo

Las personas con obesidad responden al balance energético positivo con la hipertrofia de sus adipocitos, desarrollando inflamación del tejido adiposo y contribuyendo al daño de órganos secundarios (114).

Clasificación de la obesidad

Existen varias clasificaciones de la obesidad:

1. **Etiológica:**
 - a. Obesidad esencial, primaria, idiopática o exógena: Es el tipo más frecuente de obesidad. Su etiopatogenia es desconocida.
 - b. Obesidad secundaria: Se asocia a alguna enfermedad, bien sea una alteración hormonal (síndrome de Cushing, hipotiroidismo, alteraciones hipotalámicas) o bien obesidades asociadas a enfermedades genéticas (síndrome de Prader Willis, de Carpenter, etc.). Algunos fármacos

pueden desencadenar o agravar la obesidad, como por ejemplo los antidepresivos, esteroides, insulina, anticonceptivos orales, etc.

2. **Según la distribución de la grasa:**

- a. Androide: La grasa se acumula en el tronco y el abdomen. Tipo manzana.
- b. Ginecoide: La grasa se acumula en la región femoro-glútea. Tipo pera.

3. **Según el índice de masa corporal (I.M.C.):**

Es la clasificación de la obesidad más utilizada en todo el mundo. El IMC es el parámetro recomendado para clasificar la obesidad y para estimar el riesgo de comorbilidad comparado con población sana, así como para valorar la efectividad de la pérdida de peso tras una determinada intervención terapéutica. El IMC tiene alguna limitación como estimador de grasa corporal. Así, en individuos con mucha masa muscular el peso es mayor y podrían clasificarse como obesos cuando en realidad no presentan un aumento de grasa; lo mismo ocurriría en individuos de talla muy baja o pacientes con edemas (tabla 3-2).

Tabla 3-2 Clasificación de la obesidad según el IMC y la OMS

DENOMINACION	IMC
INSUFICIENCIA PONDERAL	<18.5
INTERVALO NORMAL	18.5-24.9
SOBREPESO	25-29.9
OBESIDAD GRADO I	30.0-34.9
OBESIDAD GRADO II	35.0-39.9
OBESIDAD GRADO III	>40.0

(124)

La clasificación de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) introduce ligeras matizaciones a la clasificación de la OMS para diferenciar estrategias de tratamientos como se aprecia en la tabla 3-3 (125).

Tabla 3-3 Clasificación de la obesidad en grados según IMC y criterios de la SEEDO

DENOMINACION	IMC
INSUFICIENCIA PONDERAL	<18.5
INTERVALO NORMAL	18.5-24.9
SOBREPESO GRADO 1	25-26.9
SOBREPESO GRADO 2 (PREOBESIDAD)	27-29.9
OBESIDAD GRADO 1	30-34.9
OBESIDAD GRADO 2	35-39.9
OBESIDAD GRADO 3 (MÓRBIDA)	40-49.9
OBESIDAD GRADO 4 (EXTREMA)	≥ 50

4. Según la circunferencia de la cintura:

Se considera un factor de riesgo independiente de algunas comorbilidades y es útil en pacientes con sobrepeso u obesidad con IMC < 35 kg/m², ya que por encima de este tiene poco valor predictivo. Un valor elevado de la circunferencia de la cintura, en hombres > 102 cm. y en mujeres > 88 cm, se asocia con un riesgo mayor de desarrollar DM2, dislipemia, hipertensión y ECV.

3.2.2 EPIDEMIOLOGIA

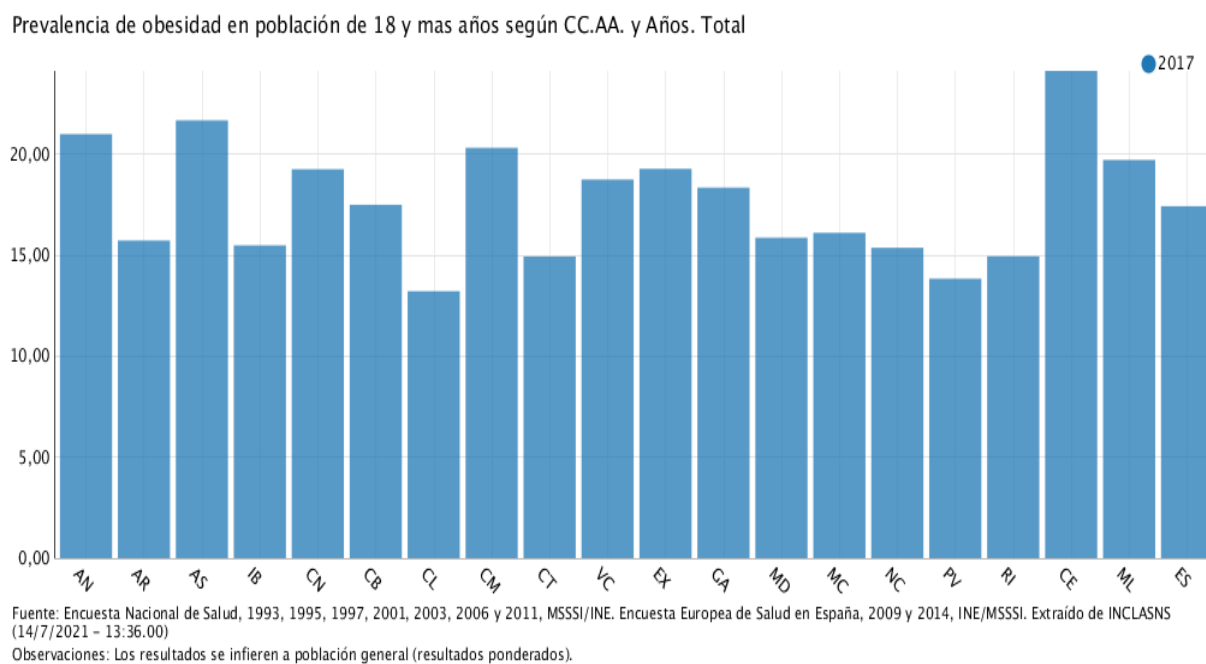
Según la OMS desde 1975, la obesidad se ha triplicado en todo el mundo y el impacto es mucho mayor en la edad infanto-juvenil donde las cifras no cesan de crecer de manera alarmante. Si se mantienen las tendencias actuales, la previsión es llegar a los 70 millones de menores con sobrepeso u obesidad en 2025. La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal.(124)

Epidemiología en España

Según un informe elaborado por UNICEF, España tiene una de las tasas de obesidad más elevadas a nivel mundial, la mitad de la población adulta padece sobrepeso y, de ellos, un 25% sufre de obesidad. Así mismo un 35% de niños tienen exceso de peso de los cuales un 20,7% sufren sobrepeso y un 14,2%, obesidad. (126).

Se estima que la obesidad restará 2,6 años de vida a los españoles en 2050 y también se ha calculado que la obesidad cuesta a cada español 265 euros adicionales de impuestos al año. En el gráfico 3-9 se recoge la prevalencia de obesidad por comunidades autónomas (CCAA) en mayores de 18 años.

Gráfico 3-9 Prevalencia de obesidad según CCAA en España



En septiembre de 2020 se publicó en el Observatorio de la Nutrición y estudio de la obesidad del Ministerio de Consumo de España, el estudio ALADINO 19 cuyos resultados indican que hay un 40,6% de exceso de peso infantil, de los cuales, el 23,3% está en niveles de sobrepeso y el 17,3% sufre obesidad. Las familias con menos ingresos sin estudios superiores ni trabajo remunerado son los más vulnerable al exceso de peso, ya que tienen peores hábitos alimentarios, toman menos fruta diaria y consumen golosinas con más frecuencia. También es importante y llamativo que el 89% de los padres no perciben esta situación como un problema de salud, sólo el 19,1% de padres perciben una situación problemática si el niño sufre obesidad severa. El informe detalla que más de un 76% de escolares debe mejorar su dieta ya que solo el 20,1% de los escolares consume fruta habitualmente en el desayuno, mientras que los alimentos que deberían ser ocasionales tales como galletas, pasteles, bollería, batidos, néctares y golosinas se consumen cuatro o más veces por semana. Con respecto a la actividad física, ALADINO 2019 pone de relieve el notable aumento del ocio sedentario en niños que dedican más de tres horas diarias a consumo de televisión o consolas, con empeoramiento de la necesaria actividad física respecto a ediciones anteriores del informe 2011 y 2015(127).

3.2.3 RIESGO CARDIOVASCULAR Y OBESIDAD

Numerosos estudios epidemiológicos a largo plazo han demostrado que la obesidad está fuertemente asociada con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, mortalidad por todas las causas y mortalidad por cáncer y que es FR independiente para el desarrollo de ECV definida como enfermedad arterial coronaria (EAC), infarto de miocardio (IM), ángor pectoris, insuficiencia cardíaca (IC), accidente cerebrovascular (ACV), hipertensión (HTA) y fibrilación auricular (128) (129).

3.2.4 ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LA OBESIDAD

El tratamiento del sobrepeso y de la obesidad constituye hoy en día un reto, no solo para las autoridades sanitarias sino para toda la sociedad en conjunto. Afrontar el desafío que supone la atención sanitaria de las personas con sobrepeso u obesidad, no parece tarea fácil para ningún país ni institución. La obesidad y sus comorbilidades son trastornos crónicos que han alcanzado dimensiones epidémicas y cuyo tratamiento básico exige, además de recursos económicos, una inversión considerable de tiempo.

Para una correcta atención médica de estos pacientes y su entorno familiar, es preciso disponer del tiempo suficiente para escuchar y realizar anamnesis detallada, conocer sus patrones de conducta relacionados con la alimentación y la actividad física, informar acerca de la necesidad de efectuar cambios permanentes en el estilo de vida, motivar para que acepten llevar a cabo dichos cambios y los ejecuten, practicar terapia conductual para ayudar a conseguir la corrección de la ingestión excesiva de energía alimentaria y la eliminación del sedentarismo y proporcionar apoyo y educación para la salud.

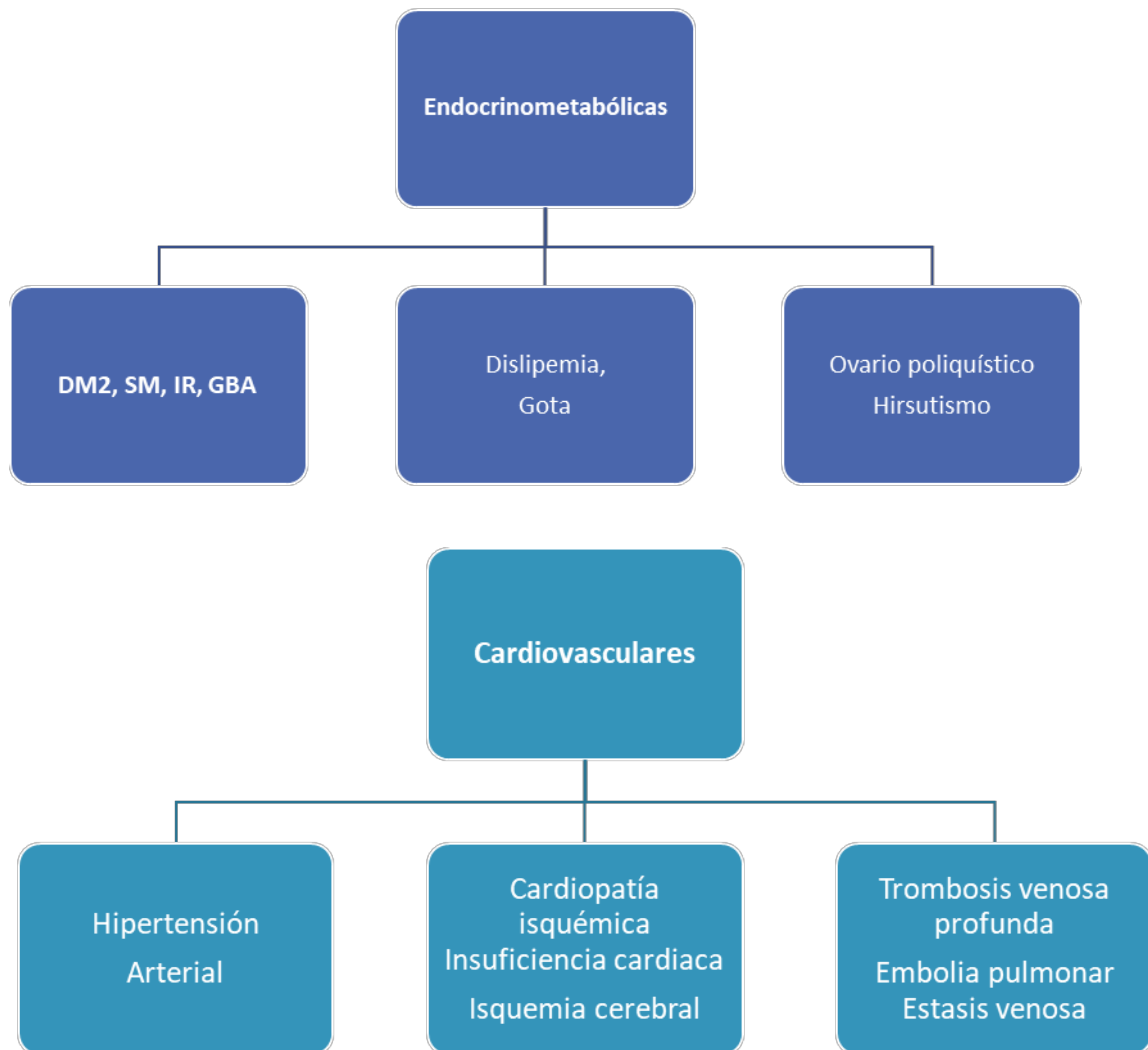
Son precisos cambios permanentes en el estilo de vida mediante la reducción de la energía ingerida y la eliminación del sedentarismo. El adelgazamiento intencionado se puede alcanzar a través de distintas intervenciones y estrategias efectivas, incluyendo la reducción de la energía alimentaria, el ejercicio físico y técnicas de terapia conductual, así como combinaciones de éstas; además, en ocasiones puede ser necesario asociar tratamiento farmacológico o recurrir al tratamiento quirúrgico en pacientes seleccionados(130). Es preciso seguir trabajando en desarrollar planes de acción verdaderamente eficaces en la prevención y el tratamiento de la obesidad (131).

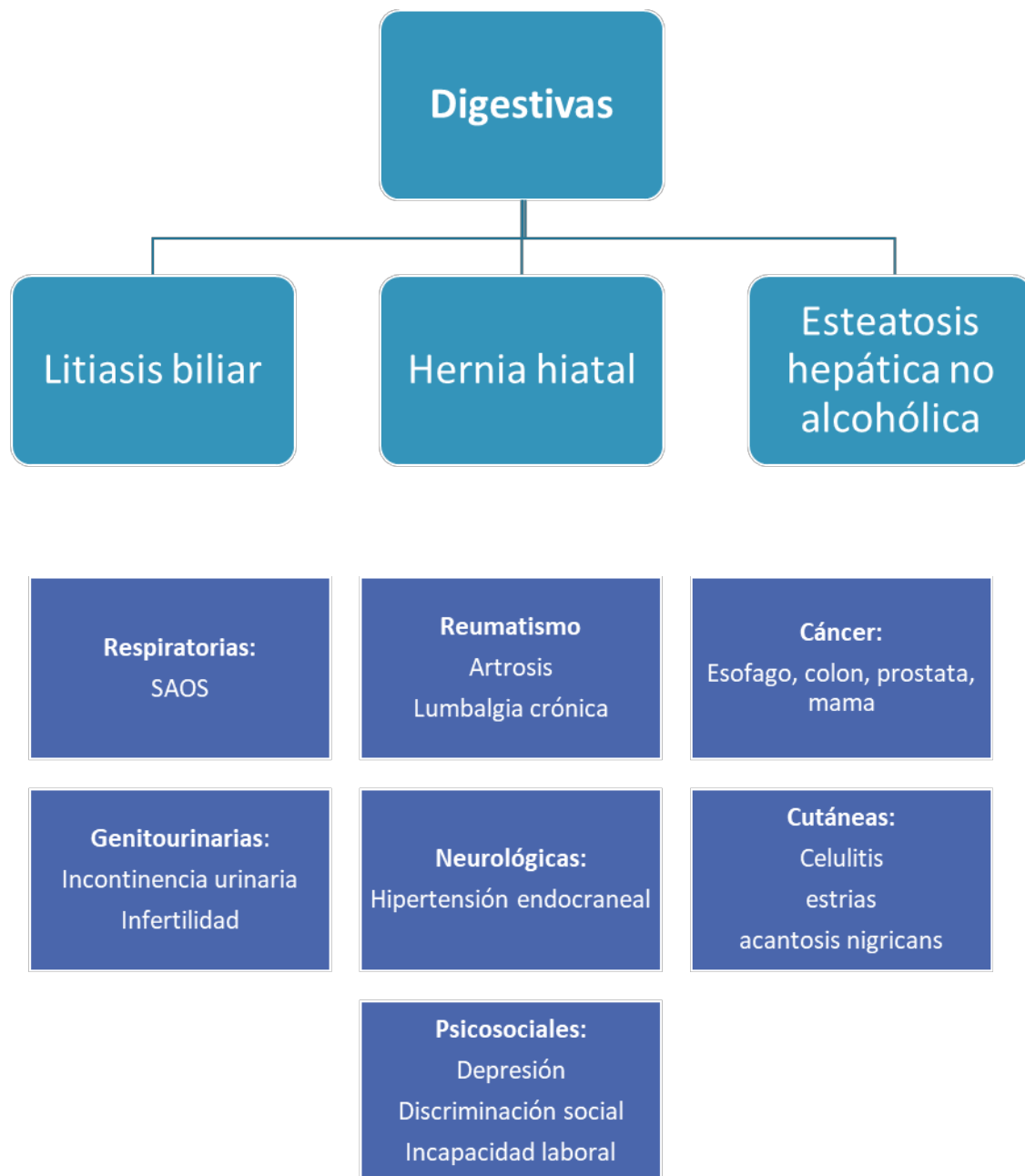
El objetivo general del tratamiento médico es la reducción razonable de peso corporal, es decir, aproximadamente el 10% del peso, y el mantenimiento del mismo a largo plazo o su progresiva reducción; la prevención de la ganancia de peso será el mínimo objetivo a alcanzar (125).

La reducción de peso suele declinar después de los 6 meses, entrando en una fase de meseta, momento en el que, se debe hacer un ajuste de la alimentación y prescribir un mayor grado de actividad física. Facilitar revisiones de seguimiento del paciente con el equipo de Salud que le atiende habitualmente puede ayudar a conseguir una reducción de peso más eficaz.

La guía de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos / Colegio Americano de Endocrinología (AAACE/ACE) propone que todos los adultos deben tener una medición del IMC, considerando la presencia de un IMC ≥ 25 kg/m² como indicador de sobrepeso. Se debe recoger la medición de perímetro abdominal como factor de riesgo independiente y constatar la presencia de complicaciones relacionadas y la severidad de las mismas (Gráfico 3-10).

Gráfico 3-10 Principales complicaciones asociadas con la obesidad



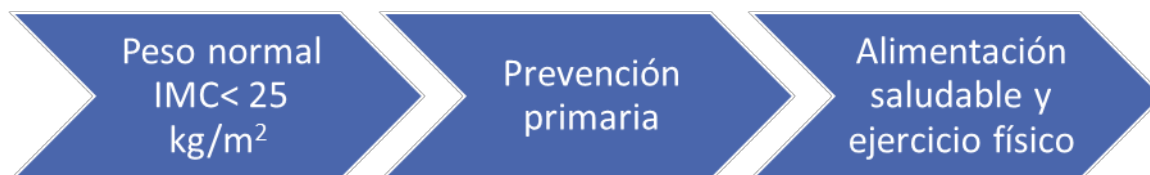


En base a estos parámetros se establecen unos niveles de diagnóstico y mejor actitud terapéutica:

5. **Peso normal (no obesidad):**

Personas con un IMC < 25 kg/m² (IMC < 23 kg/m² en algunas etnias) y un PA por debajo del punto de corte étnicos regionales. Corresponde un nivel de prevención primaria y la terapia sugerida deberá estar basada en el juicio clínico y comprender la implementación de un plan de alimentación saludable y la realización de actividad física (gráfico 3-11).

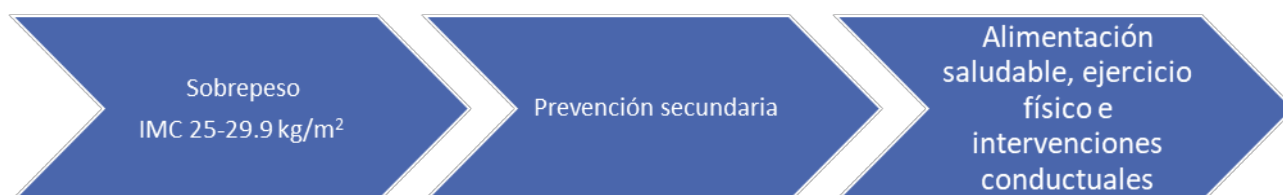
Gráfico 3-11 Esquema de tratamiento peso normal



6. Sobrepeso:

Personas con un IMC 25 a 29,9 kg/m² (IMC 23 a 24 kg/m² en algunas etnias): Corresponde un nivel de prevención secundaria y la terapia sugerida además de un plan de alimentación saludable y actividad física incluye las intervenciones conductuales (gráfico 3-12).

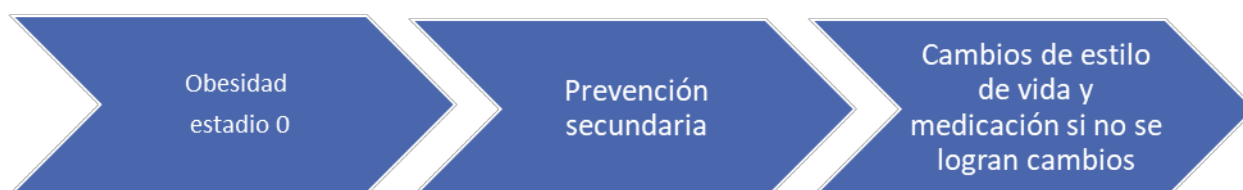
Gráfico 3-12 Esquema de tratamiento Sobrepeso



7. Obesidad estadio 0:

Personas con un IMC ≥ 30 kg/m² y ausencia de complicaciones: Corresponde a un nivel de prevención secundaria. La terapia sugerida para este tipo de pacientes comprende la implementación de cambios en el estilo de vida (plan de alimentación saludable bajo en calorías, intervenciones conductuales). El empleo de medicación para perder peso debe considerarse en estos pacientes si la terapia de cambio en el estilo de vida falla (gráfico 3-13).

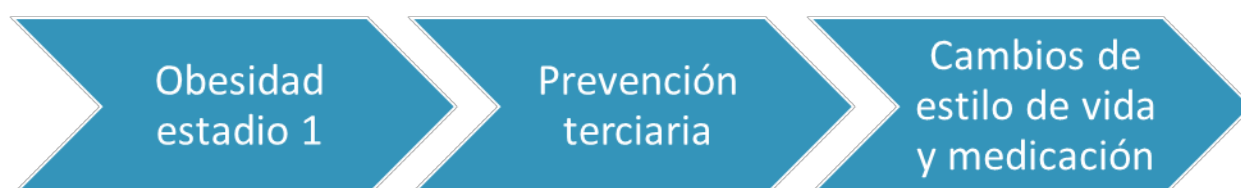
Gráfico 3-13 Esquema de tratamiento Obesidad 0



Obesidad estadio 1:

Personas con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($IMC \geq 23 \text{ kg}$ en algunas etnias) y ≥ 1 complicaciones leves a moderadas. Corresponde a un nivel de prevención terciaria. La terapia sugerida para este tipo de pacientes comprende también como en el grupo anterior la implementación de cambios en el estilo de vida. El empleo de medicación para perder peso debe considerarse si la terapia de cambio en el estilo de vida falla o puede ser emplearse al mismo tiempo (gráfico 3-14).

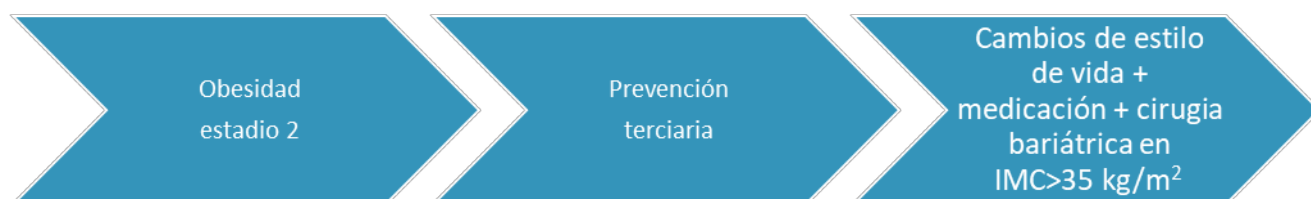
Gráfico 3-14 Esquema de tratamiento Obesidad 1



Obesidad estadio 2:

Personas con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($IMC \geq 23 \text{ kg}$ en algunas etnias) y con al menos una complicación severa. Corresponde a un nivel de prevención terciaria. La terapia sugerida para este tipo de pacientes comprende la implementación de cambios en el estilo de vida concurrentemente con el empleo de medicación para perder peso. La cirugía bariátrica debe considerarse en aquellos pacientes con $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ (gráfico 3-15) (132).

Gráfico 3-15 Esquema de tratamiento Obesidad 2

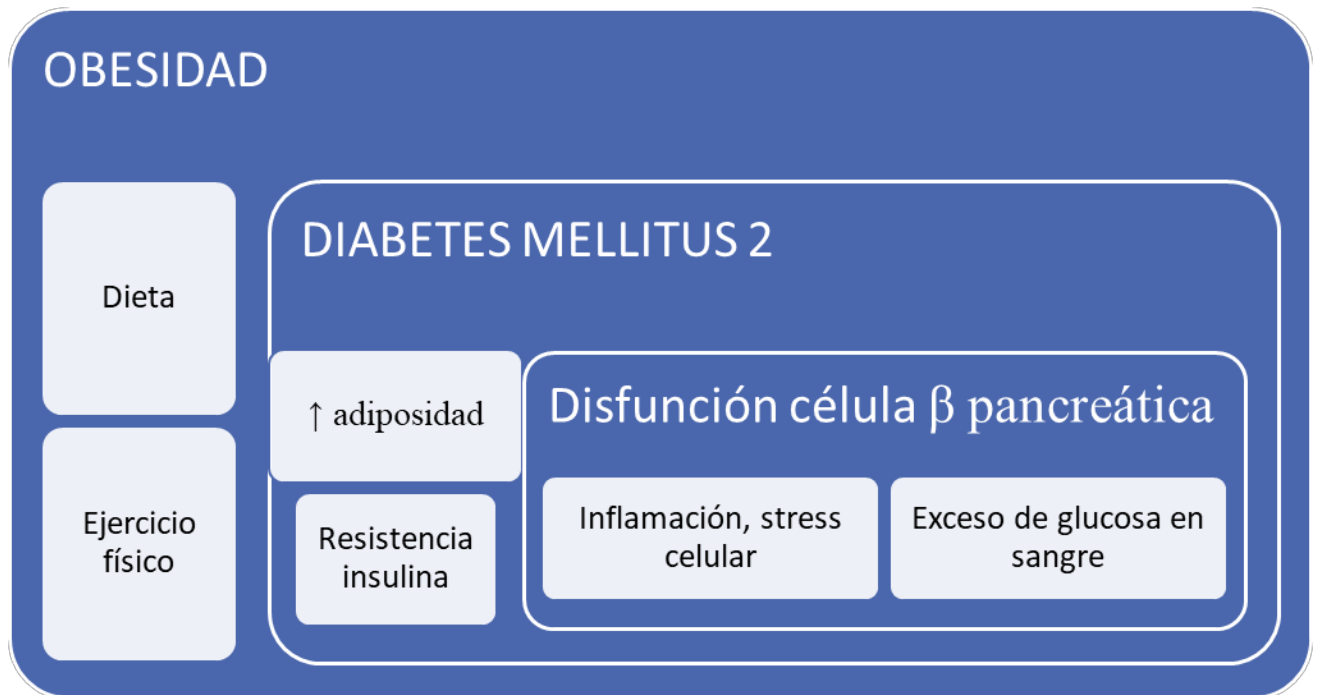


3.2.5 VINCULO ENTRE DIABETES -OBESIDAD

La relación obesidad-diabetes se puede explicar de la siguiente manera. En la obesidad visceral o central se produce IR que incrementa la liberación de insulina por las células β del páncreas y en sus inicios mantiene la concentración de glucosa en sangre dentro de límites normales, pero a expensas de una hiperinsulinemia compensadora, que a largo plazo provoca una disfunción de las células pancreáticas y

la aparición de DM2 a la que también contribuye la inflamación crónica que acompaña a la secreción excesiva de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6) por los adipocitos omentales. Para poder evaluar estos sucesos a lo largo del tiempo y establecer estrategias de mejora se dispone de dos variables de fácil determinación en atención primaria de salud como son la microalbuminuria y la proteína C reactiva, que constituyen marcadores útiles de este estado inflamatorio y de la disfunción endotelial y herramientas útiles de planificación terapéutica (tabla 3-4) (133).

Tabla 3-4 Relación obesidad-DM2



4 JUSTIFICACION

Nos enfrentamos en pleno siglo XXI a dos graves y crecientes problemas de salud la DM2 y la obesidad, íntimamente ligadas entre sí y asociadas a comorbilidades tan importantes como la ECV, la IRC y el SAOS, que a su vez generan unos elevados costes a los Sistemas de Salud por su prevalencia y cronicidad. Es vital disponer de recursos adecuados que sean adecuadamente utilizados ya que los problemas de salud pueden ser infinitos, pero los recursos son finitos.

En esta investigación se ha pretendido conocer como se ha desarrollado, en condiciones de práctica clínica habitual en la principal Área de Salud de la Región de Murcia, la prescripción de ar-GLP1 y estudiar su efecto sobre la disminución del peso corporal, el control glucémico, y FRCV. También conocer los costes derivados de este tratamiento y el perfil de paciente que ha recibido estos fármacos con la finalidad última de confirmar o desarrollar estrategias de seguimiento que garanticen la adhesión, cumplimentación y consecución de objetivos fijados tanto antropométricos como analíticos.

5 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Según lo expuesto, los fármacos ar-GLP1 como tratamiento de la DM2 en pacientes con obesidad producen, además de un óptimo control glucémico y descenso de HbA1c, una reducción del peso corporal y efectos beneficiosos sobre FRCV, tanto en ensayos clínicos como en estudio de práctica clínica habitual. Sería esperable poder verificar estos resultados en nuestra población en vida real. Es posible que existan diferencias en la efectividad de los distintos fármacos ar-GLP1, así como entre hombres y mujeres y diferentes grupos de edad. Estas diferencias, si las hubiera, describirán el perfil de paciente que ha recibido tratamiento con fármacos ar-GLP1 en condiciones de práctica clínica habitual en el Área I de Salud Murcia Oeste de la Región de Murcia.

También es de importancia comprobar, en condiciones de práctica clínica habitual, el efecto de la duración del tratamiento con fármacos ar-GLP1 sobre el peso corporal, la glucemia plasmática y la HbA1c en pacientes con DM2 y obesidad.

6 OBJETIVOS

1. Analizar las diferencias en la respuesta clínica de los pacientes de Área I de Salud Murcia Oeste de la Región de Murcia con DM2 y obesidad, tratados con fármacos ar-GLP1 en la práctica clínica habitual, así como identificar factores de predicción de eficacia.
2. Evaluar en vida real, las diferencias en los cambios del peso corporal, del IMC y PA, de pacientes DM2 tratados con fármacos ar-GLP1.
3. Analizar las diferencias del efecto del tratamiento con fármacos ar-GLP1 sobre el control glucémico y los FRCV en los pacientes DM2.
4. Evaluar la eficacia del tratamiento con ar-GLP1 determinada en los pacientes que alcanzan un descenso de al menos 5% de peso corporal y cifras < 7% de HbA1c.
5. Conocer las características de los pacientes al inicio del tratamiento con fármacos ar-GLP1, analizar las diferencias de estas características con otros estudios y establecer un perfil de los mismos.
6. Analizar los efectos sobre el perfil lipídico, hepático y la función renal del tratamiento con fármacos ar-GLP1.
7. Determinar si los efectos secundarios asociados al tratamiento con ar-GLP1 tienen relación con la adherencia al tratamiento.
8. Establecer la relación existente entre la duración del tratamiento y el mantenimiento de la eficacia del tratamiento con fármacos ar-GLP1.
9. Conocer el gasto farmacéutico generado por la prescripción de ar-GLP1 en los años 2017, 2018 y 2019 y total en el Área I Murcia Oeste Región de Murcia

7 DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 TIPO DE PROYECTO

Se trata de un estudio **observacional poblacional retrospectivo con fármacos**.

POBLACION DIANA:

PACIENTES:

Hombres y mujeres mayores de 18 años del área I de Salud de la Región de Murcia.

Criterios de inclusión:

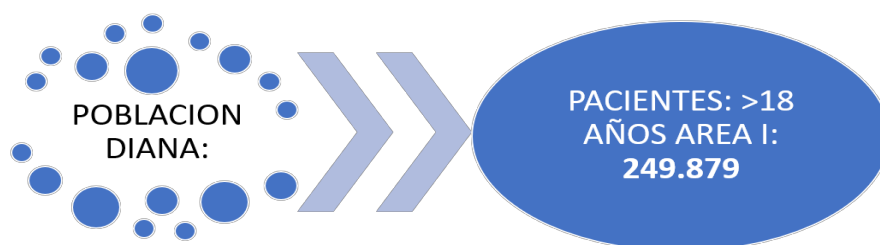
- Estar diagnosticado de DM2.
- Estar o haber estado en tratamiento con fármacos ar-GLP1 hasta fecha marzo de 2020 fin de estudio por inicio de pandemia COVID-19.

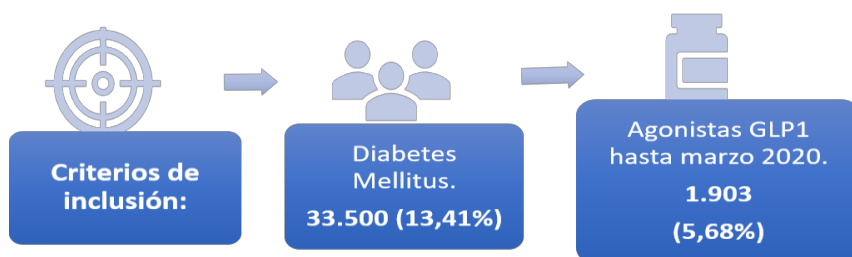
Criterios de exclusión:

- Padecer enfermedad infecciosa.
- Padecer neoplasia activa.
- Embarazo.

El número de personas mayores de 18 años en el Área I Murcia Oeste era de 249.879, de los cuales, 33.500 tenían diagnóstico en su historia clínica de DM2 y se encontraron 1.903 personas que constaban en el registro de la Dirección General de Farmacia del Servicio Murciano de Salud que se les había prescrito tratamiento con ar-GLP1 hasta fecha de marzo de 2020 como se esquematiza en la ilustración 7-1.

Ilustración 7-1 Población de estudio



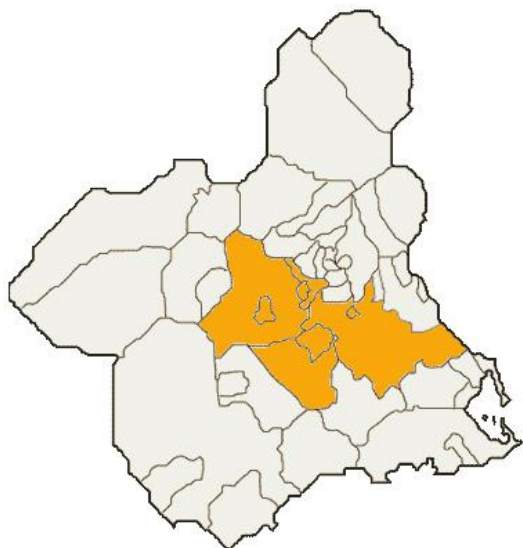


7.2 MATERIAL Y MÉTODOS

Se solicitó a la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Murciano de Salud el suministro de una base de datos en formato Excell generada con los criterios de pacientes del Área I de Salud de la Región de Murcia a los cuales se le hubiera dispensado tratamiento con fármacos ar-GLP1 hasta la fecha marzo de 2020 fin de estudio por inicio de pandemia COVID-19. La información está basada en recetas abonadas a la Hermandad Farmacéutica de Murcia, lo que indica que el paciente ha retirado el fármaco de una farmacia en la Región de Murcia. El propósito es garantizar al máximo que el fármaco es realmente consumido por el paciente. Esta base de datos contenía el número de historia clínica en el programa Ágora Plus, en el cual está recogida la historia clínica global informatizada del paciente con registros centralizados y actualizados de datos clínicos del paciente. También se obtuvieron datos como el sexo, fecha de nacimiento y tipo de fármaco. Así mismo se suministró otro fichero Excell con datos económicos y de gasto anual de los años 2017,2018 y 2019 diferenciados por sexo, tipo de fármaco y Áreas de Salud de la Región de Murcia.

El fichero de la base de datos contenía un total de 1903 registros que correspondían a 1903 pacientes del área I de Salud Murcia Oeste de la Región de Murcia cuyo hospital de referencia es el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, fundado en 1975, que presta servicio a la zona oeste de Murcia y a los municipios colindantes. Con una población asignada de aproximadamente 250.000 habitantes pertenecientes a los municipios de Alcantarilla, Sangonera la Verde, Sangonera la Seca, Alhama de Murcia, Mula, La Alberca, Algezares, Murcia-Barrio del Carmen, Campo de Cartagena, Espinardo, Nonduermas, Murcia-San Andrés, La Ñora y El Palmar (Ilustración 7-2) (3).

Ilustración 7-2 Mapa Del Área I de Salud Murcia Oeste de la Región de Murcia



RECOLECCION Y SELECCIÓN DE VARIABLES

Se procedió a la selección de variables de estudio que se recogieron en un modelo de cuestionario de desarrollo propio:

- ✚ Se realizaron 2 recogidas de datos por cada paciente de las historias clínicas informatizadas de Agora Plus tras obtener permiso para acceder y garantizar el cumplimiento de la Ley de Protección de Datos. Para garantizar la validez se establecieron unos criterios respecto a la recogida de datos analíticos y antropométricos ajustados a las fechas de revisión, aceptándose el dato si estaba recogido ± 6 meses de la fecha de revisión y todos los datos fueron recogidos por el mismo observador para aumentar la fiabilidad y minimizar sesgos (tabla 7-1).

Tabla 7-1 Esquema de criterios de recogida de datos

REVISIÓN 1

REVISIÓN 2



Fecha inicio del tratamiento con ar-GLP1

Fecha fin de tratamiento si ha concluido el tratamiento.

Se admiten datos de analítica ± 6 meses de la fecha de inicio del tratamiento.

Fecha máxima 01/03/2020 si hay continuidad del tratamiento para evitar sesgo pandemia COVID-19

Se admiten datos antropométricos y procesos ± 6 meses de la fecha de inicio del tratamiento.

Se admiten datos antropométricos y de analítica ± 6 meses de la fecha de finalización de tratamiento o estudio

CUESTIONARIO ELECTRÓNICO DE RECOGIDA DE DATOS

Las variables de estudio y la definición de sus caracteres están detalladas a continuación en la tabla 7-2.

Tabla 7-2 Definición y características de variables de estudio

VARIABLE	1 VISITA	2 VISITA
SEXO (dicotómica: Hombre, Mujer)		
FECHA DE NACIMIENTO (dd/mm/ññññ)		
AGONISTA GLP1 (literal: albiglutida, exenatida, liraglutida...)		
FECHA INICIO (dd/mm/ññññ)		
FECHA FIN (dd/mm/ññññ)		
EFECTO ADVERSO (SI/ NO)		
TIPO EFECTO ADVERSO (literal: gastrointestinal, reacción local, urticaria.)		
FECHA DIAGNÓSTICO DIABETES MELLITUS (dd/mm/ññññ)		
PESO (numérico continuo en kilogramos (Kg.) con "coma" el decimal)		
TALLA (numérico continuo en metros con "coma" el decimal)		
INDICE MASA CORPORAL (numérico con "coma" dos decimales)		
PERIMETRO ABDOMINAL (numérico continuo en centímetros)		
TENSIÓN ARTERIAL SISTOLICA (numérico continuo en milímetros de mercurio(mmHg.), tres dígitos)		
TENSIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (numérico continuo en		

milímetros de mercurio(mmHg.), tres dígitos)		
TABAQUISMO (SI / NO / DESCONOCIDO)		
DIAGNOSTICO FIBRILACIÓN AURICULAR (SI / NO / DESCONOCIDO)		
DIAGNOSTICO ESTEATOSIS HEPÁTICA (SI / NO / DESCONOCIDO)		
GLUCEMIA (numérico en miligramos por decilitro (mg/dL))		
HEMOGLOBINA GLICOSILADA(HbA1c) (numérico en tanto por ciento%)		
COLESTEROL TOTAL (numérico en miligramos por decilitro (mg/dL))		
HDL- COLESTEROL (numérico en miligramos por decilitro (mg/dL))		
LDL-COLESTEROL (numérico en miligramos por decilitro (mg/dL))		
Aspartato aminotransferasa (GOT) (numérico en Unidades por litro U/L)		
Alanina aminotransferasa (GPT) (numérico en Unidades por litro U/L)		
Gamma glutamil transpeptidasa (GGT) (numérico en Unidades por litro U/L)		
CREATININA (numérico en miligramos por decilitro (mg/dL))		
FILTRADO GLOMERULAR (numérico según Modification of diet in Renal Disease (MDRD)		
TRIGLICERIDOS (numérico en miligramos por decilitro (mg/dL))		
CIRUGIA BARIATRICA (SI Y FECHA / NO /RECHAZADA / PROGRAMADA)		
OBSERVACIONES: DESPLEGABLE LITERAL MULTIPLE: NO DIABETICO / Glucemia Basal alterada (GBA)/ Síndrome de Apnea del Sueños (SAOS) / Cardiopatía Isquémica (CI)/ Insuficiencia Cardíaca (IC)		

El criterio diagnóstico de DM2 se configuró como descriptor en la Historia clínica **código T90** de la Clasificación CIAP usada en programa OMI para la codificación diagnóstica. La explotación en programa OMI del número de pacientes mayores de 18 años con cada uno de estos diagnósticos/episodios CIAP detallando el descriptor, en el Área 1 durante el año 2020:

Diagnóstico activo CIAP: T90 (todos los descriptores de Diabetes) Número de pacientes: **33.504**.

Con respecto a la consideración de Esteatosis Hepática se decidió validar la misma si el diagnóstico estaba presente en la historia clínica, si había diagnóstico por ecografía o por criterios analíticos de elevación de transaminasas (GOT; GPT; GGT)

Se desarrolló un cuestionario de recogida de datos electrónico en base Access para la introducción de los valores de cada variable como se representa en la ilustración 7-3.

Ilustración 7-3 Modelo del cuestionario electrónico de recogida de datos en base Access

PACIENTE_COMPLETO	
CARM25€	
Área de salud: 1	Sexo: M
Fecha nacimiento: 21/07/1965	Meses tratamiento: 7
Talla: 160	Fecha diagnóstico diabetes: 28/09/2016
Fecha de 1ª visita: 04/03/2020	Cirugía bariátrica: No
Fecha de 2ª visita: 28/10/2020	Fecha:
Fármaco: SEMAGLUTIDA	Tabaquismo: Sí
Fármaco: SEMAGLUTIDA	Tabaquismo: Sí
Dosis: 0,5	Esteatosis hepática: Sí
Dosis:	Esteatosis hepática: Sí
Glucemia: 93	Glucemia: 69
Fecha de inicio: 04/03/2020	Fecha de inicio: 04/03/2020
Hemoglobina glicosilada: 6,7	Hemoglobina glicosilada: 5,7
Fecha de fin:	Fecha de fin:
Colesterol total: 127	Colesterol total: 115
Efecto adverso:	Efecto adverso:
HDL Colesterol: 47	HDL Colesterol: 47
Peso: 138,0	Peso: 123,0
LDL Colesterol: 54	LDL Colesterol: 48
IMC: 53,90625	IMC: 48,04688
Aspartato Aminotransferasa: 16	Aspartato Aminotransferasa: 22
Alanina Aminotransferasa: 16	Alanina Aminotransferasa: 14
Perímetro abdominal:	Perímetro abdominal:
T.A. sistólica: 123	T.A. sistólica:
Gamma G. Transpeptidasa: 36	Gamma G. Transpeptidasa: 25
T.A. diastólica: 59	T.A. diastólica:
Creatinina: 1,01	Creatinina: 1,27
Fibrilación auricular: No	Fibrilación auricular: No
Filtrado glomerular: 81,82	Filtrado glomerular: 63,18
Triglicéridos: 128	Triglicéridos: 100
Observaciones: SAOS	

7.3 ESTUDIO REALIZADO

Una vez finalizado el trabajo de campo con la recogida de datos de los 1903 pacientes y su introducción en cuestionario informatizado para su tratamiento, debidamente anonimizado en cumplimiento de la Ley de Protección de Datos, se procedió a su depuración donde se excluyeron pacientes fallecidos, y sin ningún registro en la historia clínica.

Se procedió en una primera fase a realizar un estudio descriptivo de las principales variables y se separó a los pacientes en un grupo de diabéticos y otro de no diabéticos y Glucemia Basal Alterad (GBA), ya que se encontraron pacientes de estas últimas características en la base de datos suministrada y no corresponden a la misma entidad clínica y no formaban parte del objetivo principal del estudio se decidió recoger los datos disponibles en este grupo de pacientes.

Dicho estudio tuvo el apoyo estadístico de la Sección de Apoyo Estadístico (SAE), Área Científica y de Investigación (ACTI), Universidad de Murcia (www.um.es/web/acti). Análisis realizados con R versión 4.0.3 (R Core Team 2020).

Referencia del trabajo: /2021/20210416-AngelesAragon/

LECTURA Y PREPARACIÓN DE DATOS

Se trabajó con el fichero: AREA1_anonimizado.xlsx N.º de observaciones: 1820 N.º de variables: 67

Análisis realizados con R versión 4.0.3 (R Core Team 2020).

PROCEDIMIENTOS DE ANALISIS

Se procedió a realizar un estudio descriptivo donde las variables cuantitativas fueron analizadas con medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión en cuartiles con representación gráfica de diagramas de caja y bigotes (en *box and whisker plot*), que muestra un resumen de una gran cantidad de datos en cinco medidas descriptivas, además de intuir su morfología y simetría y nos permite identificar valores atípicos y comparar distribuciones. Además de conocer de una forma cómoda y rápida como el 50% de los valores centrales se distribuyen. Los aspectos más relevantes que se van a mostrar son:

Primer cuartil (Q1): el 25% de los valores son menores o igual a este valor (punto 2 en el gráfico anterior).

Mediana o Segundo Cuartil (Q2): divide en dos partes iguales la distribución. De forma que el 50% de los valores son menores o igual a este valor.

Tercer cuartil (Q3): el 75% de los valores son menores o igual a este valor (punto 4 en el gráfico siguiente).

Rango Intercuartílico (RIC): Diferencia entre el valor del tercer cuartil y el primer cuartil.

Las dimensiones de la caja están determinadas por la distancia del (RIC), El segmento que divide la caja en dos partes es la mediana que facilitará la comprensión de si la distribución es simétrica o asimétrica. Si la mediana se sitúa en el centro de la caja entonces la distribución es simétrica y tanto la media, mediana y moda coinciden. Si la mediana corta la caja en dos lados desiguales se tiene:

Asimetría positiva o segada a la derecha si la parte más larga de la caja es la parte superior a la mediana. Los datos se concentran en la parte inferior de la distribución. La media suele ser mayor que la mediana.

Asimetría negativa o segada a la izquierda si la parte más larga es la inferior a la mediana. Los datos se concentran en la parte superior de la distribución. La media suele ser menor que la mediana. La continuación de dos segmentos en la caja se denominan bigotes (*whisker*) que determina el límite para la detección de valores atípicos. Los valores atípicos (*outliers*) son aquellos puntos que están más allá del límite inferior o superior.

Las variables categóricas se evaluaron mediante la distribución de frecuencias.

Para comparar medias de variables numéricas con datos independientes relacionadas (antes y después del tratamiento) se procedió en primer lugar a comprobar los supuestos de normalidad para cada uno de los grupos y homocedasticidad entre grupos. Si hubo normalidad y homocedasticidad, es decir, homogeneidad de varianzas o no variación en los diferentes niveles de un factor, se pudo aplicar el análisis de la varianza (ANOVA mixto) que necesita del supuesto de esfericidad (igualdad entre varianzas de las diferencias entre todos los pares de medidas repetidas), pero en este caso, al haber solo 2 tiempos, no hubo que comprobarlo.

Cuando no hubo normalidad se asumió por el *Teorema Central del Límite*, que garantiza la distribución normal o gaussiana si la suma de variables aleatorias e independientes es lo suficientemente grande. Cuando el ANOVA fue robusto frente a la falta de normalidad, se pudo hacer el ANOVA de una vía. Si no fue posible aplicar el ANOVA de una vía, se aplicó el test de Welch que es la alternativa no paramétrica.

Cuando no se tuvo homocedasticidad usamos la prueba U de Mann-Whitney, que es la alternativa no paramétrica al t-test independiente. La significación estadística se consideró cuando $p < 0.05$. Se reportó el resultado con valor **η^2 , eta cuadrada**, que es el tamaño del efecto cuyos rangos vienen dados como sigue:

Efecto Pequeño: η^2 0.01)

Efecto Mediano: η^2 0.06

Efecto Grande η^2 0.14

Para establecer correlación de variables se usó el coeficiente de Pearson pues se pudo suponer la normalidad por el número de datos. Donde interpretamos los resultados de la siguiente manera:

$s < |0.1|$: *efecto despreciable*.

$|0.1| < s < |0.3|$: *efecto pequeño*.

$|0.3| < s < |0.5|$: *efecto mediano*.

$s > |0.5|$: *efecto grande*.

8 RESULTADOS

A partir de 2011 se inició en el Área I de Salud de la Región de Murcia la prescripción de fármacos ar-GLP1 que ha ido incrementándose hasta la actualidad siguiendo las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica. Prácticamente la totalidad del inicio de la prescripción sucedió en Atención Especializada con una muy escasa en Atención Primaria y anecdótica por Medicina Interna. Los servicios de salud de las comunidades autónomas, basándose en las indicaciones de la cartera de servicios del Ministerio de Sanidad indican que para la financiación de estos fármacos se necesita un visado de Inspección Médica cuyas condiciones están sujetas a los requisitos de la presencia de DM2, IMC > 30 Kg/m² y estar en tratamiento con metformina o ser intolerante a la misma. Se encontró un 14% de pacientes no diabéticos cuya prescripción se basó en lograr una pérdida ponderal.

Según datos suministrados por la Dirección General de Planificación y Asistencia Sanitaria del Servicio Murciano de Salud, en el Área I de Salud Murcia Oeste, hay 33.500 pacientes con el diagnóstico de DM2 en sus historias clínicas (13.4% de la población total) de los que 1.903 pacientes habían visado y retirado de una farmacia un ar-GLP1.

En la investigación se encontró un 9% de pacientes no diabéticos y un 4.9% de pacientes con diagnóstico de Glucemia basal alterada (GBA) tratados con fármacos ar-GLP1 (tablas 8-1 y 2 y gráficos 8-1 y2).

Tabla 8-1 Pacientes con diagnóstico de GBA

GBA	n	pct
No	1730	95.05
Sí	90	4.95
Total	1820	100.00

Tabla 8-2 Pacientes no diabéticos

No diabético	n	pct
No	1656	90.99
Sí	164	9.01
Total	1820	100.00

Gráfico 8-1 Pacientes no diabéticos

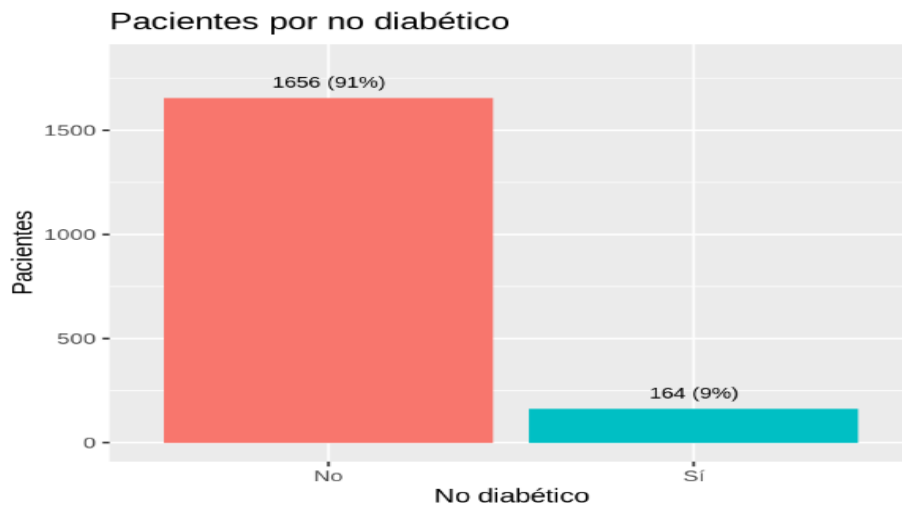
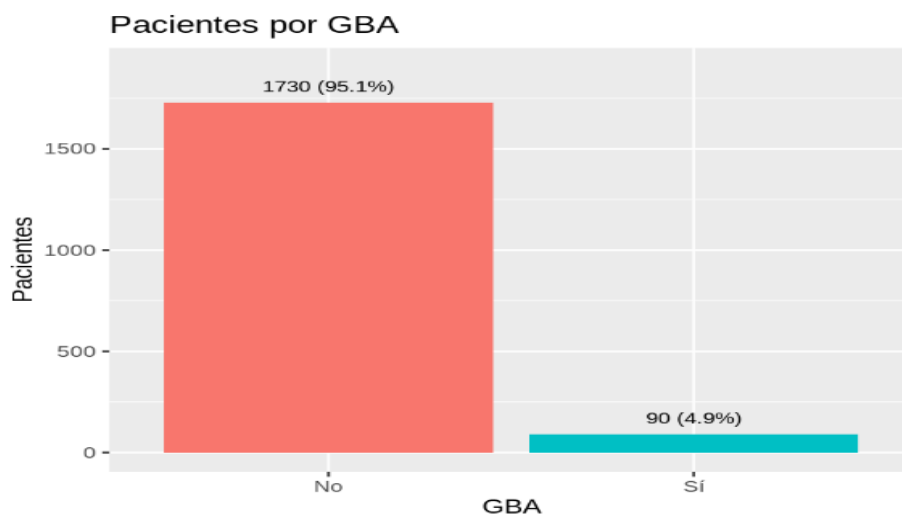


Gráfico 8-2 Pacientes con diagnóstico de GBA

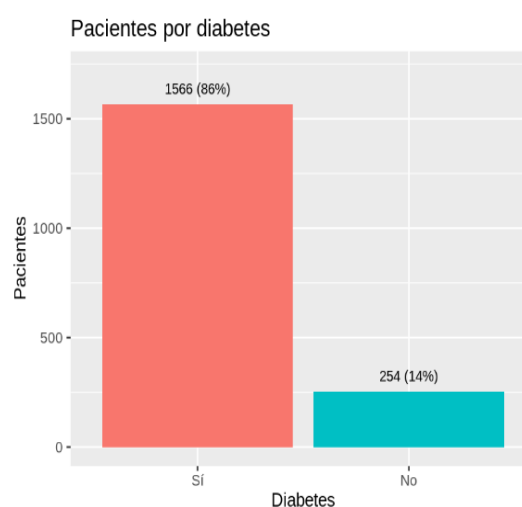


Una vez depurada la base de datos fueron 1.566 los pacientes DM2 en tratamiento, es decir, un 4.67% de diabéticos del Área I recibían un ar-GLP1 además de al menos MET. (tabla 8-3 y gráfico 8-3).

Tabla 8-3 Pacientes con diagnóstico de DM2

Diabetes	n	pct
Sí	1566	86.04
No	254	13.96
Total	1820	100.00

Gráfico 8-3 Pacientes con diagnóstico de DM2

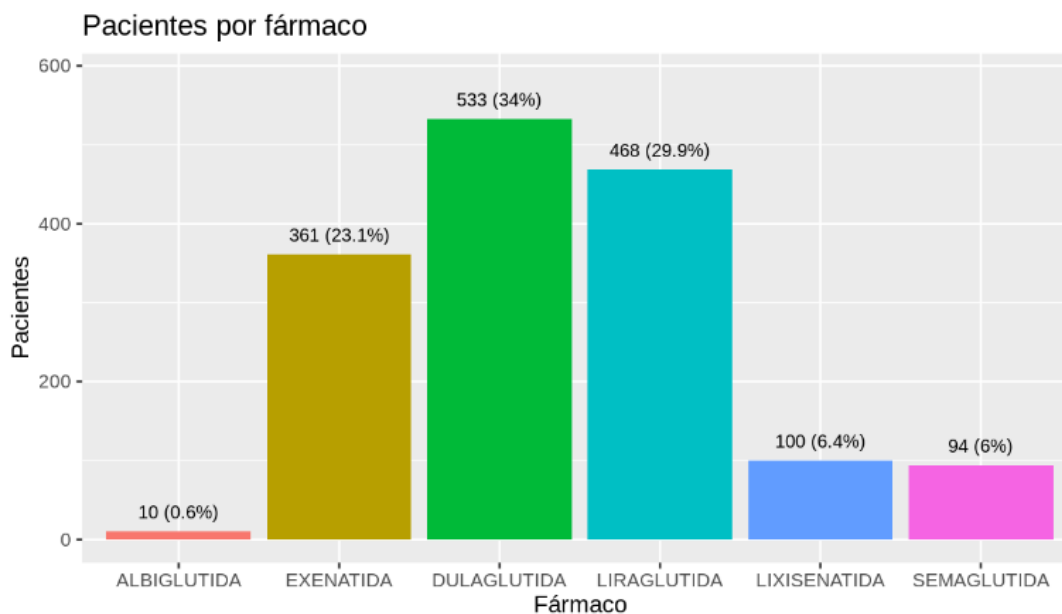


Dulaglutida fue el ar-GLP1 más prescrito abarcando el 34% de las prescripciones como se expresa en la tabla 8-4 y gráfico 8-4.

Tabla 8-4 Distribución de pacientes según fármaco

Fármaco	n	pct
ALBIGLUTIDA	10	0.64
EXENATIDA	361	23.05
DULAGLUTIDA	533	34.04
LIRAGLUTIDA	468	29.89
LIXISENATIDA	100	6.39
SEMAGLUTIDA	94	6.00
Total	1566	100.00

Gráfico 8-4 Distribución de pacientes según fármaco

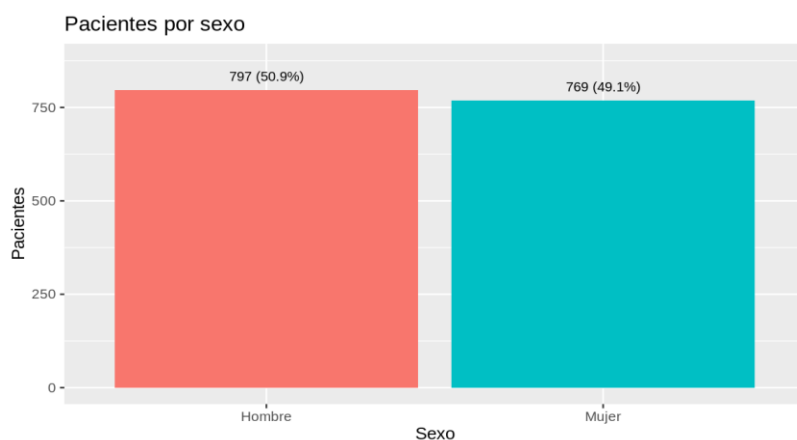


La prescripción se distribuye por igual en ambos sexos (tabla 8-5 y gráfico 8-5).

Tabla 8-5 Distribución según sexo

Sexo	n	pct
Hombre	797	50.89
Mujer	769	49.11
Total	1566	100.00

Gráfico 8-5 Distribución según sexo

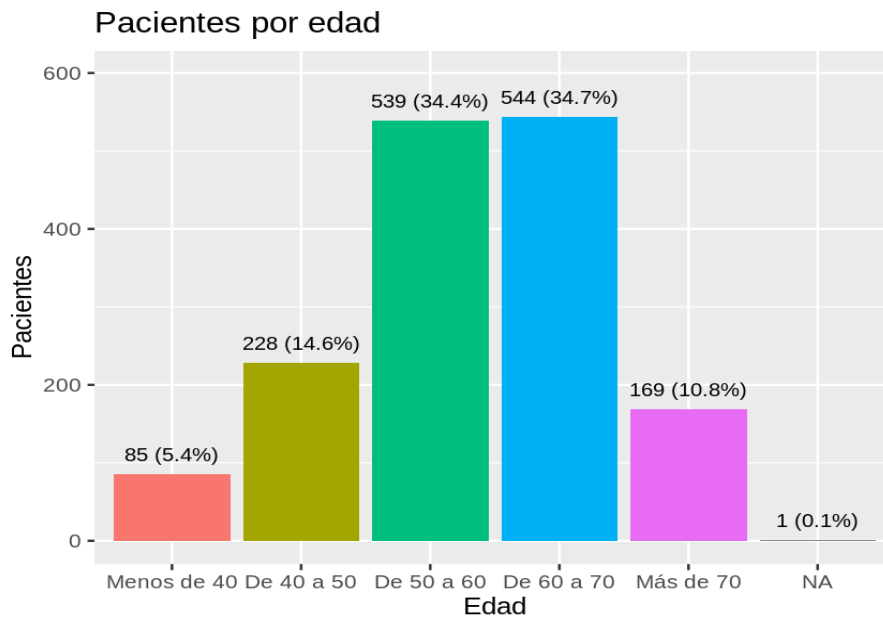


Cerca de un 70 % de pacientes tenían entre 50 y 70 años y un 20% son < 50 años (tabla 8-6 y gráfico 8-6).

Tabla 8-6 Distribución según grupos de edad

Edad	n	pct
Menos de 40	85	5.43
De 40 a 50	228	14.56
De 50 a 60	539	34.42
De 60 a 70	544	34.74
Más de 70	169	10.79
NA	1	0.06
Total	1566	100.00

Gráfico 8-6 Distribución según grupos de edad



Como principales valores medios en términos generales, nuestros pacientes tenían al inicio del tratamiento un peso medio de 100kg, un IMC de 37 kg/m², una HbA1c de 7.73% como se expresa en la tabla 8-7.

Tabla 8-7 Principales valores medios de variables según grupos de edad

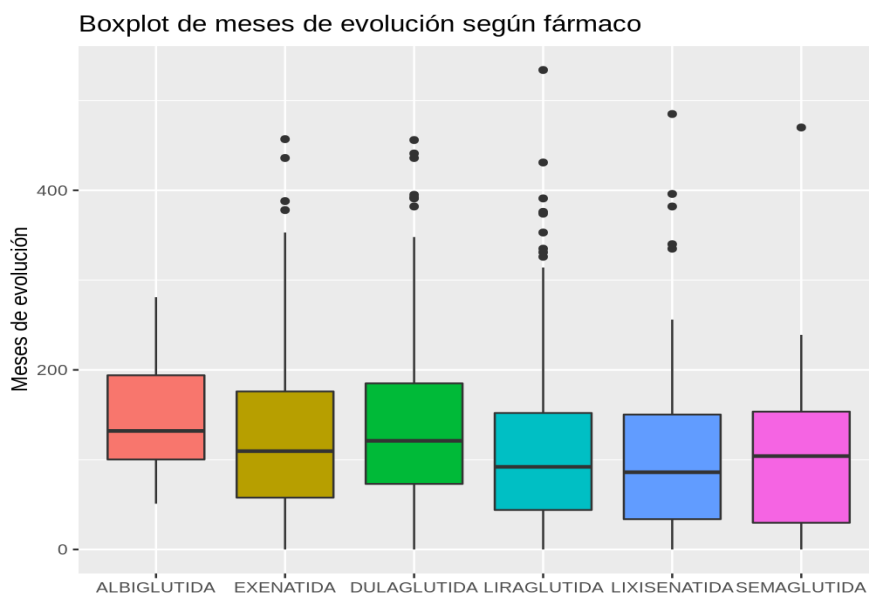
VALORES MEDIOS DE LAS PRINCIPALES VARIABLES AL INICIO DEL TRATAMIENTO									
GRUPO DE EDAD	IMC	PESO	HEM. GLICADA	COLESTEROL	HDL-COL	LDL-COL	CREATININA	F. GLOMERULAR	TRIGLICERIDOS
HASTA 40	40,59	116	7,36	185	41	105	0,75	117,51	232
ENTRE 41 Y 50	38,13	107	7,54	183	44	102	0,79	107,72	206
ENTRE 51 Y 60	36,87	100	7,87	179	47	98	0,82	98,92	184
ENTRE 61 Y 70	36,06	95	7,70	170	48	88	0,88	89,57	175
MAYOR DE 70	35,63	92	7,83	162	48	80	0,95	77,25	173
TOTAL	36,99	100	7,73	175	47	93	0,84	95,38	186

El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico fue de 9.8 años, con diferencias por fármaco que oscilaron entre los 146.90 meses (12.2 años) en los tratados con albiglutida a los 103.11 meses (8.5 años) de los tratados con semaglutida, siendo los valores de significación de $p < 0.05$, y de eta cuadrado $\eta^2 = 0.019$ (tabla 8-8 y gráfico 8-7).

Tabla 8-8 Meses de evolución de DM2 según fármaco

	Fármaco	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Meses de evolución	ALBIGLUTIDA	10	51	100.25	132.0	146.90	72.06	194.00	281
	EXENATIDA	328	0	57.75	109.5	120.90	84.45	176.00	457
	DULAGLUTIDA	470	0	73.00	121.0	131.75	83.09	185.00	456
	LIRAGLUTIDA	433	0	44.00	92.0	105.79	81.64	152.00	534
	LIXISENATIDA	92	0	33.75	86.0	106.98	95.59	150.25	485
	SEMAGLUTIDA	76	0	29.75	104.0	103.11	83.46	153.50	470

Gráfico 8-7 Meses de evolución de DM2 según fármaco

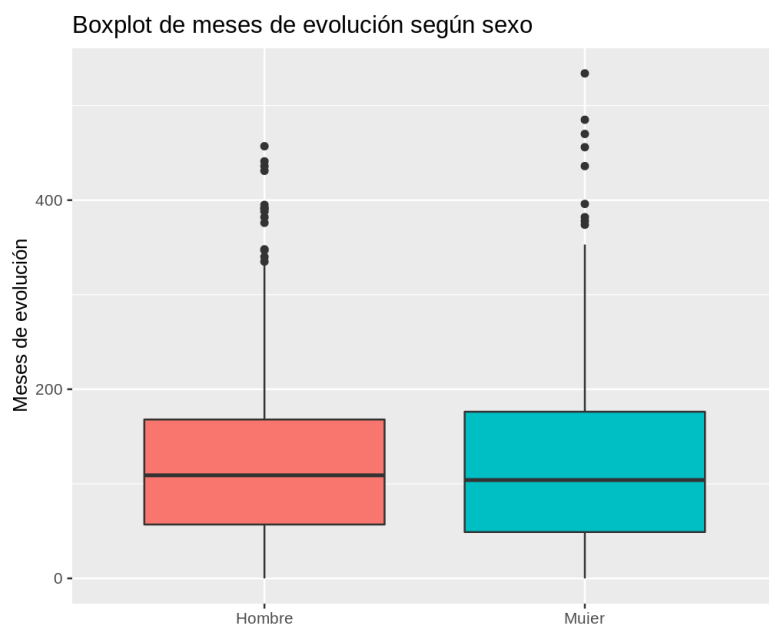


Al estudiar la distribución según sexo se asumió la normalidad para los dos grupos por el Teorema Central del Límite y usamos la prueba U de Mann-Whitney, que es la alternativa no paramétrica al t-test independiente. No se encontraron diferencias por sexo en el tiempo de evolución de DM2, que se situó en 118 meses (unos 9.8 años) expresado con U de Mann-Whitney $W = 250785.5$, y significación estadística $p > 0.05$ (tabla 8-9 y gráfico8-8).

Tabla 8-9 Meses de evolución de DM2 según sexo

	Sexo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Meses de evolución	Hombre	713	0	57	109	118.00	81.29	168.00	457
	Mujer	696	0	49	104	118.39	87.63	176.25	534

Gráfico 8-8 Meses de evolución de DM2 según sexo

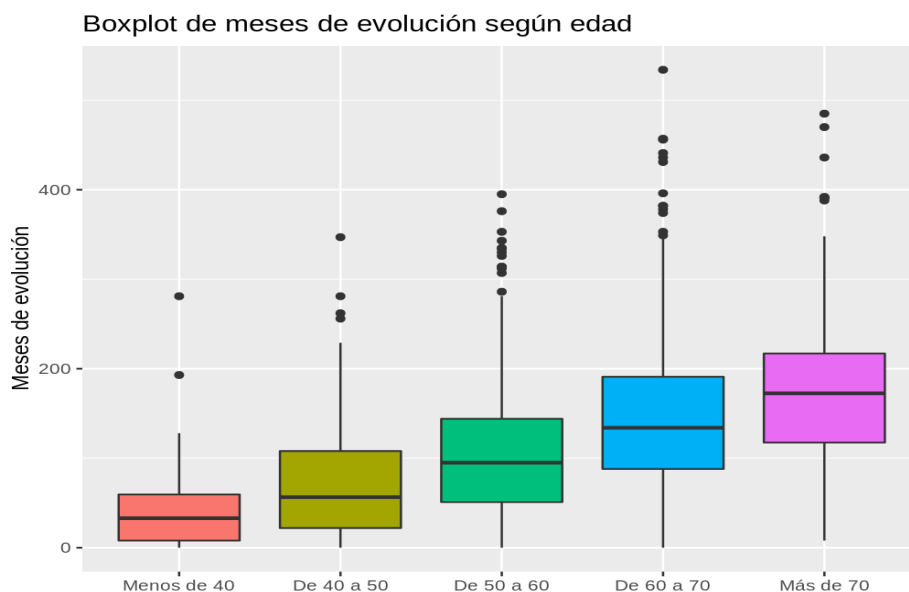


El tiempo de evolución de DM2 tuvo un aumento progresivo acorde a los grupos de edad, encontrándose los valores medios entre los 44 meses (unos 3.7 años) de evolución en pacientes < 40 años hasta los 176.16 meses (unos 14.7 años) en > 70 años, siendo estas diferencias significativas con, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.167$ (tabla 8-10 y gráfico 8-9).

Tabla 8-10 Meses de evolución de DM2 según grupos de edad

	Edad	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Meses de evolución	Menos de 40	75	0	8.0	33.0	44.00	47.52	59.5	281
	De 40 a 50	202	0	22.0	56.5	74.36	65.81	108.0	347
	De 50 a 60	485	0	51.0	95.0	105.23	72.99	144.0	395
	De 60 a 70	495	0	88.0	134.0	142.22	85.63	191.0	534
	Más de 70	152	8	117.5	172.5	176.16	86.31	217.0	485

Gráfico 8-9 Meses de evolución de DM2 según grupos de edad

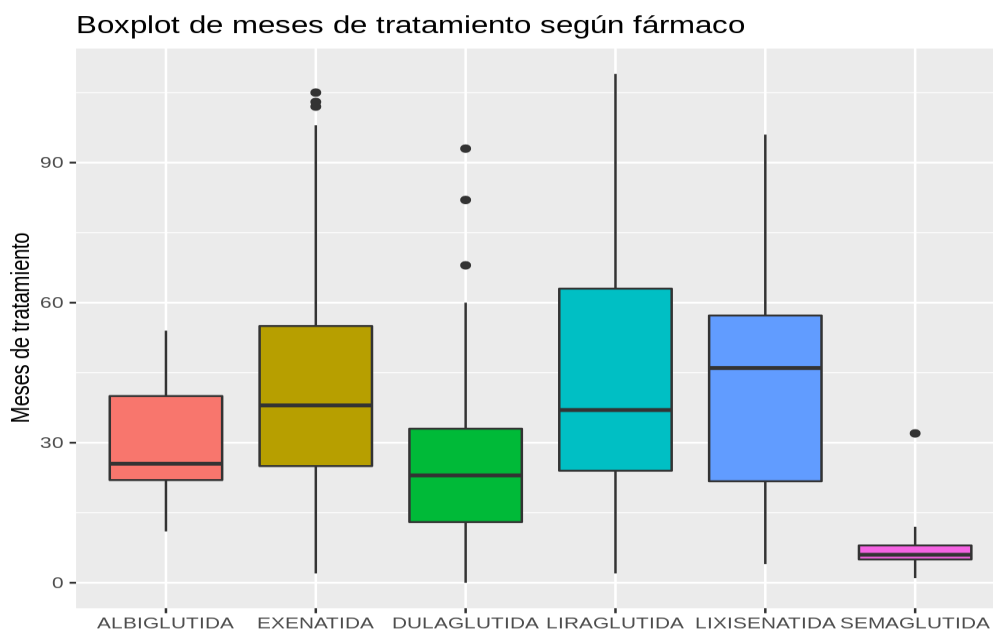


Para el análisis del tiempo de duración no se pudo aplicar el ANOVA de una vía, por lo que aplicamos el test de Welch, que es la alternativa no paramétrica encontrando que el tiempo medio de duración en meses de tratamiento osciló entre 7.07 meses con Semaglutida (comercializada en 2019) a los 43.26 meses (3.6 años) de tratamiento con Liraglutida, destacando la presencia de outliers con exenatida y liraglutida de más de 100 meses (8.7 años), siendo estas diferencias significativas WJ (5, 69.61) = 208.1, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.2$ (tabla 8-11 y gráfico10).

Tabla 8-11 Duración del tratamiento según fármaco

	Fármaco	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Meses de tratamiento	ALBIGLUTIDA	8	11	22.00	25.5	29.50	14.20	40.00	54
	EXENATIDA	325	2	25.00	38.0	40.90	21.29	55.00	105
	DULAGLUTIDA	433	0	13.00	23.0	23.53	13.22	33.00	93
	LIRAGLUTIDA	429	2	24.00	37.0	43.26	25.09	63.00	109
	LIXISENATIDA	88	4	21.75	46.0	41.74	22.74	57.25	96
	SEMAGLUTIDA	43	1	5.00	6.0	7.07	4.61	8.00	32

Gráfico 8-10 Duración del tratamiento según fármaco

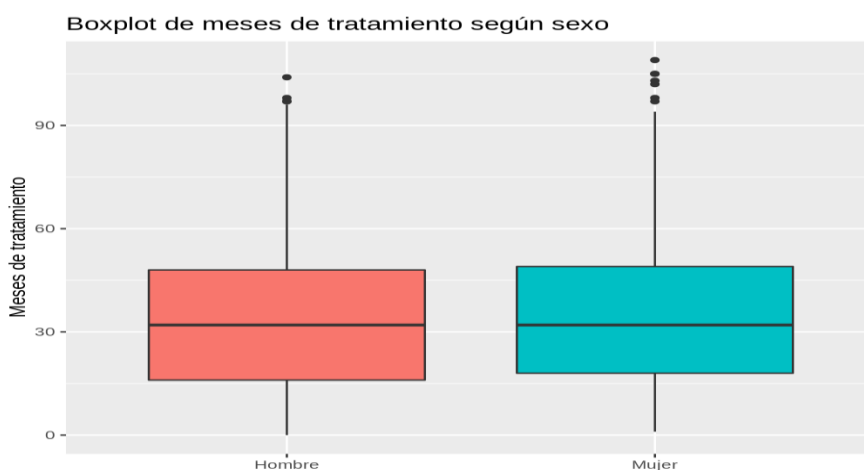


La duración media del tratamiento fue en mujeres de 36 meses (3 años) y de 34 meses en varones, $t(1321.00592811348) = -1.33$, $p > 0.05$ (tabla 8-12 y gráfico 8-11).

Tabla 8-12 Duración del tratamiento según sexo

	Sexo	N	Min	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Meses de tratamiento	Hombre	665	0	16	32	34.04	22.11	48	104
	Mujer	661	1	18	32	35.73	22.99	49	109

Gráfico 8-11 Duración del tratamiento según sexo



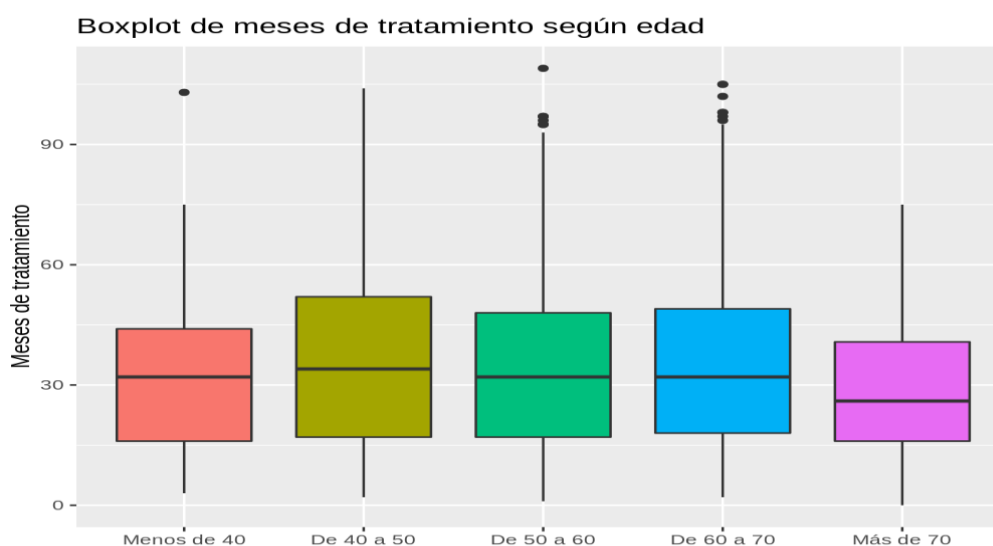
Con respecto a los grupos de edad se observó que, salvo en el grupo de >70 años con una duración media de 29.6 meses de tratamiento, el resto de grupos de edad tienen

una duración del tratamiento que osciló entre los 32.58 meses en los < 40 años a los 37.43 meses en el grupo de 40-50 años (tabla 8.13 y gráfico 8-12). Se analizaron las diferencias mediante ANOVA de una vía, asumiendo la normalidad por el Teorema Central del Límite, que confirmó la significación de dichas diferencias $F(4, 1321) = 2.72, p < 0.05, \eta^2 = 0.008$.

Tabla 8-13 Duración del tratamiento según grupos de edad

	Edad	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Meses de tratamiento	Menos de 40	69	3	16	32	32.58	21.05	44.00	103
	De 40 a 50	185	2	17	34	37.43	23.39	52.00	104
	De 50 a 60	475	1	17	32	34.96	22.60	48.00	109
	De 60 a 70	463	2	18	32	35.65	23.24	49.00	105
	Más de 70	134	0	16	26	29.61	18.70	40.75	75

Gráfico 8-12 Duración del tratamiento según grupos de edad



8.1 PATOLOGÍAS CONCOMITANTES

8.1.1 Fibrilación auricular (FA)

El diagnóstico de FA al inicio del tratamiento estaba presente en el 5% de total de pacientes estudiados. Las variaciones en los porcentajes de FA al inicio confirman que los hombres y los > 70 años tienen un mayor porcentaje de FA. Con respecto al aumento final evidenciado, sólo tuvo significación estadística según grupos de edad.

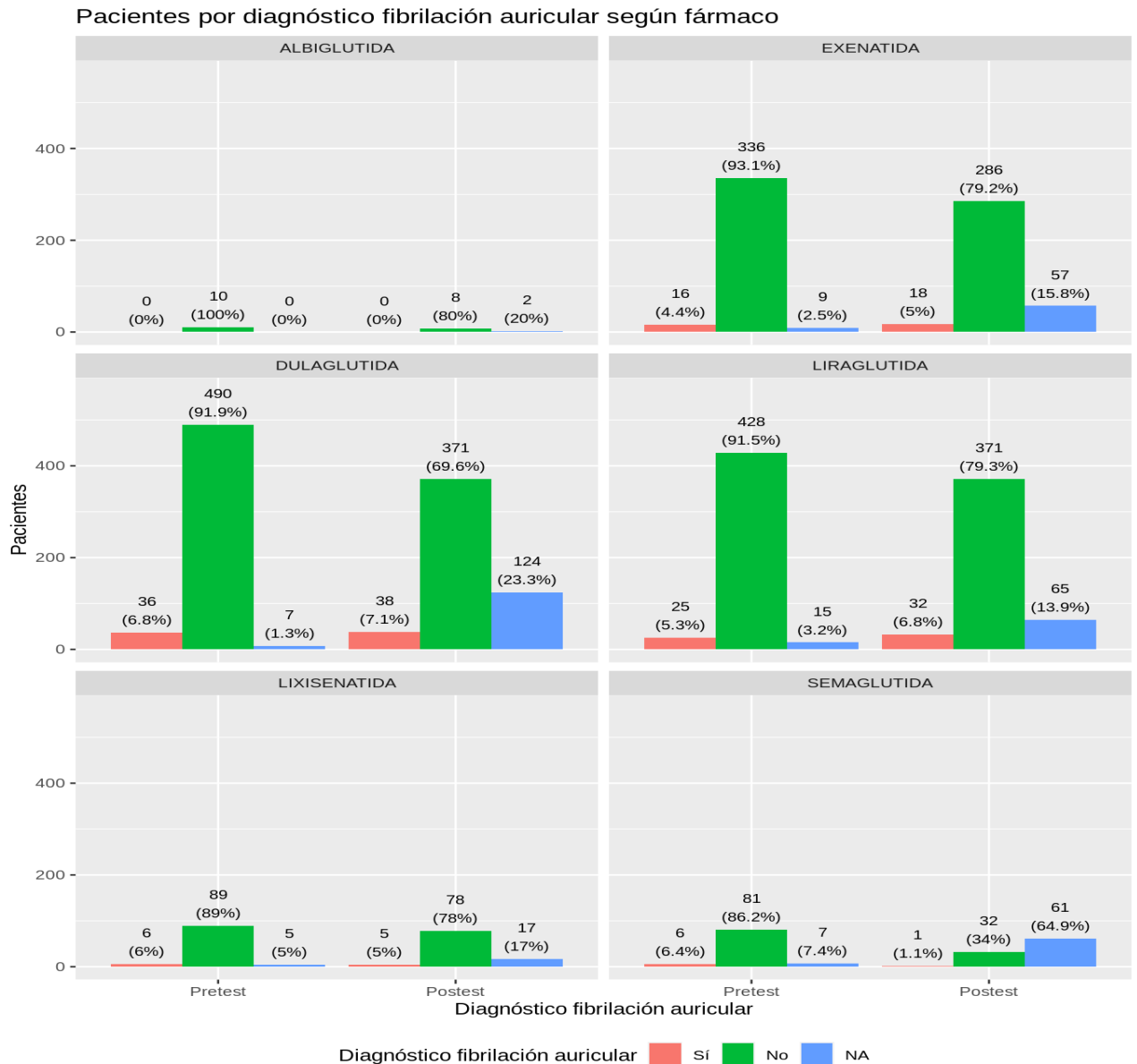
8.1.1.1 Interacción entre FA y fármaco

Para su análisis se usó el test exacto de Fisher para examinar la significación de la asociación entre las dos variables categóricas. El resultado fue que las diferencias obtenidas no guardaban relación $p > 0.05$ ni al inicio ni al final del tratamiento, es decir, no había relación entre la presencia de FA y el tipo de fármaco (tabla 8-14 y gráfico 8-13).

Tabla 8-14 FA según fármaco

Fármaco	Tiempo	Diagnóstico fibrilación auricular					
		Sí		No		NA	
		n	pct	n	pct	n	pct
ALBIGLUTIDA	Pretest	0	0.00	10	100.00	0	0.00
	Postest	0	0.00	8	80.00	2	20.00
EXENATIDA	Pretest	16	4.43	336	93.07	9	2.49
	Postest	18	4.99	286	79.22	57	15.79
DULAGLUTIDA	Pretest	36	6.75	490	91.93	7	1.31
	Postest	38	7.13	371	69.61	124	23.26
LIRAGLUTIDA	Pretest	25	5.34	428	91.45	15	3.21
	Postest	32	6.84	371	79.27	65	13.89
LIXISENATIDA	Pretest	6	6.00	89	89.00	5	5.00
	Postest	5	5.00	78	78.00	17	17.00
SEMAGLUTIDA	Pretest	6	6.38	81	86.17	7	7.45
	Postest	1	1.06	32	34.04	61	64.89

Gráfico 8-13 FA según fármaco



8.1.1.2 Interacción entre FA y sexo

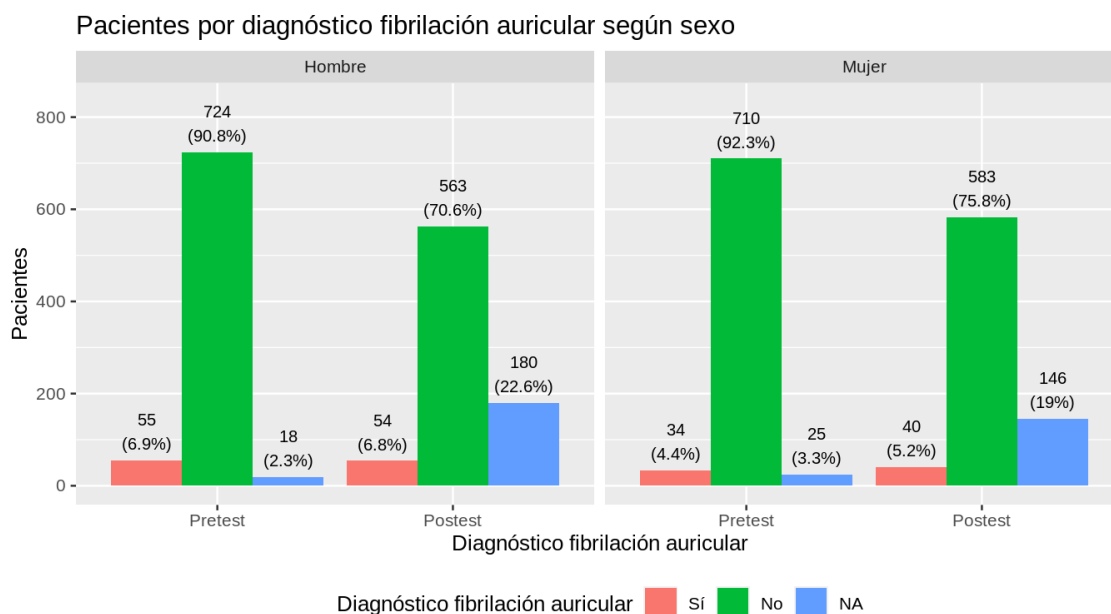
Un 7% de hombres tenían diagnóstico de FA, superior al 4.4% de mujeres, $\chi^2(1) = 3.85$, $p < 0.05$, $V = 0.053$.

Así mismo, en la revisión final aumentó en número de pacientes donde no se pudo recoger el dato y la variación de los porcentajes en ambos sexos, no tuvo significación estadística $\chi^2(1) = 2.08$, $p > 0.05$ (tabla 8-15 y gráfico 8-14).

Tabla 8-15 FA según sexo

Sexo	Tiempo	Diagnóstico fibrilación auricular					
		Sí		No		NA	
		n	pct	n	pct	n	pct
Hombre	Pretest	55	6.90	724	90.84	18	2.26
	Postest	54	6.78	563	70.64	180	22.58
Mujer	Pretest	34	4.42	710	92.33	25	3.25
	Postest	40	5.20	583	75.81	146	18.99

Gráfico 8-14 FA según sexo



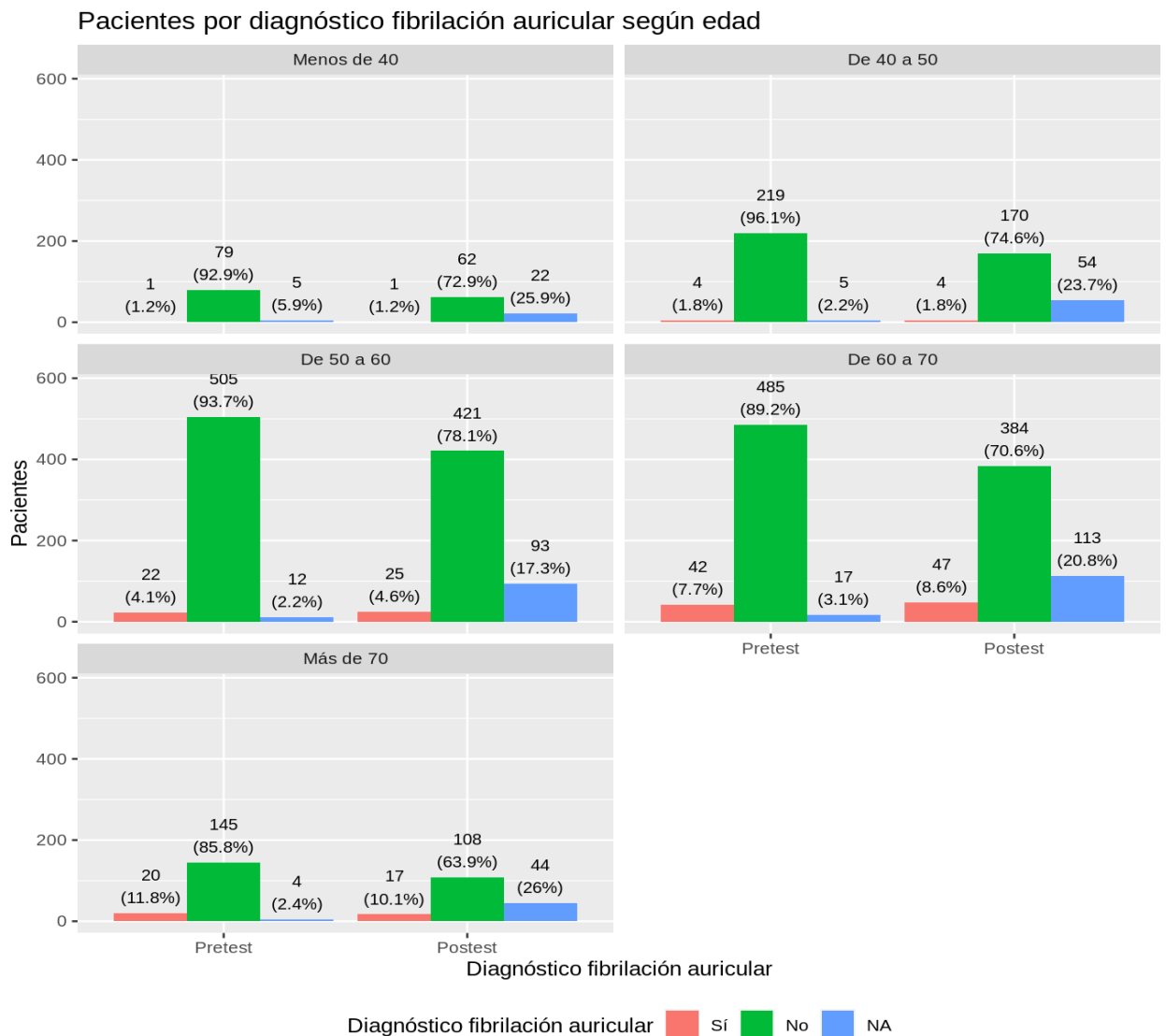
8.1.1.3 Interacción entre FA y grupos de edad

El diagnóstico de FA aumentó conforme a la edad situándose en el 11.8% en el grupo de > 70 años. Se usó el test exacto de Fisher confirmando la significación de estas diferencias $p < 0.05$, $V = 0.137$. Se observó un aumento del porcentaje de FA en la visita final, salvo en los < 40 años, con significación estadística $p < 0.05$, $V = 0.145$ (tabla 8-16 y gráfico 8-15).

Tabla 8-16 FA según grupos de edad

Edad	Tiempo	Diagnóstico fibrilación auricular					
		Sí		No		NA	
		n	pet	n	pet	n	pet
Menos de 40	Pretest	1	1.18	79	92.94	5	5.88
	Postest	1	1.18	62	72.94	22	25.88
De 40 a 50	Pretest	4	1.75	219	96.05	5	2.19
	Postest	4	1.75	170	74.56	54	23.68
De 50 a 60	Pretest	22	4.08	505	93.69	12	2.23
	Postest	25	4.64	421	78.11	93	17.25
De 60 a 70	Pretest	42	7.72	485	89.15	17	3.12
	Postest	47	8.64	384	70.59	113	20.77
Más de 70	Pretest	20	11.83	145	85.80	4	2.37
	Postest	17	10.06	108	63.91	44	26.04

Gráfico 8-15 FA según grupos de edad



8.1.2 Esteatosis Hepática (EH)

El porcentaje de EH inicial se situó sobre el 23% de pacientes, siendo los varones (25%) y los < 40 años (36%), los de mayor porcentaje. Las variaciones sólo tuvieron significación estadística según grupos de edad, confirmando que los < 40 años tienen el mayor porcentaje de inicio y el mayor descenso final.

8.1.2.1 Interacción entre EH y fármaco

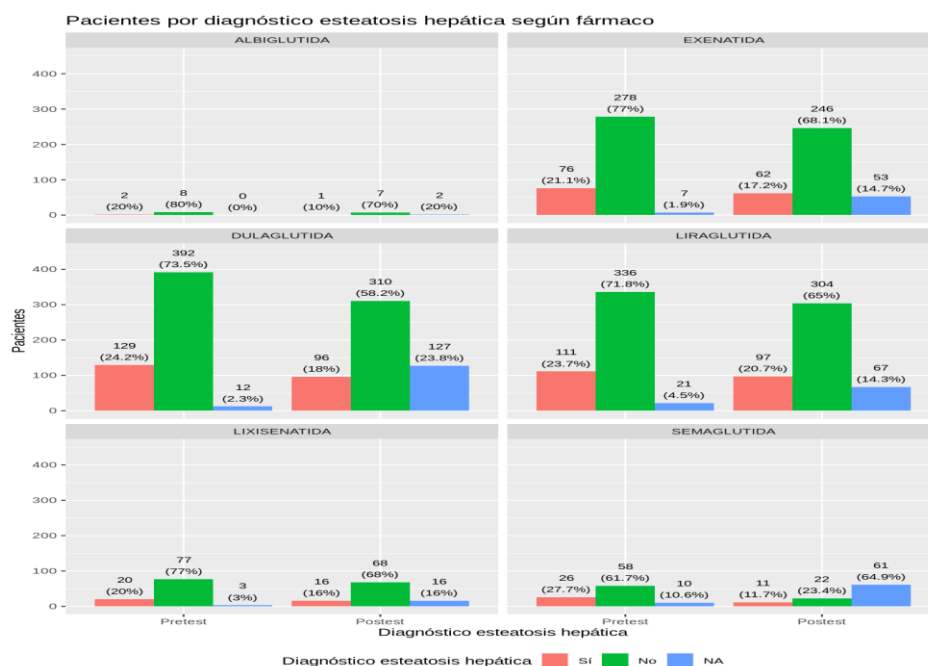
Se observaron variaciones según fármaco en el diagnóstico inicial de EH. Usamos el test exacto de Fisher para analizar la interacción con resultado de que estas diferencias no están relacionadas según fármaco $p > 0.05$.

Con todos los fármacos se observaron descensos finales aunque las diferencias entre ellos no tuvieron significación estadística, $p > 0.05$ (tabla 8-17 y gráfico 8-16).

Tabla 8-17 EH según fármaco

Fármaco	Tiempo	Diagnóstico esteatosis hepática					
		Sí		No		NA	
		n	pct	n	pct	n	pct
ALBIGLUTIDA	Pretest	2	20.00	8	80.00	0	0.00
	Postest	1	10.00	7	70.00	2	20.00
EXENATIDA	Pretest	76	21.05	278	77.01	7	1.94
	Postest	62	17.17	246	68.14	53	14.68
DULAGLUTIDA	Pretest	129	24.20	392	73.55	12	2.25
	Postest	96	18.01	310	58.16	127	23.83
LIRAGLUTIDA	Pretest	111	23.72	336	71.79	21	4.49
	Postest	97	20.73	304	64.96	67	14.32
LIXISENATIDA	Pretest	20	20.00	77	77.00	3	3.00
	Postest	16	16.00	68	68.00	16	16.00
SEMAGLUTIDA	Pretest	26	27.66	58	61.70	10	10.64
	Postest	11	11.70	22	23.40	61	64.89

Gráfico 8-16 EH según fármaco



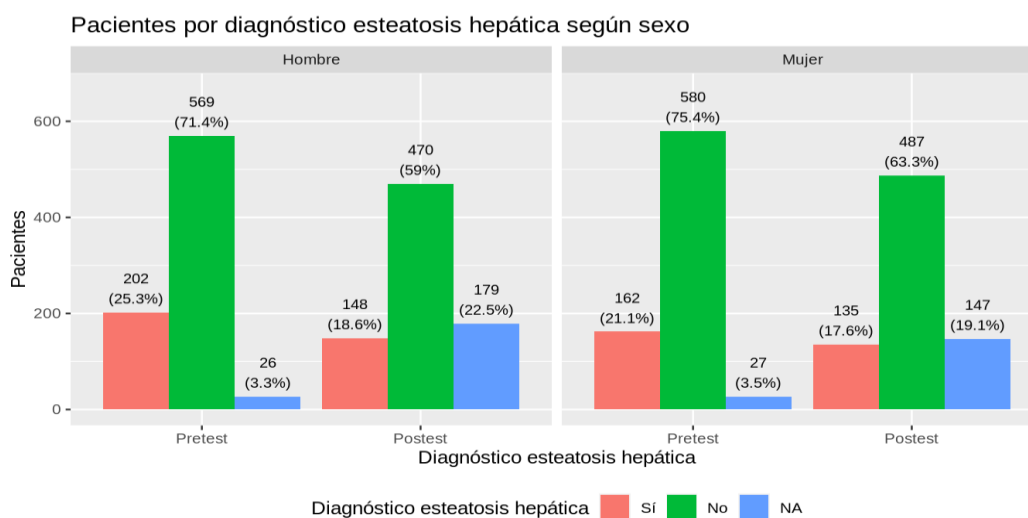
8.1.2.2 Interacción entre EH y sexo

Los hombres tuvieron un porcentaje inicial de EH (25.3%) superior a las mujeres (21.07%), que tras analizar con χ^2 de Pearson no confirmó la significación de las diferencias observadas, $\chi^2(1) = 3.71$, $p > 0.05$. El descenso final en ambos grupos, tampoco encontró diferencias significativas $\chi^2(1) = 0.76$, $p > 0.05$ (tabla 8-18 y gráfico 8-17).

Tabla 8-18 EH según sexo

Sexo	Tiempo	Diagnóstico esteatosis hepática					
		Sí		No		NA	
		n	pct	n	pct	n	pct
Hombre	Pretest	202	25.35	569	71.39	26	3.26
	Postest	148	18.57	470	58.97	179	22.46
Mujer	Pretest	162	21.07	580	75.42	27	3.51
	Postest	135	17.56	487	63.33	147	19.12

Gráfico 8-17 EH según sexo



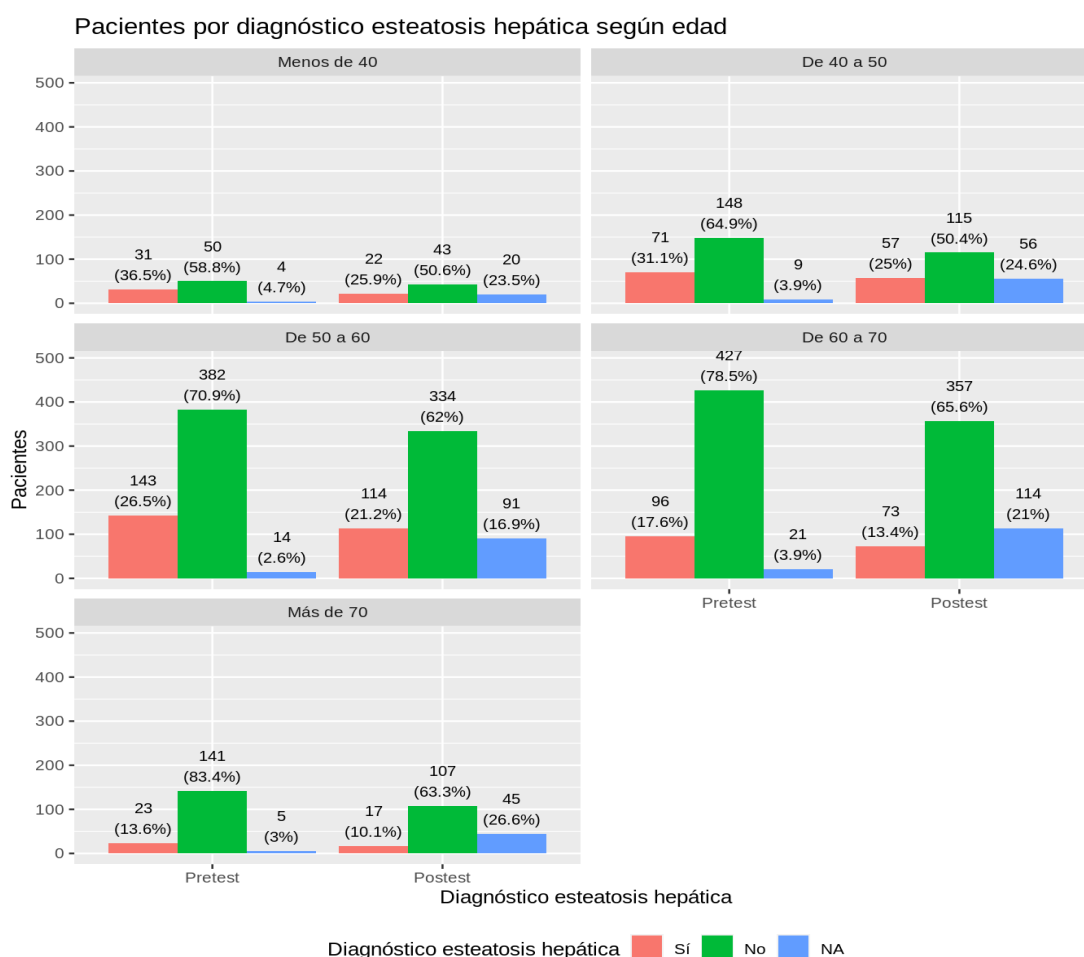
8.1.2.3 Interacción entre EH y grupos de edad

Los pacientes < 40 años tuvieron un porcentaje inicial del 36.5% en contraste con el 13.6% de los >70 años, siendo estas diferencia significativas, $\chi^2(4) = 38.57$, $p < 0.05$, $V = 0.16$. La disminución final fue mayor en los < 40 años con hasta 10%, $\chi^2(4) = 30.8$, $p < 0.05$, $V = 0.158$ (tabla 8-19 y gráfico 8-18).

Tabla 8-19 EH según grupos de edad

Edad	Tiempo	Diagnóstico esteatosis hepática					
		Sí		No		NA	
		n	pet	n	pet	n	pet
Menos de 40	Pretest	31	36.47	50	58.82	4	4.71
	Postest	22	25.88	43	50.59	20	23.53
De 40 a 50	Pretest	71	31.14	148	64.91	9	3.95
	Postest	57	25.00	115	50.44	56	24.56
De 50 a 60	Pretest	143	26.53	382	70.87	14	2.60
	Postest	114	21.15	334	61.97	91	16.88
De 60 a 70	Pretest	96	17.65	427	78.49	21	3.86
	Postest	73	13.42	357	65.62	114	20.96
Más de 70	Pretest	23	13.61	141	83.43	5	2.96
	Postest	17	10.06	107	63.31	45	26.63

Gráfico 8-18 EH según grupos de edad



8.1.3 Síndrome de Apnea del Sueño (SAOS)

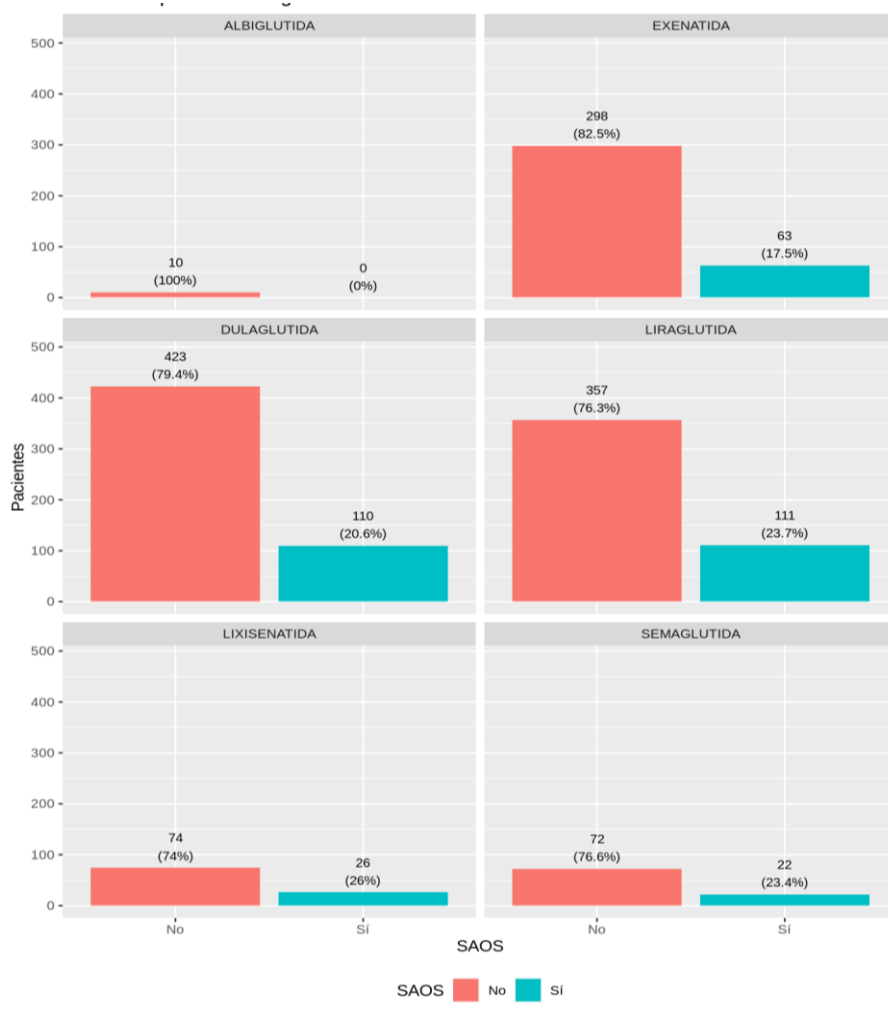
Según los datos suministrados por la Dirección General de Planificación Sanitaria obtenidos con el descriptor "Diagnóstico activo CIAP : P06, (descriptores Apnea del

sueño)” en el Área I de Salud Murcia Oeste hay 3.418 personas con SAOS de las cuales podemos decir que el 10% padecen DM2 y obesidad. Del total de pacientes del estudio se encontró en la historia clínica el dato registrado (si /no) del diagnóstico de SAOS en 1566 pacientes de los cuales 332 constaban como diagnosticados y tratados (21.2%). En la tabla 8-20 y gráfico 8-19 se expresa la distribución según fármaco.

Tabla 8-20 SAOS según fármaco

Fármaco	No		Sí	
	n	pet	n	pet
ALBIGLUTIDA	10	100.00	0	0.00
EXENATIDA	298	82.55	63	17.45
DULAGLUTIDA	423	79.36	110	20.64
LIRAGLUTIDA	357	76.28	111	23.72
LIXISENATIDA	74	74.00	26	26.00
SEMAGLUTIDA	72	76.60	22	23.40

Gráfico 8-19 SAOS según fármaco

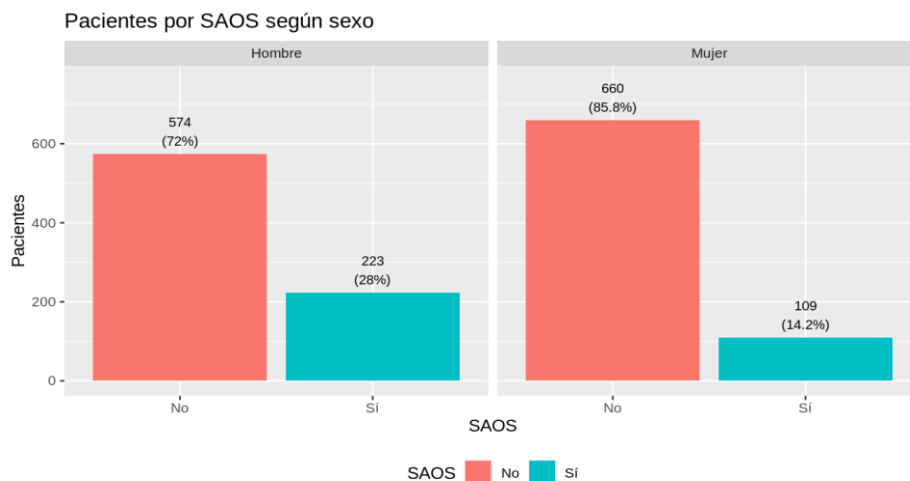


El 28% de hombres padecían SAOS frente al 14.2% de mujeres como se expresa en la tabla 8-21 y gráfico 8-20.

Tabla 8-21 SAOS según sexo

Sexo	SAOS			
	No		Sí	
	n	pet	n	pet
Hombre	574	72.02	223	27.98
Mujer	660	85.83	109	14.17

Gráfico 8-20 SAOS según sexo

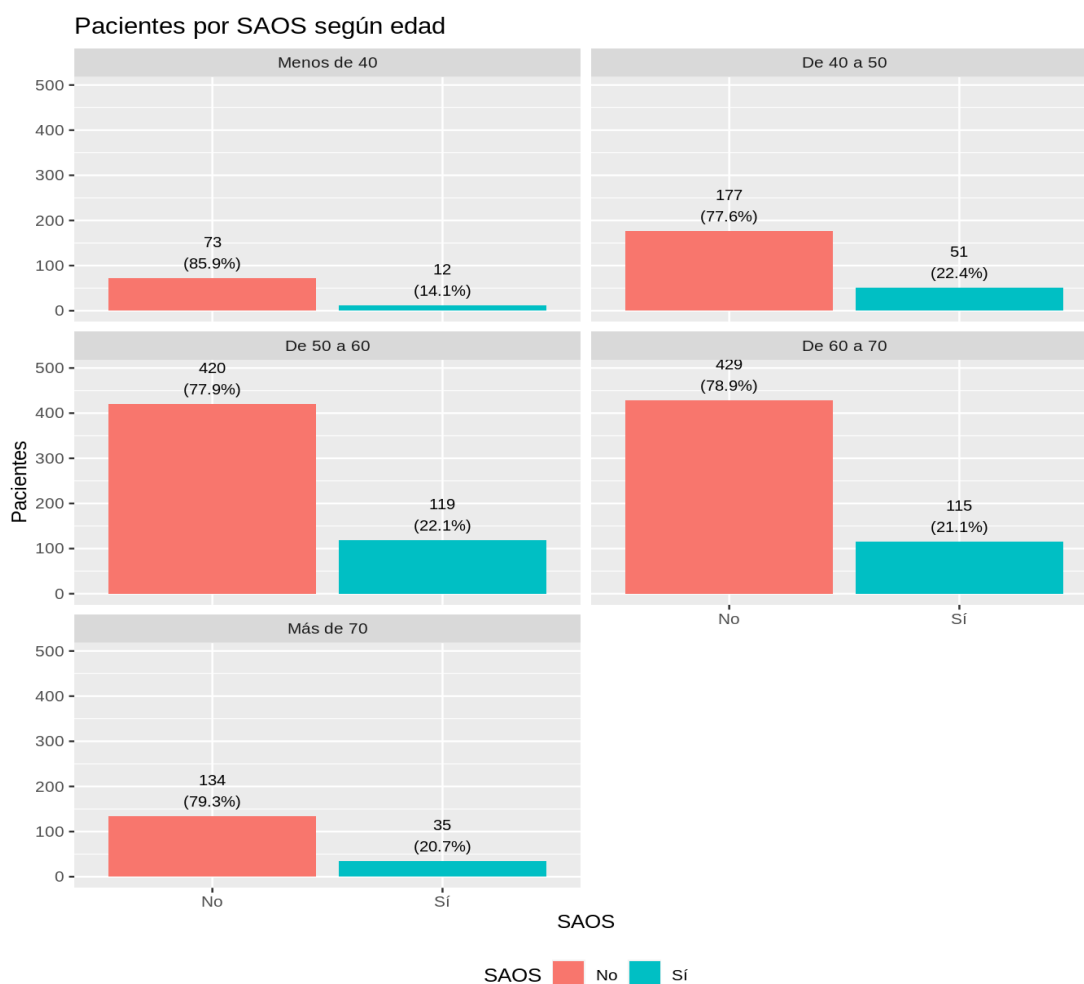


No se observó diferencia de los porcentajes de SAOS según grupos de edad (en torno 21%), salvo en el grupo de < 40 años cuyo porcentaje se situó en el 14% como se aprecia en la tabla 8-22 y gráfico 8-21.

Tabla 8-22 SAOS según grupos de edad

Edad	SAOS			
	No		Sí	
	n	pct	n	pct
Menos de 40	73	85.88	12	14.12
De 40 a 50	177	77.63	51	22.37
De 50 a 60	420	77.92	119	22.08
De 60 a 70	429	78.86	115	21.14
Más de 70	134	79.29	35	20.71

Gráfico 8-21 SAOS según grupos de edad



8.1.4 Cardiopatía Isquémica

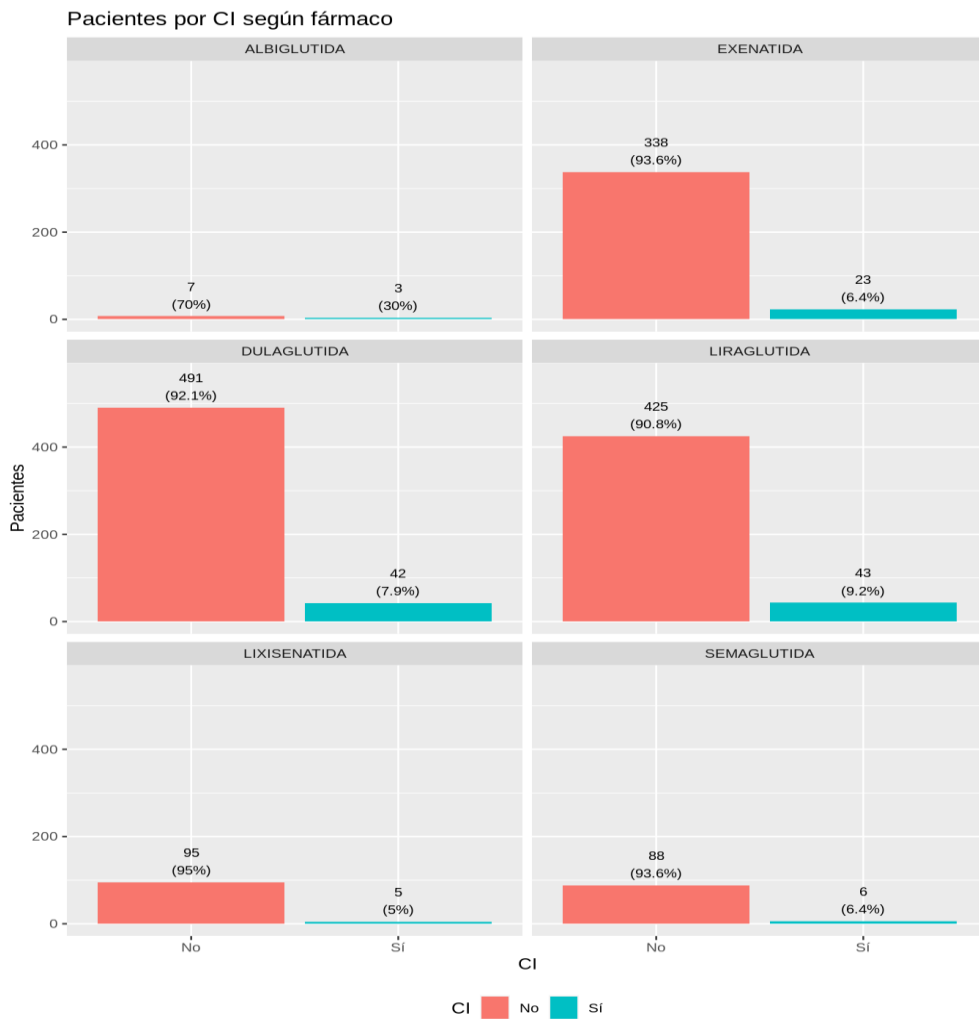
Del total de pacientes del estudio se pudo recabar el dato en la historia clínica de Cardiopatía Isquémica (CI) en 1.444 encontrándose 122 pacientes con este

diagnóstico (8.44%). Del total de pacientes tratados según fármaco el menor porcentaje de pacientes con CI se encontró en los tratados con exenatida, siendo los pacientes tratados con liraglutida donde se encontró un porcentaje por encima del 9% de los mismos con diagnóstico de CI (tabla 8-23 y gráfico 8-22).

Tabla 8-23 CI según fármaco

Fármaco	CI			
	No		Sí	
	n	pct	n	pct
ALBIGLUTIDA	7	70.00	3	30.00
EXENATIDA	338	93.63	23	6.37
DULAGLUTIDA	491	92.12	42	7.88
LIRAGLUTIDA	425	90.81	43	9.19
LIXISENATIDA	95	95.00	5	5.00
SEMAGLUTIDA	88	93.62	6	6.38

Gráfico 8-22 CI según fármaco

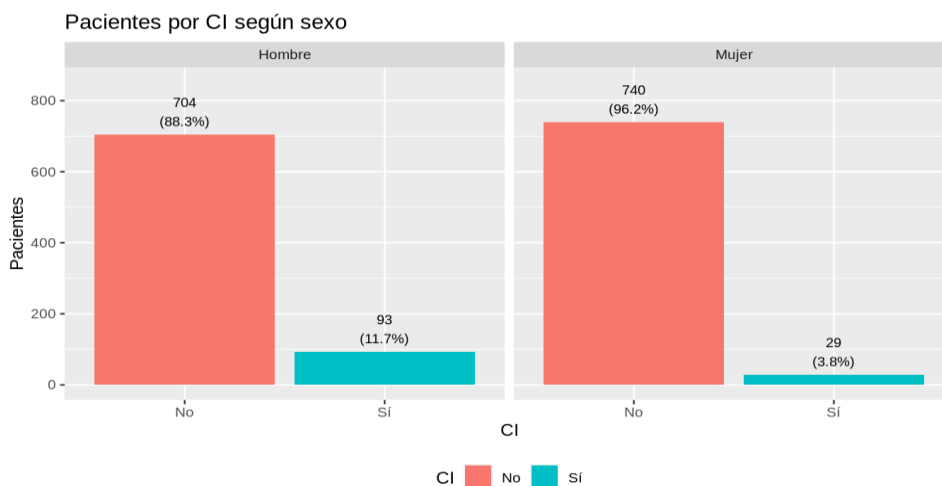


De nuestros pacientes, un 11.67% de hombres padecían CI frente al 3.77% de mujeres como se aprecia en la tabla 8-24 y gráfico 8-23.

Tabla 8-24 CI según sexo

Sexo	CI			
	No		Sí	
	n	pct	n	pct
Hombre	704	88.33	93	11.67
Mujer	740	96.23	29	3.77

Gráfico 8-23 CI según sexo

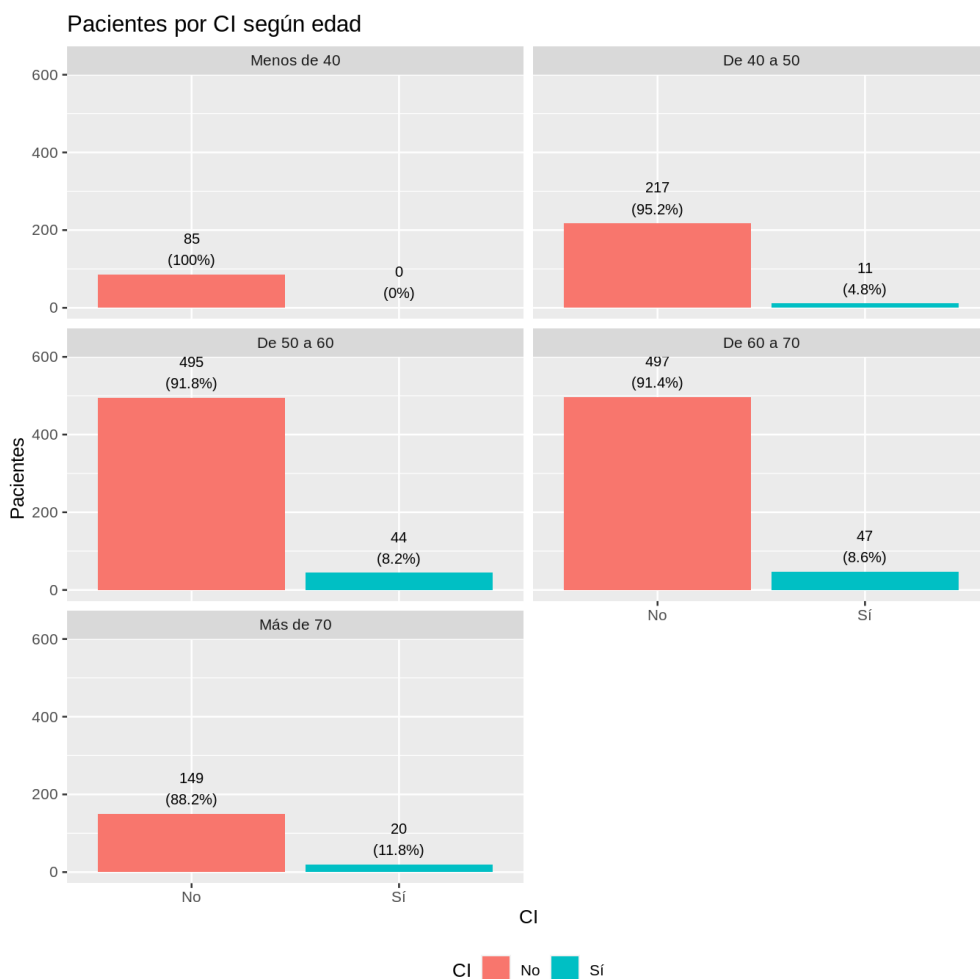


Los pacientes > 70 años presentaron el mayor porcentaje de CI (11.83%) que fue descendiendo conforme a la edad, no encontrándose ningún paciente < 40 años con diagnóstico de CI como se expresa en la tabla 8-25 y gráfico 8-24.

Tabla 8-25 CI según grupos de edad

Edad	CI			
	No		Sí	
	n	pct	n	pct
Menos de 40	85	100.00	0	0.00
De 40 a 50	217	95.18	11	4.82
De 50 a 60	495	91.84	44	8.16
De 60 a 70	497	91.36	47	8.64
Más de 70	149	88.17	20	11.83

Gráfico 8-24 CI según grupos de edad



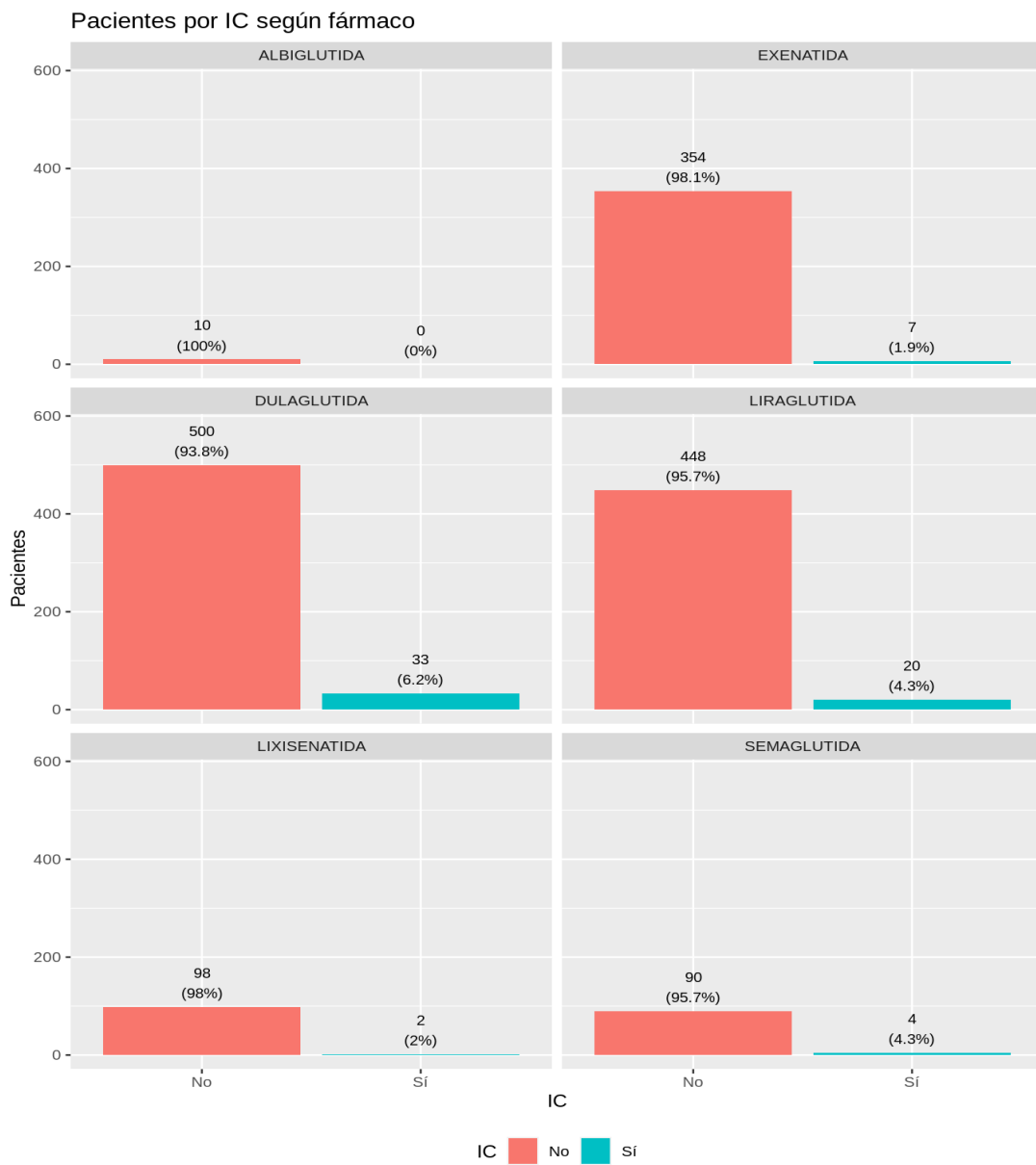
8.1.5 Insuficiencia cardiaca (IC)

Del total de pacientes del estudio se pudo recabar el dato en la historia clínica de IC en 1500 de los cuales 66 tenían reflejado en su historial este diagnóstico (4.4%). Los porcentajes por fármaco oscilaron entre el 6.2% de los tratados con dulaglutida al 1.9% de los tratados con exenatida (tabla 8-26 y gráfico 8-25).

Tabla 8-26 IC según fármaco

Fármaco	IC			
	No		Sí	
	n	pct	n	pct
ALBIGLUTIDA	10	100.00	0	0.00
EXENATIDA	354	98.06	7	1.94
DULAGLUTIDA	500	93.81	33	6.19
LIRAGLUTIDA	448	95.73	20	4.27
LIXISENATIDA	98	98.00	2	2.00
SEMAGLUTIDA	90	95.74	4	4.26

Gráfico 8-25 IC según fármaco

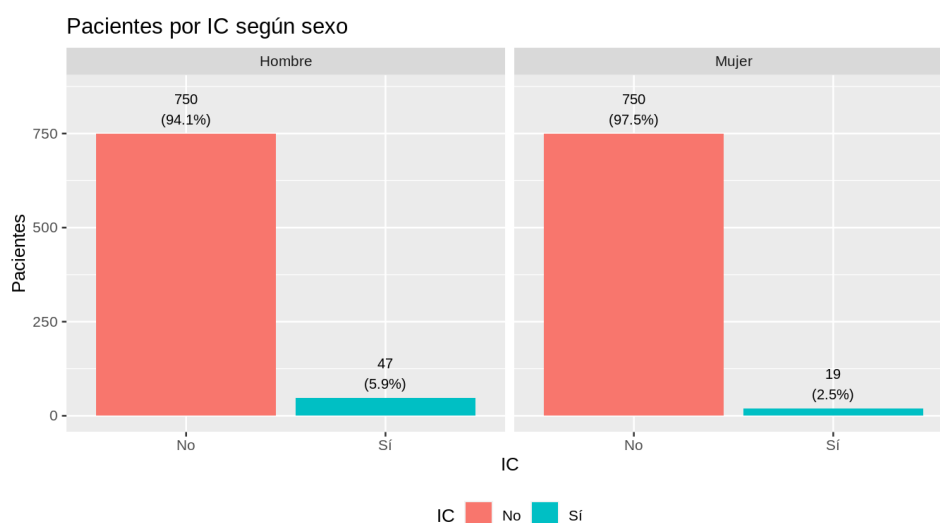


Los hombres con un 5.9%, presentaron porcentajes superiores de IC que las mujeres (2.47%) (tabla 8-27 y gráfico 8-26).

Tabla 8-27 IC según sexo

Sexo	IC			
	No		Sí	
	n	pct	n	pct
Hombre	750	94.10	47	5.90
Mujer		97.53	19	2.47

Gráfico 8-26 IC según sexo

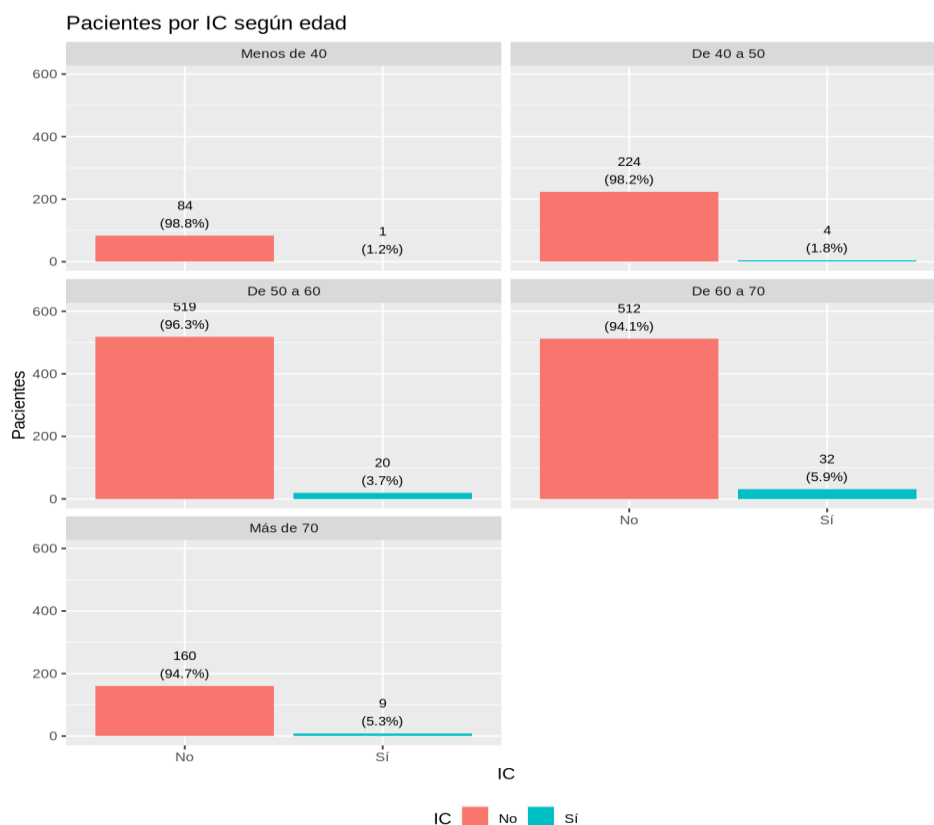


Por grupos de edad los porcentajes de IC son más elevados conforme aumenta la edad, en los > 60 años en adelante el porcentaje se situó por encima del 5% como se indica en la tabla 8-28 y en el gráfico 8-27.

Tabla 8-28 IC según grupos de edad

Edad	IC			
	No		Sí	
	n	pct	n	pct
Menos de 40	84	98.82	1	1.18
De 40 a 50	224	98.25	4	1.75
De 50 a 60	519	96.29	20	3.71
De 60 a 70	512	94.12	32	5.88
Más de 70	160	94.67	9	5.33

Gráfico 8-27 IC según grupos de edad



8.2 CIRUGIA BARIÁTRICA (CB)

Respecto a la CB se recogieron datos de la historia clínica, referentes a su realización (anterior o posterior al tratamiento con ar-GLP1), su programación futura y si se rechazó o descartó la opción tras ser ofrecida como tratamiento para su diabetes y obesidad. Se encontraron 159 pacientes (10% de nuestra población de estudio en tratamiento actual con ar-GLP1) con referencia sobre tratamiento con CB, de los cuales un 54% ya habían sido intervenidos, un 28% se encontraban con CB programada a la espera de la misma y un 18% rechazaron dicha opción.

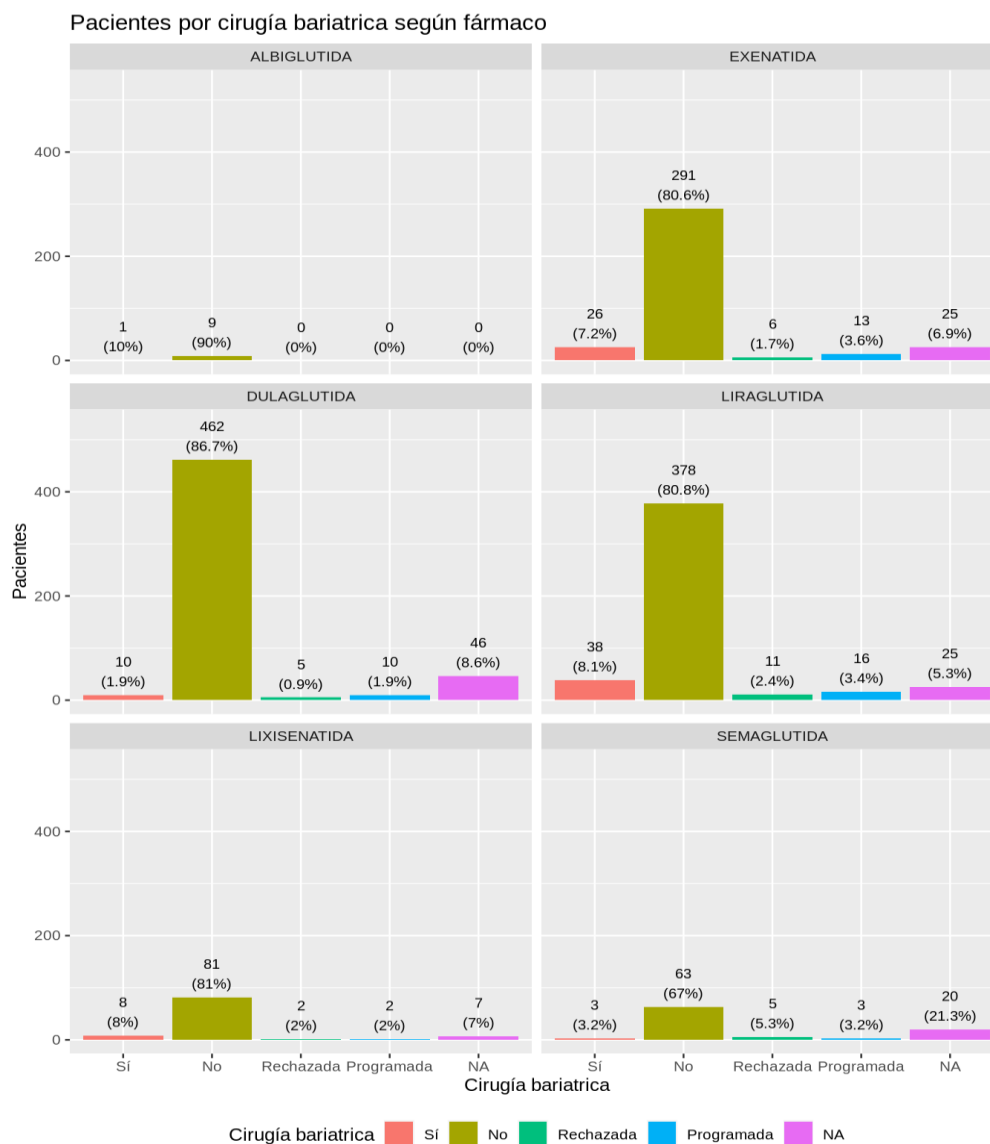
8.2.1 Interacción CB y fármaco

Del total de pacientes tratados con cada uno de los ar-GLP1, se observaron diferencias en los porcentajes como que, sólo el 2% de los tratados con dulaglutida tenían realizada CB, frente al 10% de los tratados con albiglutida, que el 5% de pacientes tratados con semaglutida rechazan dicha opción y que el 3.6% de los tratados con exenatida tienen programada la CB. En este caso, no se pudo realizar la prueba χ^2 de Pearson para ver si hay relación entre las variables, porque no se cumplían las condiciones (las frecuencias esperadas no fueron todas mayores que 5). Usamos por lo tanto el test exacto de Fisher, reportando el resultado de que las variables guardaban relación entre sí con $p < 0.05$, $V = 0.095$. La tabla 8-29 y el gráfico 8-28 expresan al detalle los resultados obtenidos.

Tabla 8-29 CB según fármaco

Fármaco	Cirugía bariátrica									
	Sí		No		Rechazada		Programada		NA	
	n	pct	n	pct	n	pct	n	pct	n	pct
ALBIGLUTIDA	1	10.00	9	90.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
EXENATIDA	26	7.20	291	80.61	6	1.66	13	3.60	25	6.93
DULAGLUTIDA	10	1.88	462	86.68	5	0.94	10	1.88	46	8.63
LIRAGLUTIDA	38	8.12	378	80.77	11	2.35	16	3.42	25	5.34
LIXISENATIDA	8	8.00	81	81.00	2	2.00	2	2.00	7	7.00
SEMAGLUTIDA	3	3.19	63	67.02	5	5.32	3	3.19	20	21.28

Gráfico 8-28 CB según fármaco



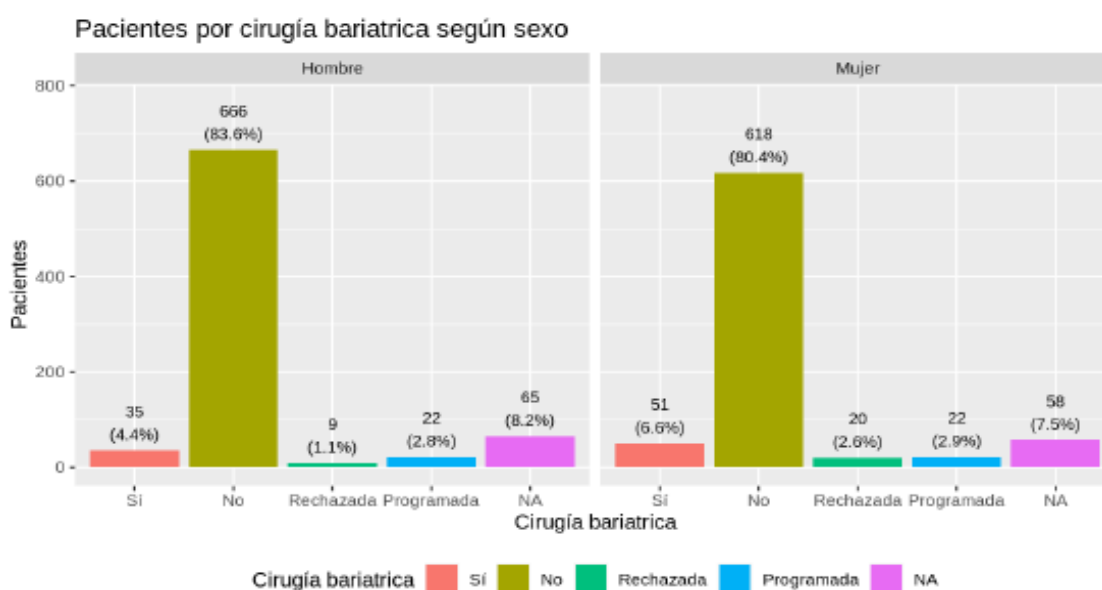
8.2.2 Interacción CB y sexo

Del total de pacientes de nuestro estudio se observó que el 6.63% de las mujeres tenían realizada CB, frente al 4.39% de los hombres y que también la rechazan más que los hombres como se expresa en la tabla 8-30 y gráfico 8-29. En este caso, se aplicó la prueba χ^2 de Pearson para ver la relación entre las variables encontrando que estas diferencias tuvieron significación estadística con $\chi^2(3) = 8.64$, $p < 0.05$, $V = 0.077$.

Tabla 8-30 CB según sexo

Sexo	Cirugía bariátrica									
	Sí		No		Rechazada		Programada		NA	
	n	pet	n	pet	n	pet	n	pet	n	pet
Hombre	35	4.39	666	83.56	9	1.13	22	2.76	65	8.16
Mujer	51	6.63	618	80.36	20	2.60	22	2.86	58	7.54

Gráfico 8-29 CB según sexo



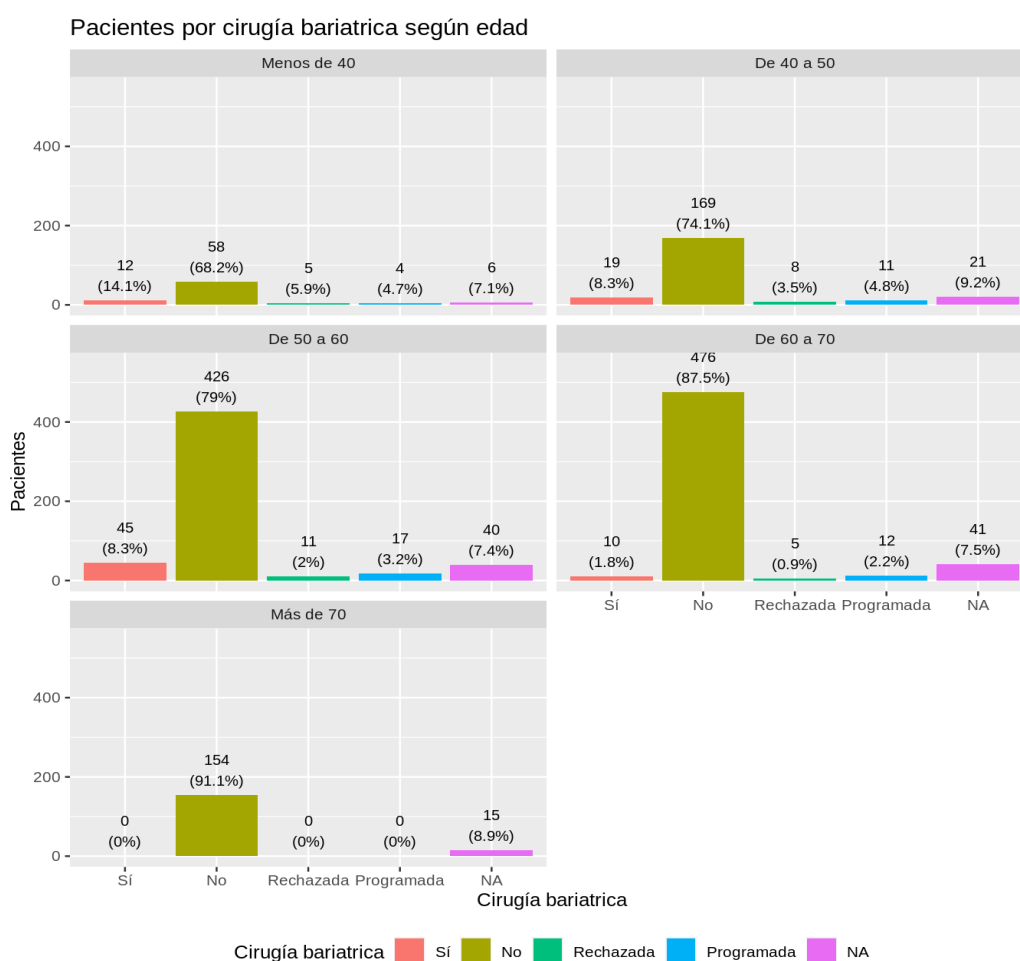
8.2.3 Interacción cirugía bariátrica y grupos de edad

Según grupos de edad, el 14% de pacientes < 40 años tienen practicada CB, un 6% rechazó el tratamiento con CB y un 5% la tienen programada. Estos porcentajes fueron superiores al resto de los grupos de edad, es decir los pacientes más jóvenes del total de pacientes de la investigación tenían un grado de obesidad susceptible del tratamiento con CB superior al resto de grupos de edad (tabla 8-31 y gráfico 8-30). Estos resultados tuvieron significación estadística $p < 0.05$, $V = 0.136$.

Tabla 8-31 CB según grupos de edad

Edad	Cirugía bariátrica									
	Sí		No		Rechazada		Programada		NA	
	n	pct	n	pct	n	pct	n	pct	n	pct
Menos de 40	12	14.12	58	68.24	5	5.88	4	4.71	6	7.06
De 40 a 50	19	8.33	169	74.12	8	3.51	11	4.82	21	9.21
De 50 a 60	45	8.35	426	79.04	11	2.04	17	3.15	40	7.42
De 60 a 70	10	1.84	476	87.50	5	0.92	12	2.21	41	7.54
Más de 70	0	0.00	154	91.12	0	0.00	0	0.00	15	8.88

Gráfico 8-30 CB según grupos de edad



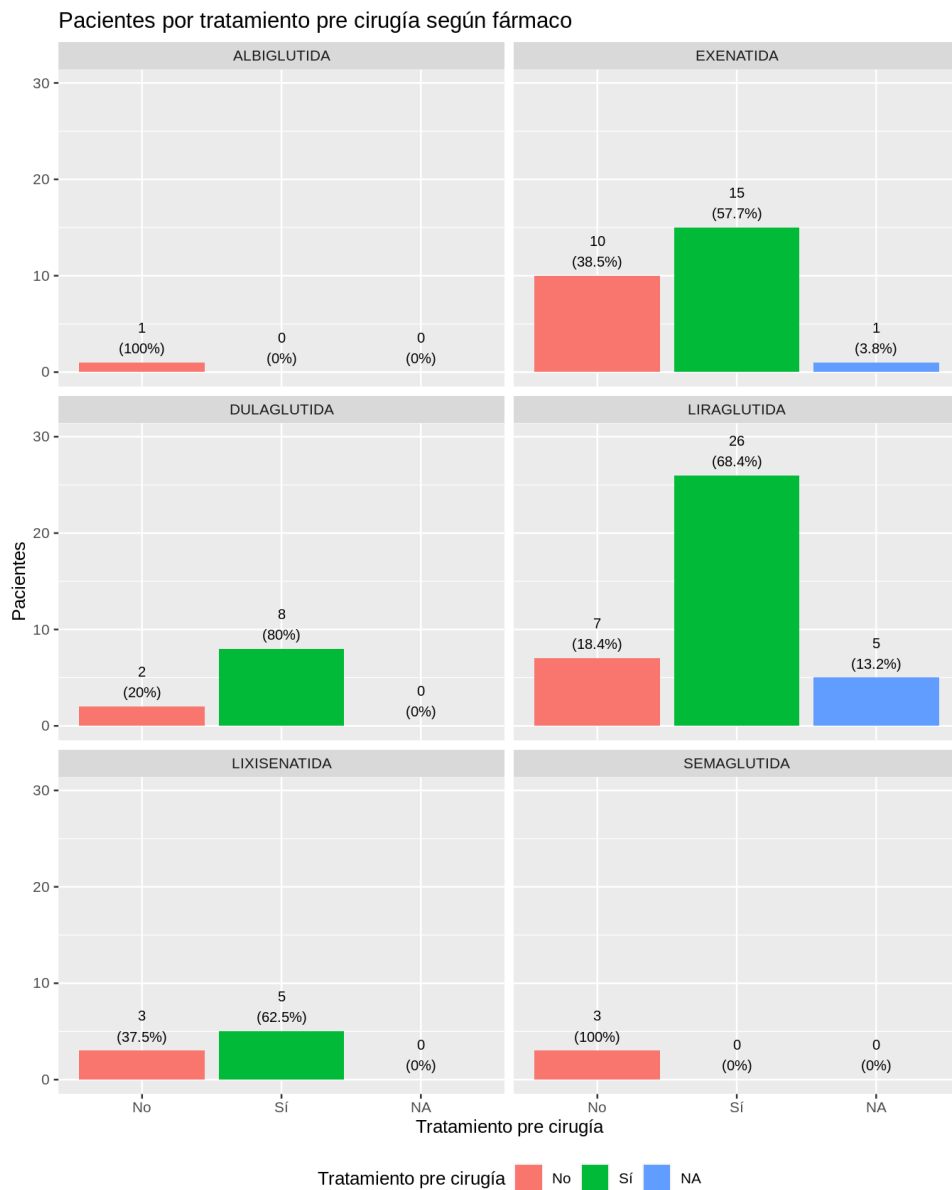
8.2.4 Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB

Se observó que los porcentajes según fármaco previo a CB fueron variables y destacó que 26 pacientes (un 30% de total de pacientes con cirugía bariátrica) fueron tratados con fármacos ar-GLP1 con posterioridad a CB, es decir que el tratamiento quirúrgico no obtuvo los resultados esperados de mejora y fue preciso recurrir al tratamiento con ar-GLP1 para el control de su DM2 y obesidad. En la tabla 8-32 y gráfico 8-31 se expresan los resultados al detalle.

Tabla 8-32 Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB según fármaco

Fármaco	Tratamiento pre cirugía					
	No		Sí		NA	
	n	pet	n	pet	n	pet
ALBIGLUTIDA	1	100.00	0	0.00	0	0.00
EXENATIDA	10	38.46	15	57.69	1	3.85
DULAGLUTIDA	2	20.00	8	80.00	0	0.00
LIRAGLUTIDA	7	18.42	26	68.42	5	13.16
LIXISENATIDA	3	37.50	5	62.50	0	0.00
SEMAGLUTIDA		100.00	0	0.00	0	0.00

Gráfico 8-31 Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB según fármaco

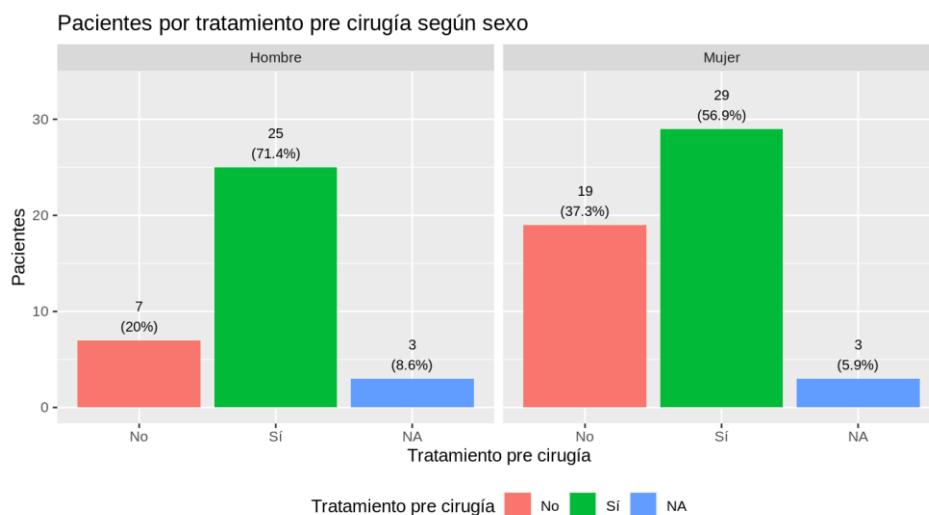


Con respecto al sexo, un 71.43% de hombres recibieron tratamiento con ar-GLP1 previo a la CB y el 37.25% de mujeres fueron tratadas con posterioridad a la CB (tabla 8-33 y gráfico 8-32).

Tabla 8-33 Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB según sexo

Sexo	Tratamiento pre cirugía					
	No		Si		NA	
	n	pct	n	pct	n	pct
Hombre	7	20.00	25	71.43	3	8.57
Mujer	19	37.25	29	56.86	3	5.88

Gráfico 8-32 Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB según sexo

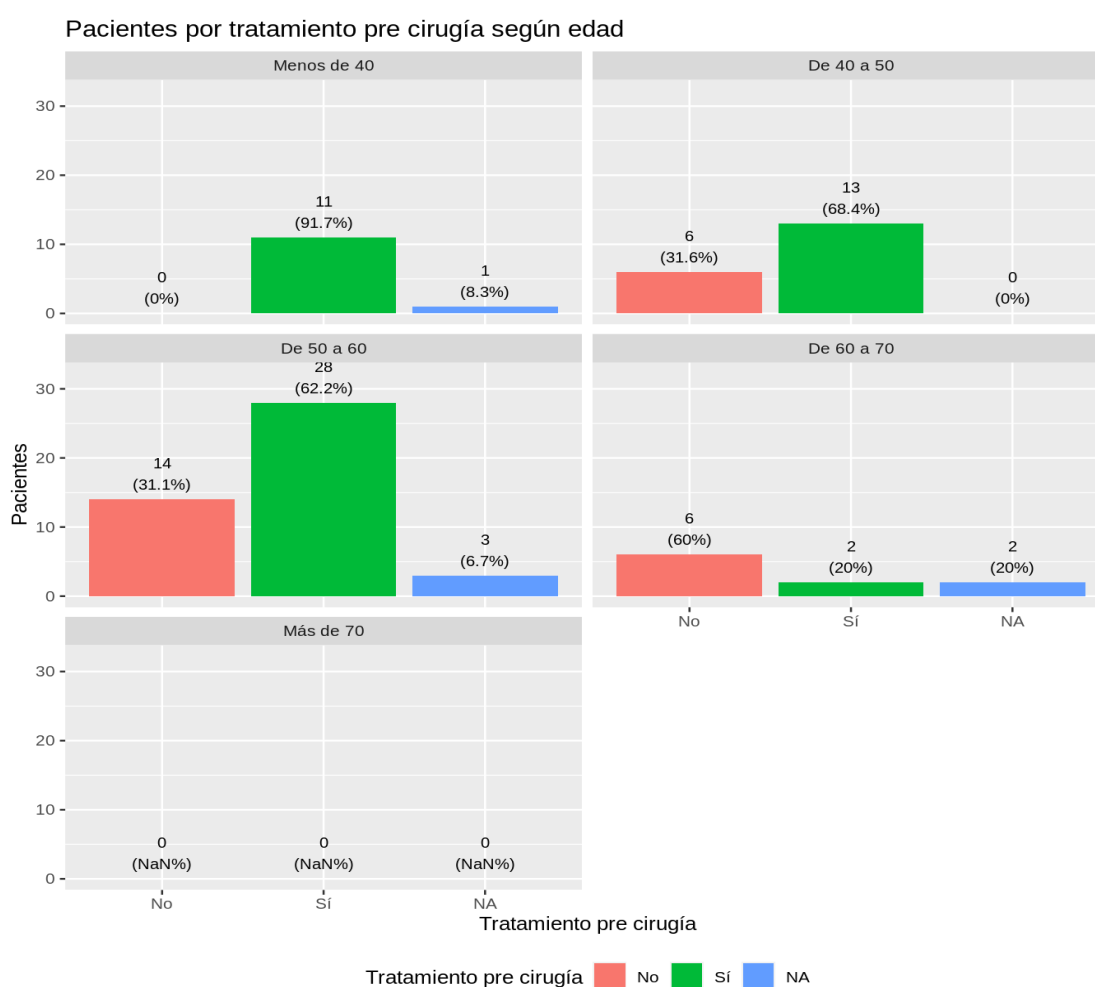


El 92% de los <40 años recibieron tratamiento con ar-GLP1 previo a CB y el 60% de pacientes entre 60-70 años fueron tratados con arGLP1 después de haber sido intervenidos de CB (tabla 8-34 y gráfico 8-33).

Tabla 8-34 Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB según grupos de edad

Edad	Tratamiento pre cirugía					
	No		Sí		NA	
	n	pct	n	pct	n	pct
Menos de 40	0	0.00	11	91.67	1	8.33
De 40 a 50	6	31.58	13	68.42	0	0.00
De 50 a 60	14	31.11	28	62.22	3	6.67
De 60 a 70	6	60.00	2	20.00	2	20.00
Más de 70	0	0.00	0	0.00	0	0.00

Gráfico 8-33 Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB según grupos de edad



8.3 EFECTOS ADVERSOS

El 9% del total de pacientes presentaron efectos adversos al tratamiento sobre todo con dulaglutida y exenatida. El 86% del total de los efectos adversos recogidos en las historias clínicas son de tipo gastrointestinal y fueron más frecuentes en mujeres con

un 10.7% frente al 7.8% de varones y con un descenso de los mismos en la revisión final del 4% y del 2.4% respectivamente. Se observó un mayor porcentaje de efectos gastrointestinales (un 12.9%) en pacientes jóvenes < 40 años al inicio del tratamiento y en todos los grupos de edad se evidenció un descenso final de los mismos (tabla 8-35 y gráfico 8-34).

Los efectos adversos notificados de tipo gastrointestinal fueron más frecuentes en mujeres con un descenso final del 4% y del 2.4% respectivamente (tabla 8-36 y gráfico 8-35).

Se observó un mayor porcentaje de efectos gastrointestinales (un 12.9%) en pacientes < 40 años, siendo el grupo de 50 a 60 años los que presentaron un menor porcentaje que se situó en el 7.4% de los tratados. Todos los grupos de edad presentaron descensos finales (tabla 8-37 y gráfico 8-36).

Tabla 8-35 Efectos adversos según fármaco

Fármaco	Tiempo	Efectos adversos											
		No		Gastrointestinal		Reacción local		Urticaria		Incumplimiento		NA	
		n	pct	n	pct	n	pct	n	pct	n	pct	n	pct
ALBIGLUTIDA	Pretest	7	70.00	3	30.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	Postest	9	90.00	1	10.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
EXENATIDA	Pretest	317	87.81	34	9.42	0	0.00	9	2.49	0	0.00	1	0.28
	Postest	345	95.57	11	3.05	0	0.00	4	1.11	1	0.28	0	0.00
DULAGLUTIDA	Pretest	480	90.06	48	9.01	1	0.19	0	0.00	4	0.75	0	0.00
	Postest	515	96.62	15	2.81	0	0.00	0	0.00	3	0.56	0	0.00
LIRAGLUTIDA	Pretest	426	91.03	38	8.12	0	0.00	3	0.64	1	0.21	0	0.00
	Postest	452	96.58	14	2.99	0	0.00	1	0.21	1	0.21	0	0.00
LIXISENATIDA	Pretest	80	80.00	17	17.00	0	0.00	3	3.00	0	0.00	0	0.00
	Postest	93	93.00	6	6.00	0	0.00	1	1.00	0	0.00	0	0.00
SEMAGLUTIDA	Pretest	88	93.62	4	4.26	0	0.00	0	0.00	1	1.06	1	1.06
	Postest	90	95.74	3	3.19	0	0.00	0	0.00	1	1.06	0	0.00

Gráfico 8-34 Efectos adversos según fármaco

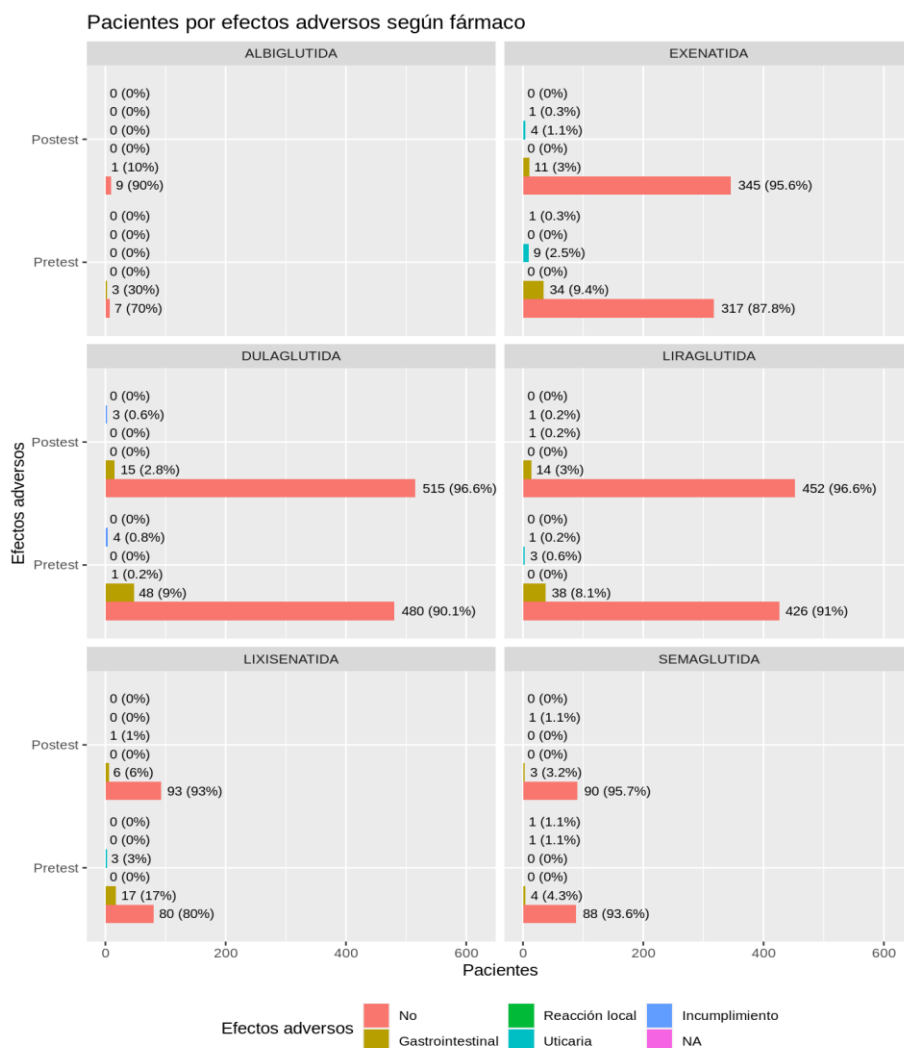


Tabla 8-36 Efectos adversos según sexo

Sexo	Tiempo	Efectos adversos											
		No		Gastrointestinal		Reacción local		Urticaria		Incumplimiento		NA	
		n	pct	n	pct	n	pct	n	pct	n	pct	n	pct
Hombre	Pretest	724	90.84	62	7.78	0	0.00	6	0.75	4	0.50	1	0.13
	Posttest	775	97.24	19	2.38	0	0.00	0	0.00	3	0.38	0	0.00
Mujer	Pretest	674	87.65	82	10.66	1	0.13	9	1.17	2	0.26	1	0.13
	Posttest	729	94.80	31	4.03	0	0.00	6	0.78	3	0.39	0	0.00

Gráfico 8-35 Efectos adversos según sexo

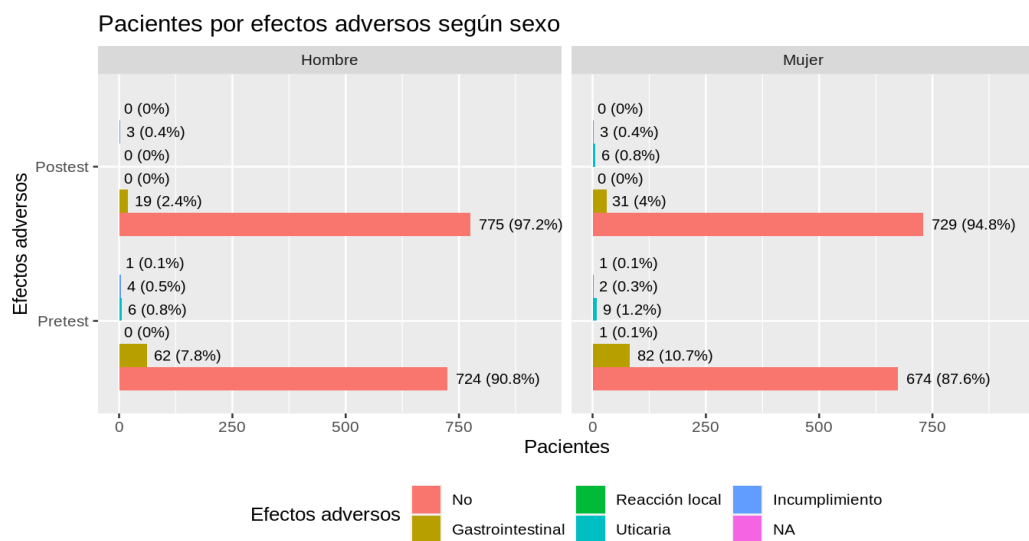
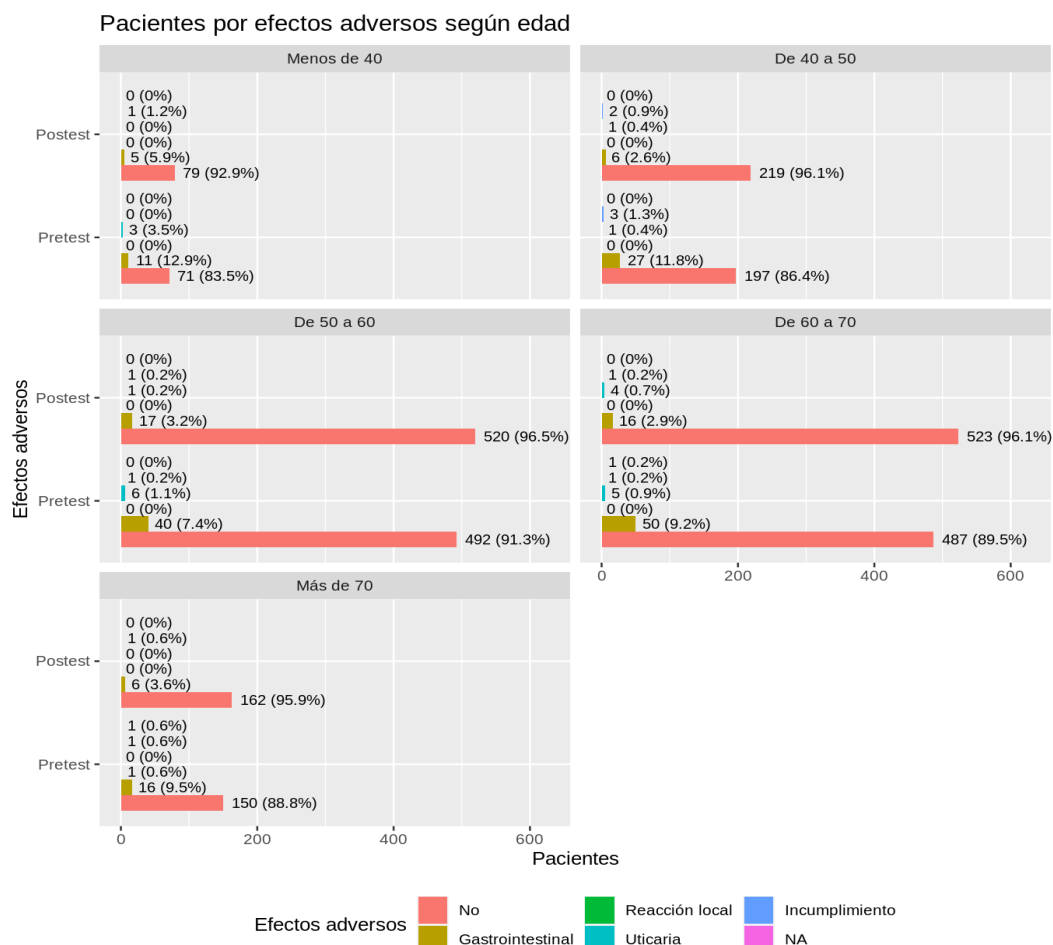


Tabla 8-37 Efectos adversos según grupos de edad

Edad	Tiempo	Efectos adversos											
		No		Gastrointestinal		Reacción local		Urticaria		Incumplimiento		NA	
		n	pct	n	pct	n	pct	n	pct	n	pct	n	pct
Menos de 40	Pretest	71	83.53	11	12.94	0	0.00	3	3.53	0	0.00	0	0.00
	Postest	79	92.94	5	5.88	0	0.00	0	0.00	1	1.18	0	0.00
De 40 a 50	Pretest	197	86.40	27	11.84	0	0.00	1	0.44	3	1.32	0	0.00
	Postest	219	96.05	6	2.63	0	0.00	1	0.44	2	0.88	0	0.00
De 50 a 60	Pretest	492	91.28	40	7.42	0	0.00	6	1.11	1	0.19	0	0.00
	Postest	520	96.47	17	3.15	0	0.00	1	0.19	1	0.19	0	0.00
De 60 a 70	Pretest	487	89.52	50	9.19	0	0.00	5	0.92	1	0.18	1	0.18
	Postest	523	96.14	16	2.94	0	0.00	4	0.74	1	0.18	0	0.00
Más de 70	Pretest	150	88.76	16	9.47	1	0.59	0	0.00	1	0.59	1	0.59
	Postest	162	95.86	6	3.55	0	0.00	0	0.00	1	0.59	0	0.00

Gráfico 8-36 Efectos adversos según grupos de edad



8.4 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

8.4.1 Peso

8.4.1.1 Interacción peso y fármaco

Los pacientes tratados con semaglutida tuvieron un peso medio inicial de 108.64 Kg. en contraste con los 78.60 Kg. de los tratados con albiglutida. Así mismo se encontraron *outliers* en la franja superior de los Boxplot con valores de hasta 200 Kg, en todos los fármacos (salvo albiglutida). Todos los fármacos lograron descenso del peso corporal con diferencias entre fármacos y siendo con semaglutida el más importante con -4.17 Kg (tabla 8-38 y gráficos 8-37 y 8-38). En el análisis de interacción, nos faltó normalidad para alguno de los niveles de las variables, pero se asumió por el *Teorema Central del Límite*. Se llevó a cabo un ANOVA que confirmó las diferencias respecto al fármaco ($\eta^2 = 0.022$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.001$).

Tabla 8-38 Peso según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Peso	ALBIGLUTIDA	Pretest	10	62.0	70.00	79.50	78.60	11.37	87.12	94.5
		Postest	8	63.5	64.60	80.25	78.04	13.22	83.62	99.0
	EXENATIDA	Pretest	351	57.0	84.70	96.00	98.62	19.35	110.00	193.8
		Postest	249	62.0	84.50	94.50	98.11	19.71	108.00	183.0
	DULAGLUTIDA	Pretest	518	58.0	83.00	95.00	96.73	17.94	108.00	179.2
		Postest	319	60.0	82.25	92.00	94.89	17.60	105.00	179.0
	LIRAGLUTIDA	Pretest	451	61.0	86.00	97.00	99.85	19.36	111.00	169.5
		Postest	353	58.5	86.00	96.00	98.73	19.36	110.00	166.9
	LIXISENATIDA	Pretest	95	63.5	86.10	97.00	99.00	19.56	106.80	190.0
		Postest	71	68.5	88.25	97.00	97.97	18.08	105.75	162.0
	SEMAGLUTIDA	Pretest	86	70.0	89.00	101.35	108.74	27.39	125.75	200.0
		Postest	30	68.0	89.25	99.25	106.36	27.02	120.50	180.9

Gráfico 8-37 Peso según fármaco

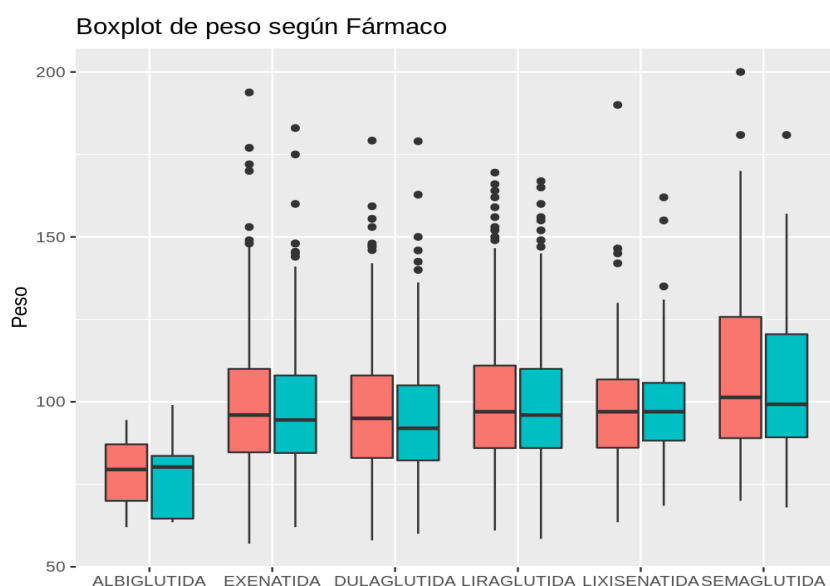
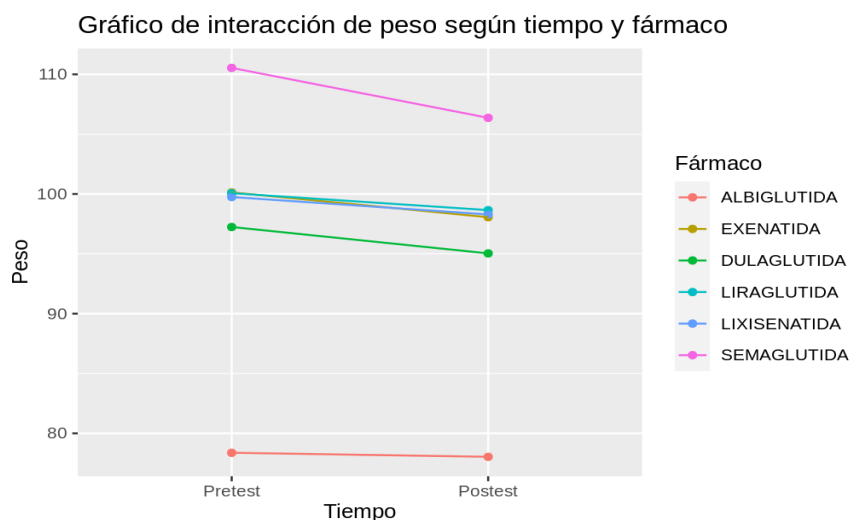


Gráfico 8-38 Peso según fármaco: interacción



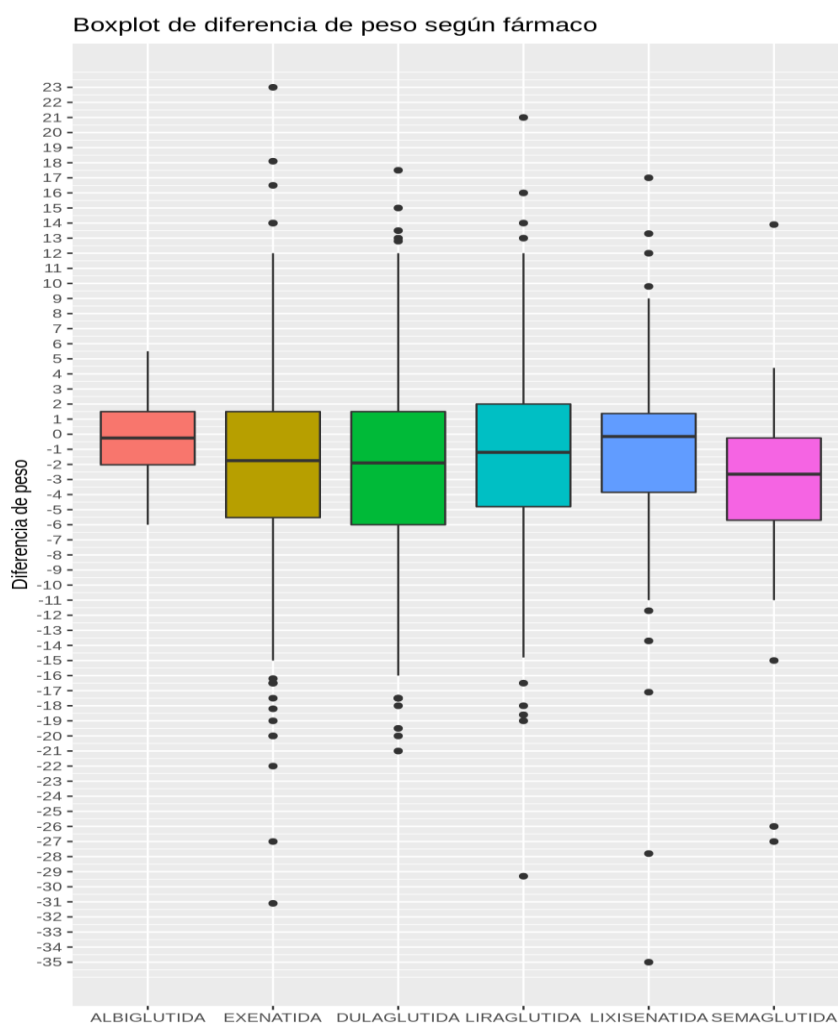
8.4.1.1.1 Diferencias de pérdida de peso según fármaco

Con todos los fármacos se evidenció una pérdida media de peso corporal con diferencias entre fármacos de significación ($\eta^2 = 0.001$) siendo con semaglutida la disminución más elevada con -4.17 Kg. Para los valores del cuartil **Q3** es preciso remarcar que con todos los fármacos se experimentaron ganancias de peso, excepto los pacientes tratados con semaglutida, que mantuvieron una pérdida de peso corporal de -0.25 Kg (tabla 8-39 y gráfico 8-39).

Tabla 8-39 Diferencias de pérdida peso según fármaco

	Fármaco	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Diferencia de peso	ALBIGLUTIDA	8	-6.0	-2.03	-0.25	-0.34	3.42	1.50	5.5
	EXENATIDA	248	-31.1	-5.52	-1.75	-2.07	7.24	1.50	23.0
	DULAGLUTIDA	315	-21.0	-6.00	-1.90	-2.21	5.97	1.50	17.5
	LIRAGLUTIDA	349	-29.3	-4.80	-1.20	-1.42	5.97	2.00	21.0
	LIXISENATIDA	70	-35.0	-3.85	-0.15	-1.46	7.72	1.38	17.0
	SEMAGLUTIDA	30	-27.0	-5.70	-2.65	-4.17	7.95	-0.25	13.9

Gráfico 8-39 Diferencias de pérdida de peso según fármaco



8.4.1.2 Interacción peso y sexo

Los varones tuvieron pesos de inicio más elevados que las mujeres con *outliers* de hasta 200 Kg en hombres y 159 Kg en mujeres. Ambos grupos evidenciaron un descenso final del peso corporal. Para el análisis de la interacción se llevó a cabo un ANOVA robusto mixto que confirmó las diferencias respecto al sexo ($\eta^2 = 0.131$), al tiempo ($\eta^2 = 0.003$) y a la interacción ($\eta^2 = 0$). Se expresan los datos al detalle en tabla 8-40 y gráficos 8-40 y 8-41).

Tabla 8-40 Peso según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máy
Peso	Hombre	Pretest	771	64.0	92.0	102.2	105.66	19.96	116.3	200.0
		Postest	521	68.0	90.6	101.0	104.19	19.49	114.0	183.0
	Mujer	Pretest	740	57.0	80.0	89.0	91.66	16.51	100.0	159.3
		Postest	509	58.5	79.0	88.5	90.45	16.24	99.0	162.8

Gráfico 8-40 Peso según sexo

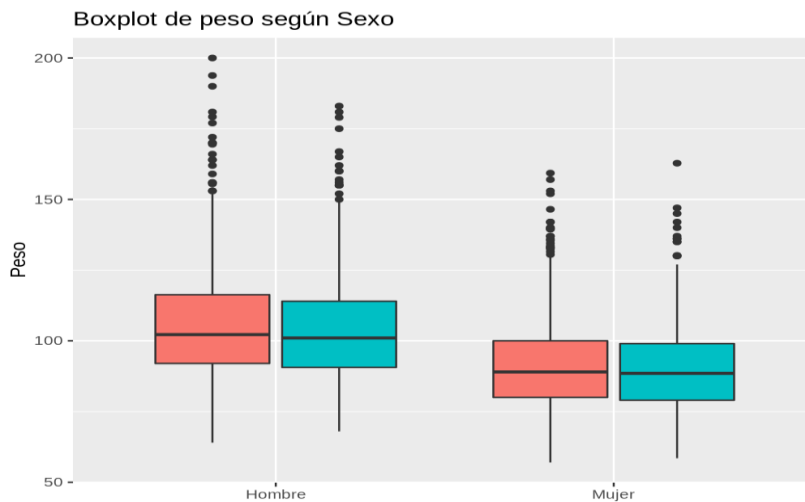
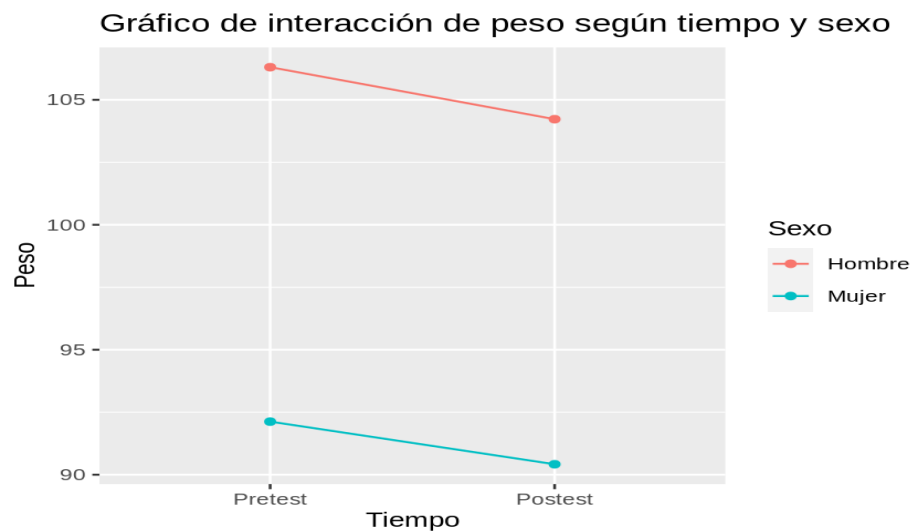


Gráfico 8-41 Peso según sexo: interacción



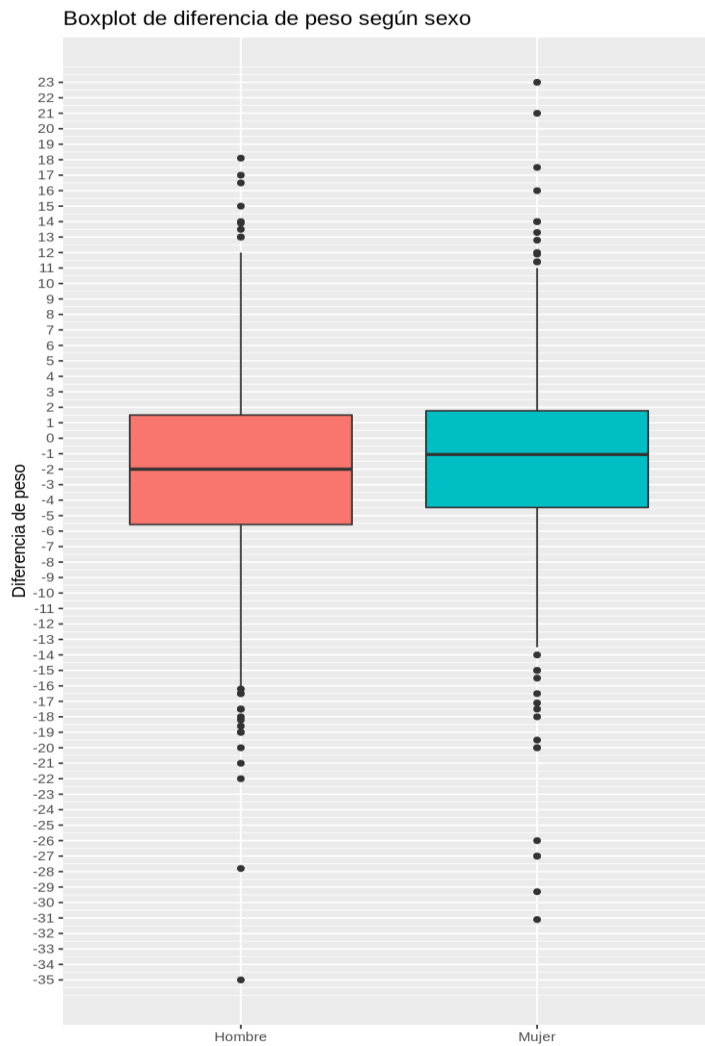
8.4.1.2.1 Diferencias de pérdida de peso según sexo

Se observó un mayor descenso del peso corporal en hombres (-2.08 Kg) que en mujeres (tabla 8-41 y gráfico 8-42), con significación estadística ($\eta^2 = 0.003$).

Tabla 8-41 Diferencias de pérdida de peso según sexo

	Sexo	N	Min	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Diferencia de peso	Hombre	518	-35.0	-5.57	-2.00	-2.08	6.53	1.50	18.1
	Mujer	502	-31.1	-4.48	-1.05	-1.71	6.45	1.77	23.0

Gráfico 8-42 Diferencias de pérdida de peso según sexo



8.4.1.3 Interacción peso y grupo de edad

Se observó que en pacientes < 40 años el peso medio inicial fue de 111.83 Kg. a diferencia del peso medio de 91.60 Kg. en pacientes >70 años. El 50% de pacientes < 40 años pesaba más de 110 Kg con una diferencia de 6 Kg más que el siguiente grupo de 40 a 50 años y de 20 Kg con respecto a los > 70 años; todos los grupos de edad evidenciaron descensos finales (tabla 8-42 y gráficas 8-43 y 8-44). Para el análisis de la interacción se llevó a cabo un ANOVA robusto mixto que confirmó estas diferencias significativas respecto a la edad ($\eta^2 = 0.069$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.002$).

Tabla 8-42 Peso según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Peso	Menos de 40	Pretest	83	67.0	92.00	110.00	111.83	26.52	121.05	193.8
		Postest	51	63.0	94.00	108.00	109.87	24.02	121.10	183.0
	De 40 a 50	Pretest	222	66.5	91.00	104.00	106.43	20.48	120.00	180.9
		Postest	144	62.9	88.75	101.00	104.29	21.63	117.10	180.9
	De 50 a 60	Pretest	520	62.0	85.00	97.15	99.45	19.10	110.00	200.0
		Postest	370	62.0	84.47	94.90	98.32	19.59	110.00	166.9
	De 60 a 70	Pretest	519	57.0	82.50	94.00	95.17	17.79	104.00	179.2
		Postest	358	58.5	82.78	92.35	94.11	16.89	103.00	179.0
	Más de 70	Pretest	166	61.5	81.12	90.00	91.60	14.69	98.00	140.0
		Postest	107	64.5	81.75	90.00	90.03	12.40	97.25	121.0

Gráfico 8-43 Peso según grupos de edad

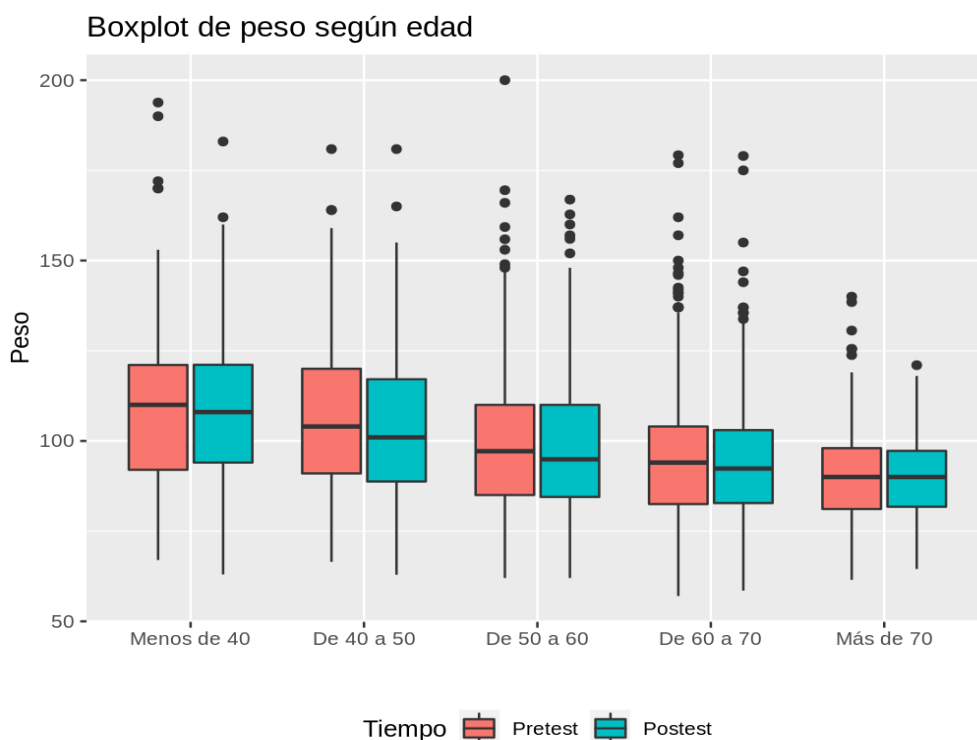
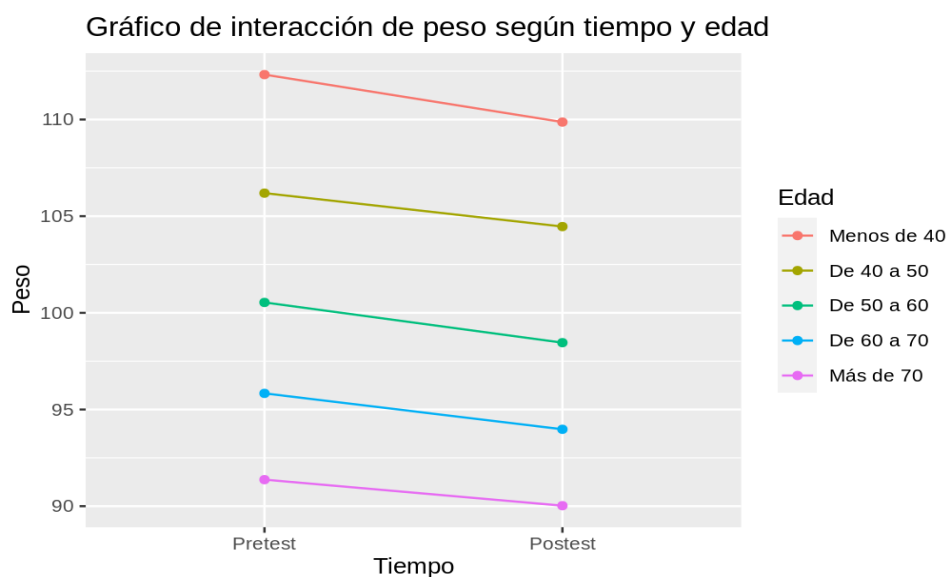


Gráfico 8-44 Peso según grupos de edad: interacción



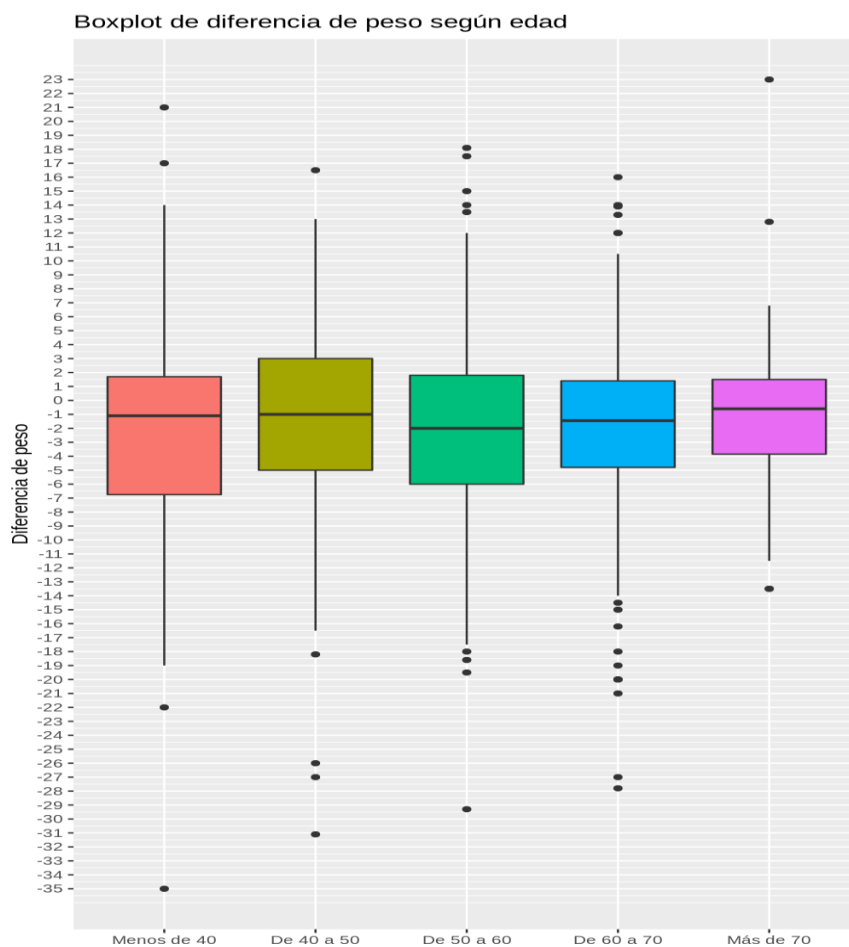
8.4.1.3.1 Diferencias de pérdida de peso según grupos de edad

En todos los grupos de edad se evidenció un descenso del peso medio significativo ($\eta^2 = 0.002$) siendo el grupo de < 40 años los que tuvieron una mayor pérdida de peso con un descenso de -2.45 Kg. El grupo de 40-50 años fue el que más ganancia de peso experimentó en el cuartil **Q3** con hasta 3 Kg más del peso inicial (tabla 8-43 y gráfico 8-45).

Tabla 8-43 Diferencias de pérdida de peso según grupos de edad

	Edad	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Diferencia de peso	Menos de 40	51	-35.0	-6.75	-1.10	-2.45	9.90	1.7	21.0
	De 40 a 50	143	-31.1	-5.00	-1.00	-1.73	7.43	3.0	16.5
	De 50 a 60	365	-29.3	-6.00	-2.00	-2.08	6.40	1.8	18.1
	De 60 a 70	354	-27.8	-4.80	-1.45	-1.86	5.93	1.4	16.0
	Más de 70	107	-13.5	-3.85	-0.60	-1.35	5.08	1.5	23.0

Gráfico 8-45 Diferencias de pérdida de peso según grupo de edad



8.4.1.4 Relación Peso y tiempo de evolución de DM2

Para el estudio de la correlación entre el peso y el tiempo de evolución de DM2, se usó el coeficiente de Pearson al suponer la normalidad por el número de datos; se eliminaron del estudio 618 individuos por ausencia de datos. Interpretamos los resultados de la siguiente manera:

$s < |0.1|$: *efecto despreciable.*

$0.1 < s < |0.3|$: *efecto pequeño*

$0.3 < s < |0.5|$: *efecto mediano.*

$s > |0.5|$: *efecto grande.*

Gráfico 8-46 Correlación peso y tiempo de evolución de DM2



Como expresa el gráfico 8-46 y según el análisis, más meses de evolución de DM2 tiene un efecto pequeño de pérdida de peso.

8.4.1.5 Relación Peso y duración de tratamiento

La respuesta al efecto de la duración del tratamiento sobre el peso corporal según el análisis, es que más meses de tratamiento con ar-GLP1 tiene un efecto despreciable de ganancia de peso como se expresa en el gráfico 8-47. Estos resultados nos indicarían una pérdida de efecto de los fármacos ar-GLP1 a lo largo del tiempo, sobre el peso corporal o respondiendo a la hipótesis inicial, más duración del tratamiento no tendría o mantendría la pérdida ponderal lograda en los inicios del tratamiento.

Gráfico 8-47 Correlación de peso y duración de tratamiento con ar-GLP1



Como respuesta a la cuestión planteada como uno de nuestros objetivos sobre el porcentaje de pacientes que consigue una pérdida o disminución de peso inicial > 5%, se encontraron 260 personas, (25.4902%) de las cuales disponíamos del peso inicial y final (que eran 1.020 de un total de 1.566).

8.4.2 Índice de Masa Corporal (IMC)

8.4.2.1 Interacción IMC y fármaco

Se observó que los pacientes tratados con semaglutida tenían un IMC medio de 38.68 Kg/m² con outilers de hasta IMC 70 Kg/m² en contraste con los tratados con albiglutida cuyo IMC medio fue de 28.10 Kg/m². Con todos los fármacos se evidenció un descenso del IMC con variaciones. El 50% de pacientes tratados con semaglutida (Q2) no modificaron el IMC. El análisis de interacción se llevó a cabo aplicando un ANOVA mixto. Nos faltó normalidad para alguno de los niveles de las variables, pero se asumió por el *Teorema Central del Límite* y se logró homocedasticidad. Se confirmaron las diferencias iniciales encontradas respecto al fármaco ($\eta^2 = 0.035$) y al descenso final ($\eta^2 = 0.001$) pero no para las variaciones de los descensos (tabla 8-44 y gráficos 8-48 y 8-49).

Tabla 8-44 IMC según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Min	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
IMC	ALBIGLUTIDA	Pretest	10	25.98	26.59	28.74	28.10	1.59	29.32	30.08
		Postest	8	25.31	26.73	27.68	27.95	1.92	28.74	31.25
	EXENATIDA	Pretest	351	24.56	32.18	35.82	36.76	5.85	40.25	61.17
		Postest	249	25.40	32.05	35.81	36.40	5.94	39.21	57.76
	DULAGLUTIDA	Pretest	518	23.96	31.49	34.63	35.48	5.52	38.67	60.89
		Postest	318	22.28	31.23	33.93	34.85	5.20	37.83	59.80
	LIRAGLUTIDA	Pretest	450	24.77	32.57	36.03	36.87	5.67	40.34	54.90
		Postest	351	24.22	32.45	35.94	36.56	5.84	39.90	59.58
	LIXISENATIDA	Pretest	95	23.90	32.25	35.63	36.90	7.26	40.60	65.11
		Postest	71	25.93	32.05	34.37	36.20	6.21	40.86	57.67
	SEMAGLUTIDA	Pretest	86	24.22	33.62	36.67	38.68	8.29	42.41	70.86
		Postest	30	28.67	33.35	36.67	38.12	6.78	41.41	54.02

Gráfico 8-48 IMC según fármaco

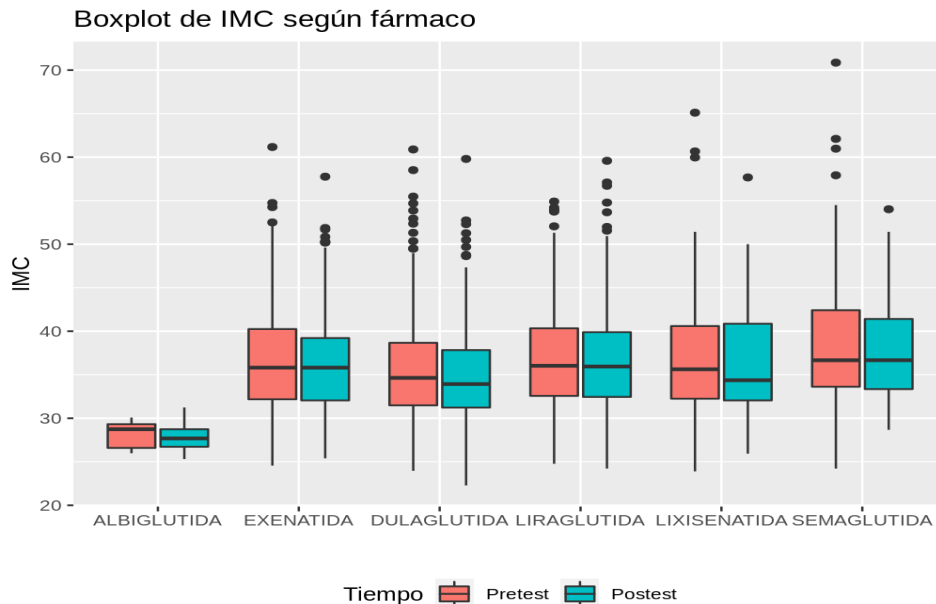
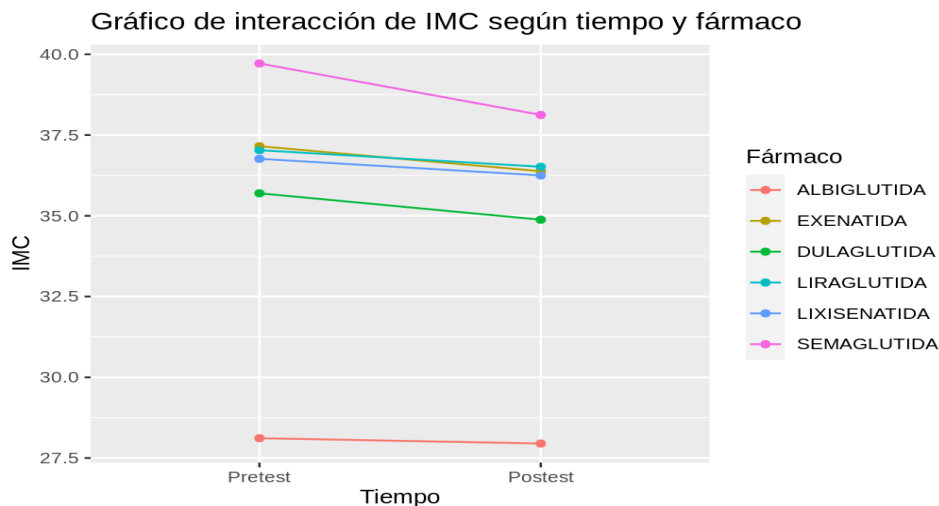


Gráfico 8-49 IMC según fármaco: interacción



8.4.2.2 Interacción IMC y sexo

Las mujeres tuvieron un IMC inicial de 36.88 Kg/m² superior al IMC de 35.97 Kg/m² de los hombres con similar descenso de los valores finales. Para la interacción se llevó a cabo un ANOVA robusto mixto comprobando los supuestos. Se encontraron diferencias significativas respecto al sexo ($\eta^2 = 0.006$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.004$), pero no para la interacción, es decir, aunque las mujeres tuvieron IMC más elevado de inicio, ambos sexos obtuvieron descensos similares (tabla 8-45 y gráfico 8-50 y 8-51).

Tabla 8-45 IMC según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
IMC	Hombre	Pretest	771	23.96	31.82	35.25	35.97	5.80	39.05	70.86
		Postest	520	22.28	31.78	34.54	35.50	5.48	38.46	57.76
	Mujer	Pretest	739	23.90	32.43	35.80	36.88	6.22	40.58	65.11
		Postest	507	22.58	32.05	35.84	36.40	6.08	39.91	59.80

Gráfico 8-50 IMC según sexo

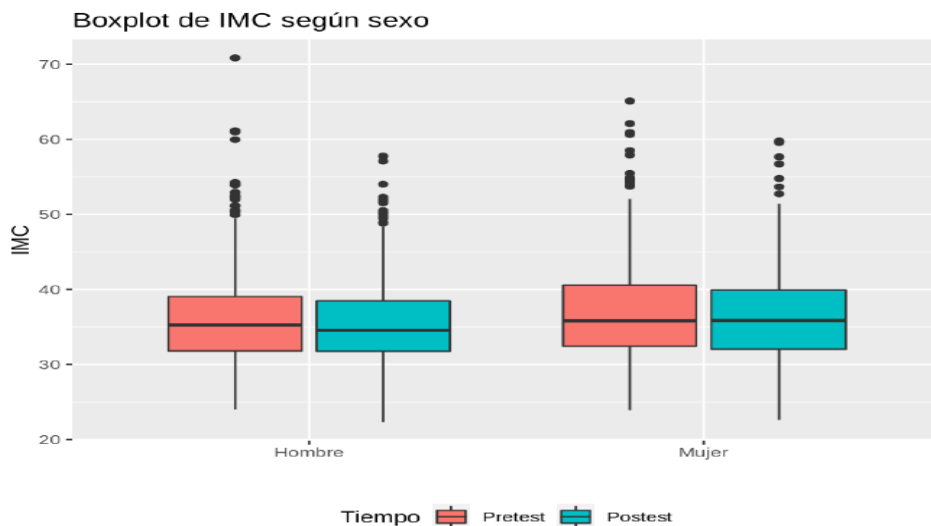
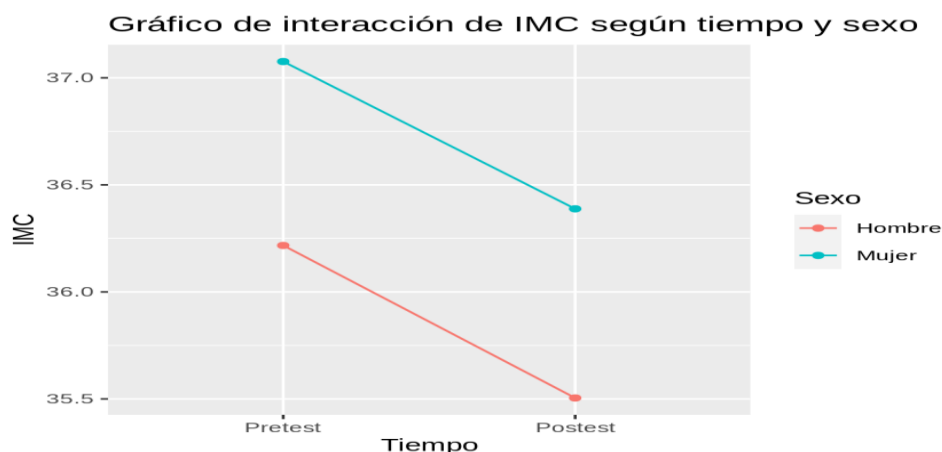


Gráfico 8-51 IMC según fármaco: interacción



8.4.2.3 Interacción IMC y grupos de edad

Se observó que los pacientes < 40 años tuvieron un IMC medio de 38.80 Kg/m² a diferencia de los >70 años cuyo IMC medio fue de 35.53 Kg/m². También destacó que el 50% del grupo de < 40 años experimentaron un aumento de 0.33 Kg/m². El descenso del IMC en todos los demás grupos de edad fue mayor conforme aumentaba la edad. Se llevó a cabo un ANOVA robusto mixto comprobando los supuestos para analizar la significación de la interacción confirmando la significación de las diferencias respecto a la edad ($\eta^2 = 0.02$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.002$) pero no para la interacción, es decir, se confirmaron las diferencias de IMC iniciales, así como los descensos finales que no obtuvieron significación estadística de sus variaciones (tabla 8-46 y gráficos 8-52 y 8-53).

Tabla 8-46 IMC según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
IMC	Menos de 40	Pretest	83	25.27	32.53	38.20	38.80	7.80	42.76	61.17
		Posttest	51	26.56	32.54	38.53	38.68	7.38	42.42	59.58
	De 40 a 50	Pretest	222	25.97	33.03	36.52	37.42	6.10	41.29	60.98
		Posttest	144	24.22	32.56	36.02	36.73	6.36	40.77	57.09
	De 50 a 60	Pretest	519	25.08	32.30	35.26	36.36	5.91	39.62	70.86
		Posttest	367	24.84	32.05	34.66	35.97	5.92	39.00	59.80
	De 60 a 70	Pretest	519	23.90	31.64	35.36	35.95	5.93	38.81	65.11
		Posttest	358	22.28	31.83	34.71	35.55	5.33	38.53	56.71
	Más de 70	Pretest	166	25.71	31.63	35.07	35.53	5.08	38.98	54.69
		Posttest	107	26.10	30.97	34.17	34.84	4.76	38.41	47.33

Gráfico 8-52 IMC según grupos de edad

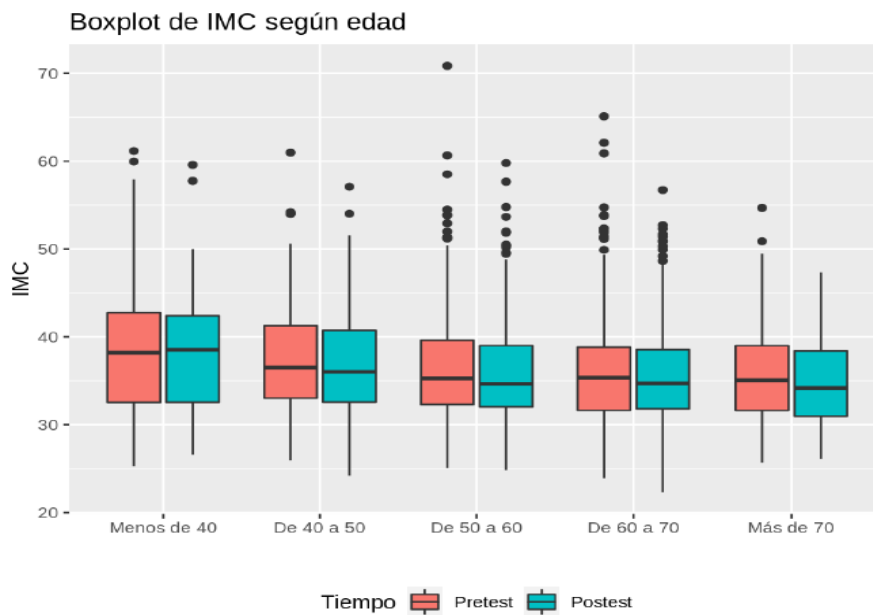
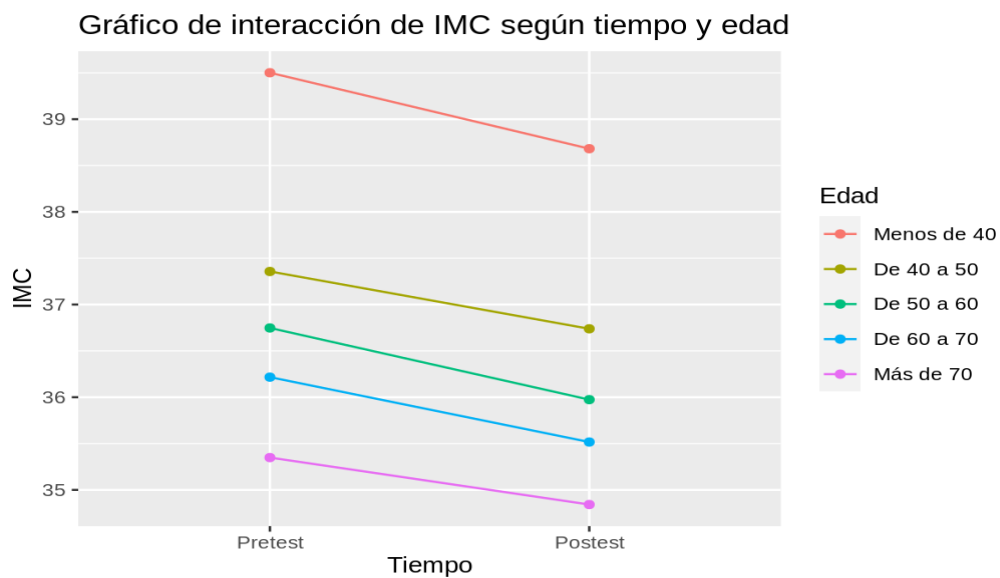
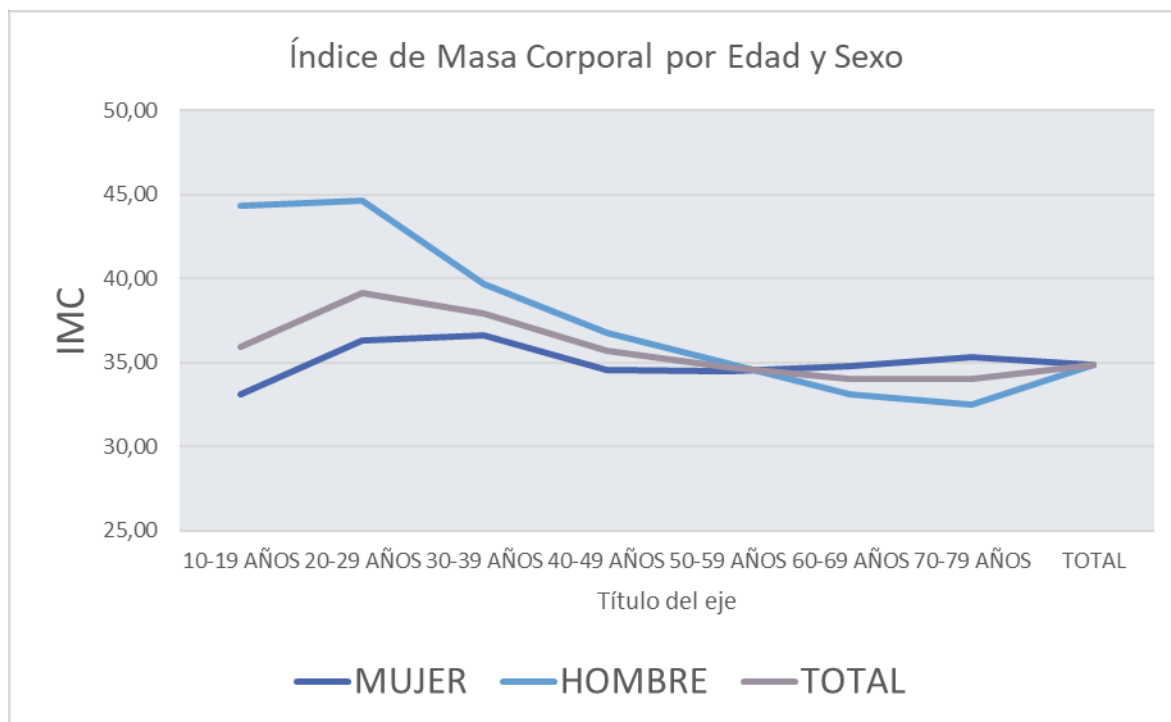


Gráfico 8-53 IMC según grupos de edad: interacción



Si tenemos en cuenta el IMC según edad y sexo, los varones más jóvenes tienen IMC más elevados que las mujeres jóvenes, en el grupo de edad 50 -59 años los IMC se igualan en ambos sexos para, en los > 70 años, situarse las mujeres con el IMC por encima de los hombres (gráfico 8-54).

Gráfico 8-54 IMC relación entre grupos de edad y sexo



8.4.3 Perímetro abdominal (PA)

De los 1566 pacientes solo en **242** fue recogido el PA al inicio del tratamiento (15%) y en 139 al final del mismo (9%), es decir menos del 5% de pacientes tenía correctamente recogido este dato en su historia clínica a pesar de ser de especial relevancia en la mejor valoración de la adiposidad visceral. El 50% de pacientes < 40 años, los más jóvenes, tenían un PA de 124 cm. (el más elevado de todos los grupos de edad), al inicio del tratamiento con aumento final de 7 cm; si bien es cierto que, en general todos los perímetros medios en todos los grupos de edad experimentaron un descenso final, estos datos no han tenido significación estadística.

8.4.3.1 Interacción entre PA y fármaco

Los valores iniciales medios de PA tuvieron discretas variaciones según el fármaco y se observaron descensos siendo con semaglutida el más destacado con hasta -12 cm. Se llevó a cabo un ANOVA mixto para analizar la relación, al estudiar los supuestos nos quedamos con 77 individuos. Se confirmó la significación de los descensos para todos los fármacos ($\eta^2 = 0.007$), pero no las variaciones entre fármacos (tabla 8-47 y gráficos 8-55 y 8-56).

Tabla 8-47 PA según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Perímetro abdominal	EXENATIDA	Pretest	41	93	105.00	114.0	114.78	12.12	122.00	155
		Postest	26	94	105.25	111.0	115.15	12.86	122.25	142
	DULAGLUTIDA	Pretest	110	86	108.00	113.0	115.37	12.23	122.75	150
		Postest	55	87	106.00	112.0	112.80	11.42	120.00	139
	LIRAGLUTIDA	Pretest	67	98	109.00	116.0	118.52	15.11	125.00	180
		Postest	50	92	108.25	113.5	113.58	8.93	121.00	130
	LIXISENATIDA	Pretest	10	104	115.25	123.0	120.60	10.27	126.75	133
		Postest	6	106	108.00	116.5	118.33	12.94	123.50	140
	SEMAGLUTIDA	Pretest	14	100	113.25	121.0	118.71	9.98	127.00	130
		Postest	2	103	106.00	109.0	109.00	8.49	112.00	115

Gráfico 8-55 PA según fármaco

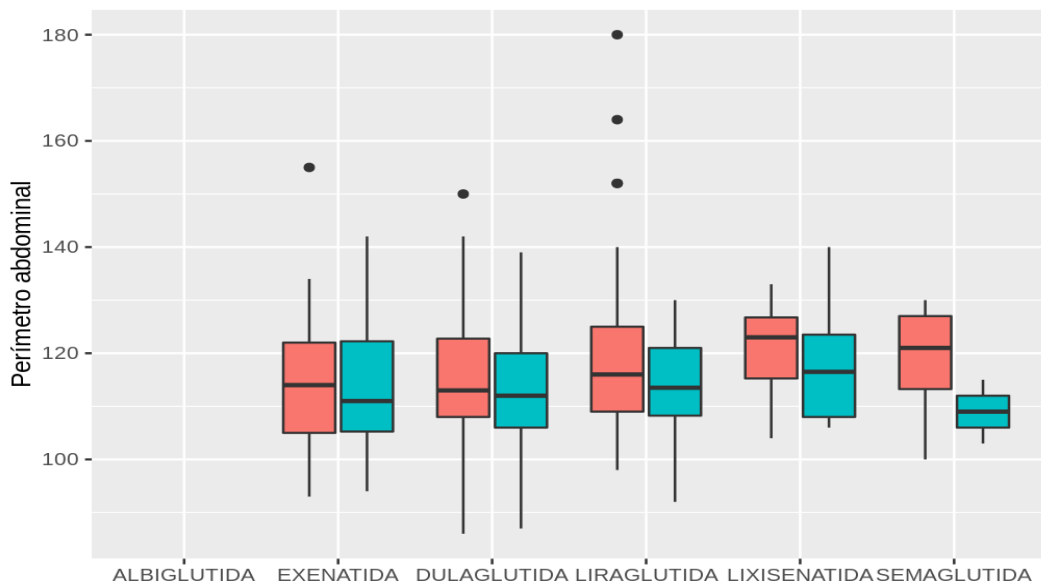
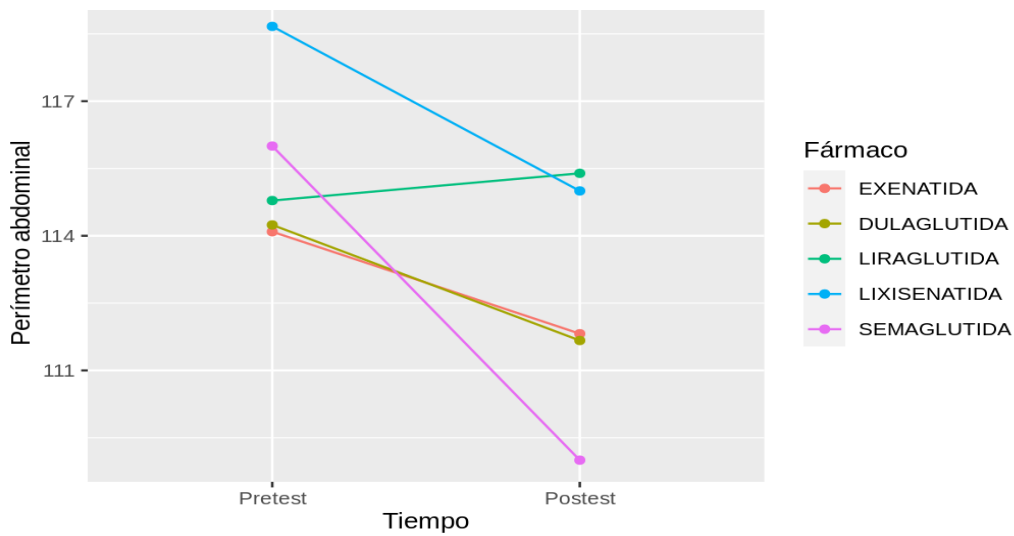


Gráfico 8-56 PA según fármaco: interacción



8.4.3.2 Interacción PA según sexo

Los hombres tuvieron un PA medio inicial de 118.95 cm, superior a las mujeres de 113.95 cm, las cuales experimentaron un mayor descenso de -3.46 cm. frente a los hombres con un descenso de -2.05 cm. Se llevó a cabo un ANOVA mixto que confirmó la significación de las diferencias respecto al sexo ($\eta^2 = 0.077$) y a los descensos ($\eta^2 = 0.006$), pero no para la interacción, es decir las diferencias iniciales del PA según sexo tuvieron significación estadística, así como el descenso que sucedió en ambos grupos sin diferencias (tabla 8-48 y gráfico 8-57 y 8-58).

Tabla 8-48 PA según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Perímetro abdominal	Hombre	Pretest	126	93	110	118.0	118.95	12.93	126.75	164
		Posttest	70	87	110	115.5	116.90	11.63	124.00	142
	Mujer	Pretest	116	86	105	112.0	113.95	12.46	120.25	180
		Posttest	69	88	104	110.0	110.46	8.99	116.00	131

Gráfico 8-57 PA según sexo

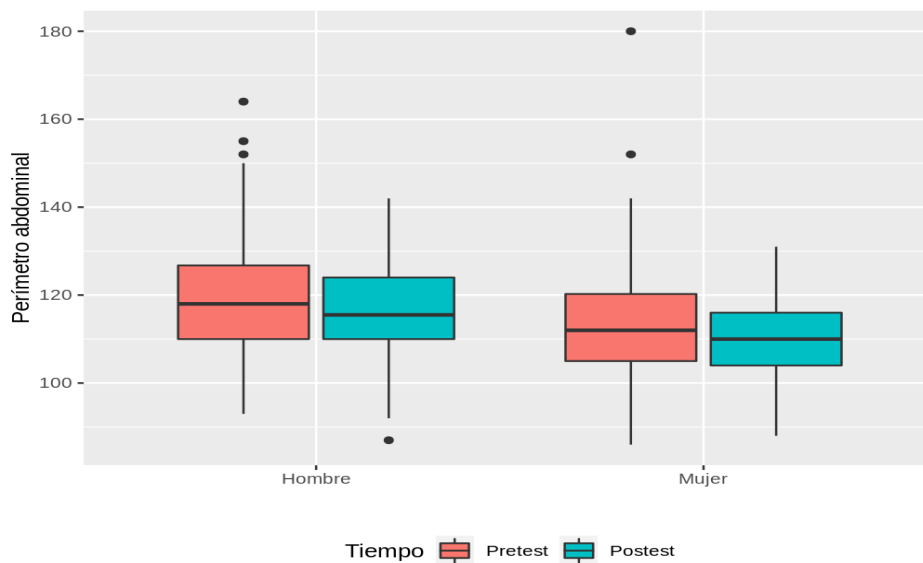
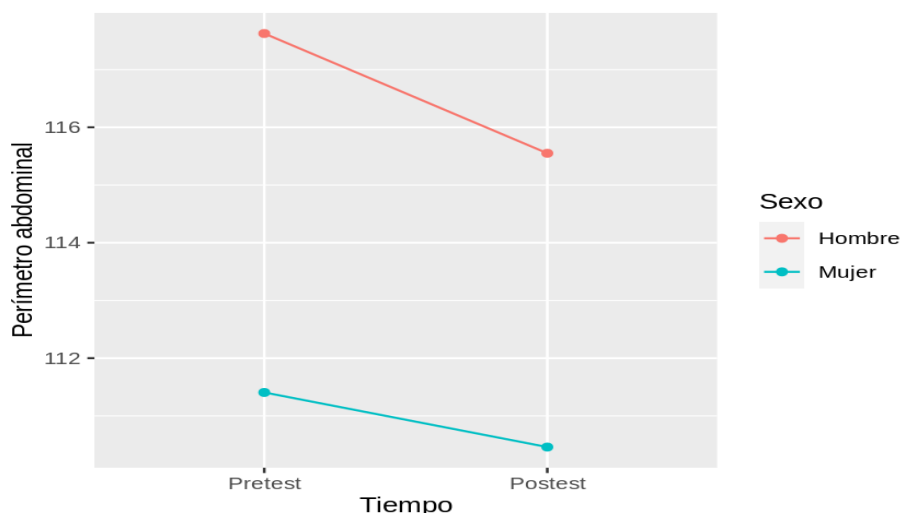


Gráfico 8-58 PA según sexo: interacción



8.4.3.3 Interacción entre PA y grupos de edad

Se observó que los pacientes < 40 años con 126.36 cm, tenían el PA medio inicial más elevado de todos los grupos de edad. Los pacientes mayores de 70 años tuvieron el mayor descenso. Al realizar el análisis para comprobar la relación no se encontraron diferencias respecto a la edad, ni al tiempo ni a la interacción, por tanto, estas diferencias no tuvieron significación estadística, se expresan los datos al detalle en la tabla 8-49 y gráficos 8-59 y 8-60.

Tabla 8-49 PA según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Perímetro abdominal	Menos de 40	Pretest	14	103	118.75	124	126.36	18.64	131.75	180
		Postest	3	104	117.50	131	125.00	18.73	135.50	140
	De 40 a 50	Pretest	37	91	109.00	116	115.68	11.31	125.00	139
		Postest	11	96	108.00	114	115.27	13.18	125.00	139
	De 50 a 60	Pretest	75	99	107.50	113	115.75	11.29	122.00	155
		Postest	46	88	106.25	113	113.28	10.73	119.75	141
	De 60 a 70	Pretest	86	86	107.25	115	116.20	13.70	123.00	164
		Postest	57	87	105.00	113	113.21	10.81	120.00	142
	Más de 70	Pretest	30	93	108.50	115	116.10	12.20	123.75	150
		Postest	22	100	107.00	112	113.55	8.92	119.00	131

Gráfico 8-59 PA según grupos de edad

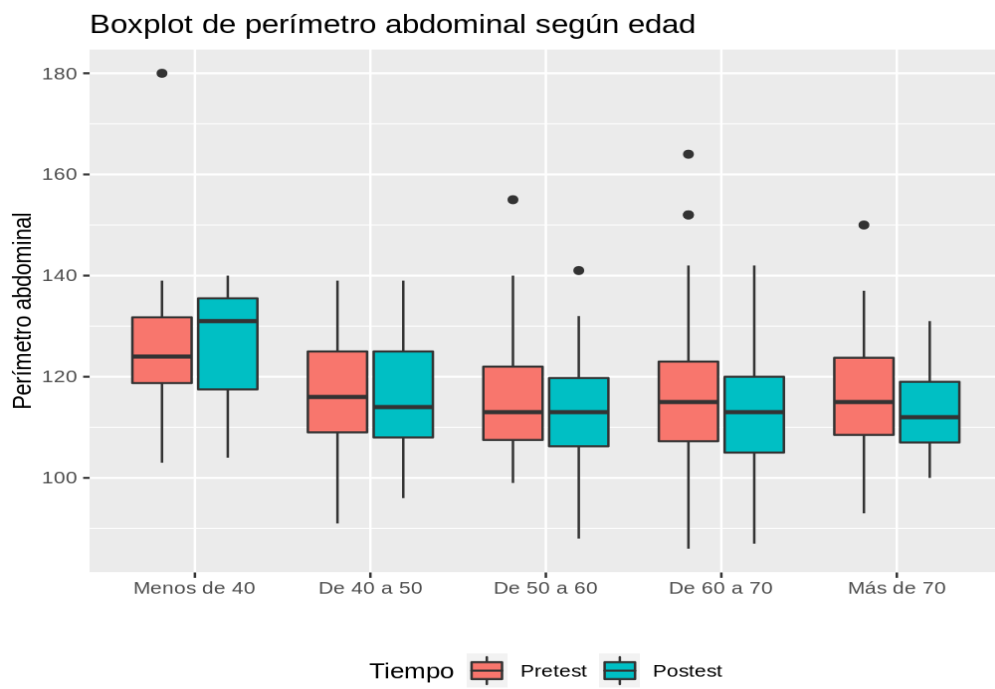
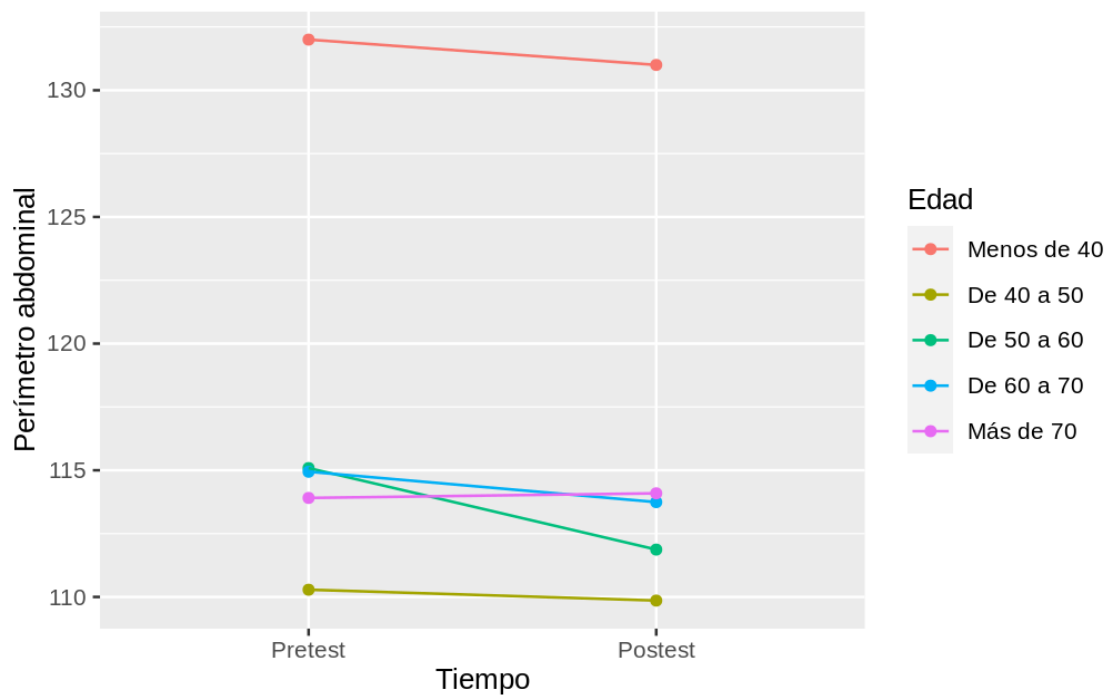


Gráfico 8-60 PA según grupos de edad: interacción



8.5 CONTROL GLUCÉMICO

8.5.1 Glucemia plasmática

8.5.1.1 Interacción glucemia plasmática según fármaco

Las cifras medias de glucemia plasmática iniciales fueron variables y destacó la presencia de *outliers* superiores a 300 mg/dL con todos los fármacos. Se evidenciaron descensos con todos los fármacos y diferencias según fármaco siendo con liraglutida el menor descenso con solo 8 mg/dL de descenso en contraposición con los -32 mg/dL con albiglutida. Para analizar las diferencias se llevó a cabo un ANOVA mixto que confirmó la significación respecto al descenso final ($\eta^2 = 0.006$) y las variaciones observadas de las disminuciones según fármaco ($\eta^2 = 0.004$) (tabla 8-50 y gráficos 8-61 y 8-62).

Tabla 8-50 Glucemia plasmática según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Glucemia	ALBIGLUTIDA	Pretest	10	151	160.50	194	196.20	42.98	214.75	288
		Postest	7	134	153.00	163	164.71	21.99	175.50	199
	EXENATIDA	Pretest	344	72	113.50	140	152.72	56.15	174.25	363
		Postest	306	65	106.00	129	136.25	47.53	152.50	381
	DULAGLUTIDA	Pretest	529	53	118.00	151	163.06	60.57	196.00	379
		Postest	401	50	102.00	125	137.66	52.58	154.00	398
	LIRAGLUTIDA	Pretest	452	58	111.00	138	148.71	53.38	172.00	350
		Postest	408	69	105.00	128	140.21	50.05	160.25	350
	LIXISENATIDA	Pretest	94	75	117.25	151	155.68	47.14	182.25	304
		Postest	83	70	113.00	131	144.55	49.64	163.00	396
	SEMAGLUTIDA	Pretest	87	61	113.00	138	154.93	72.50	159.50	571
		Postest	35	69	97.00	124	127.40	37.44	144.50	228

Gráfico 8-61 Glucemia plasmática según fármaco

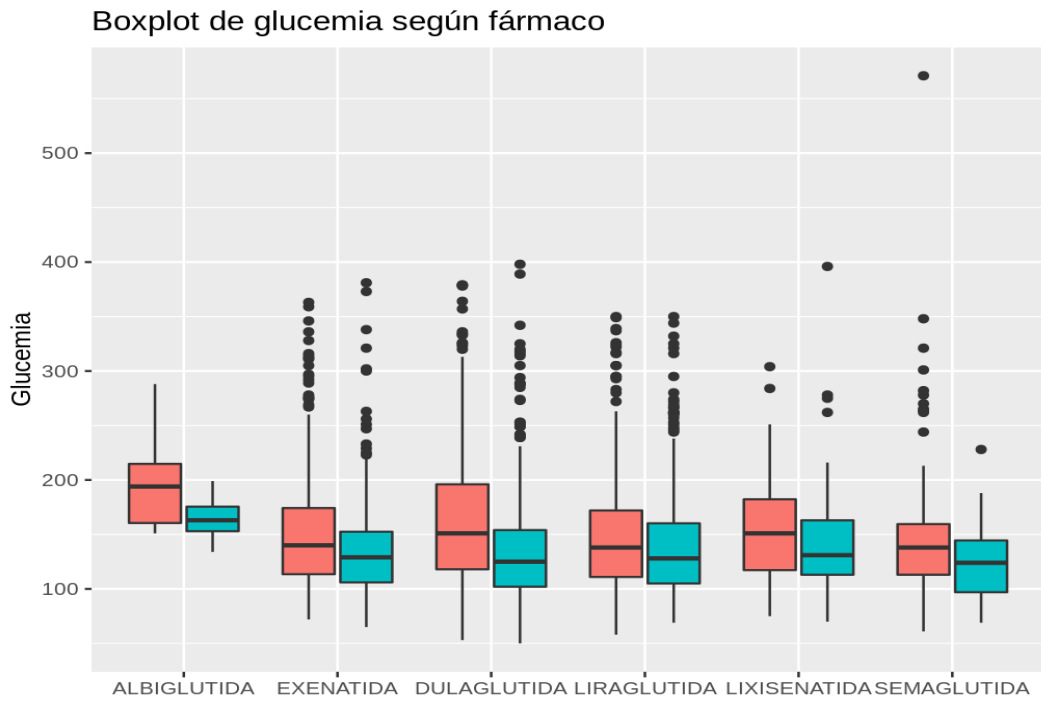
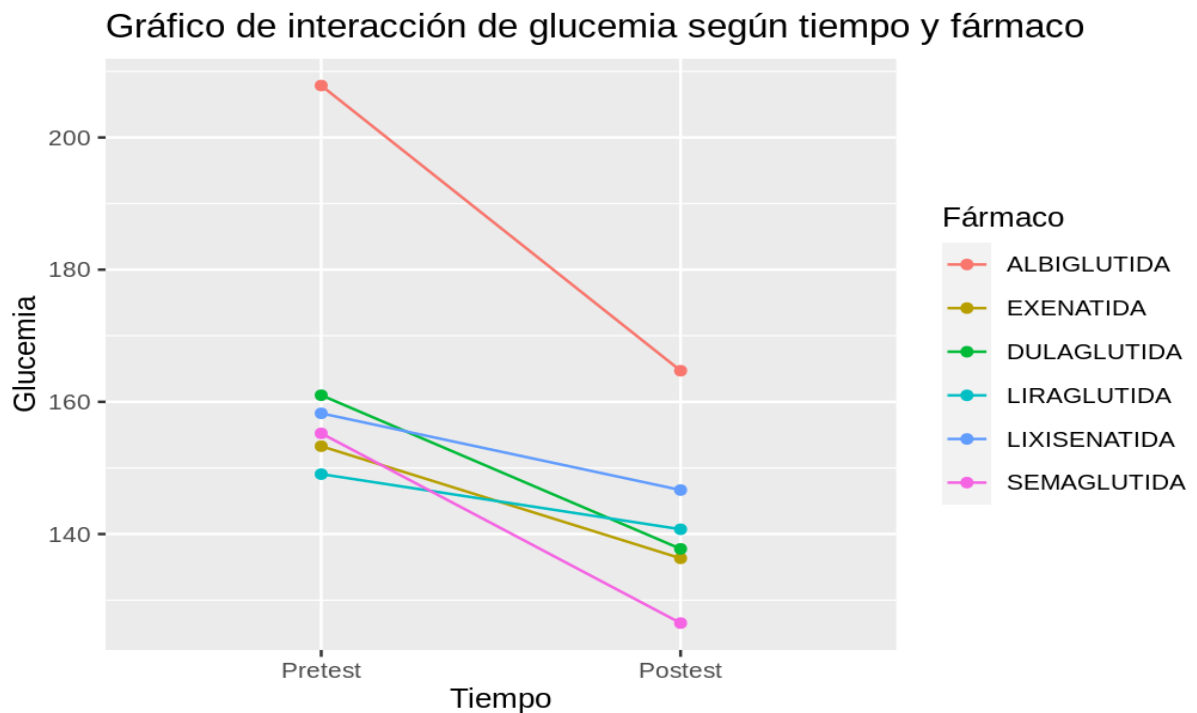


Gráfico 8-62 Glucemia plasmática según fármaco: interacción



8.5.1.2 Interacción glucemia plasmática según sexo

Los hombres tuvieron cifras medias iniciales de 162.45 mg/dL, superiores a las mujeres (148.74 mg/dL), en ambos grupos se evidenció un descenso final, que tras ser analizado mediante un ANOVA mixto confirmó estas diferencias significativas respecto al sexo ($\eta^2 = 0.007$), al tiempo ($\eta^2 = 0.023$) y a la interacción ($\eta^2 = 0.002$), es decir, la glucemia inicial era más elevada en hombres con mayor descenso (-22mg/dL) que en mujeres (-12 mg/dL) como se expresa en la tabla 8-51 y gráficos 8-63 y 8-64.

Tabla 8-51 Glucemia plasmática según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Min	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Glucemia	Hombre	Pretest	773	53	120	150	162.45	59.01	191	571
		Posttest	619	50	107	131	140.55	49.12	161	398
	Mujer	Pretest	743	58	108	135	148.74	55.55	173	379
		Posttest	621	61	101	124	136.41	50.58	155	389

Gráfico 8-63 Glucemia plasmática según sexo

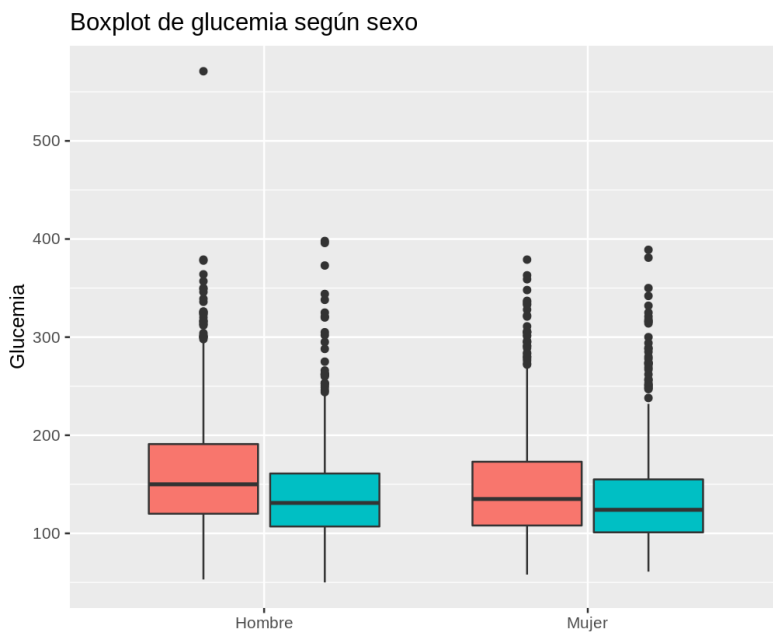
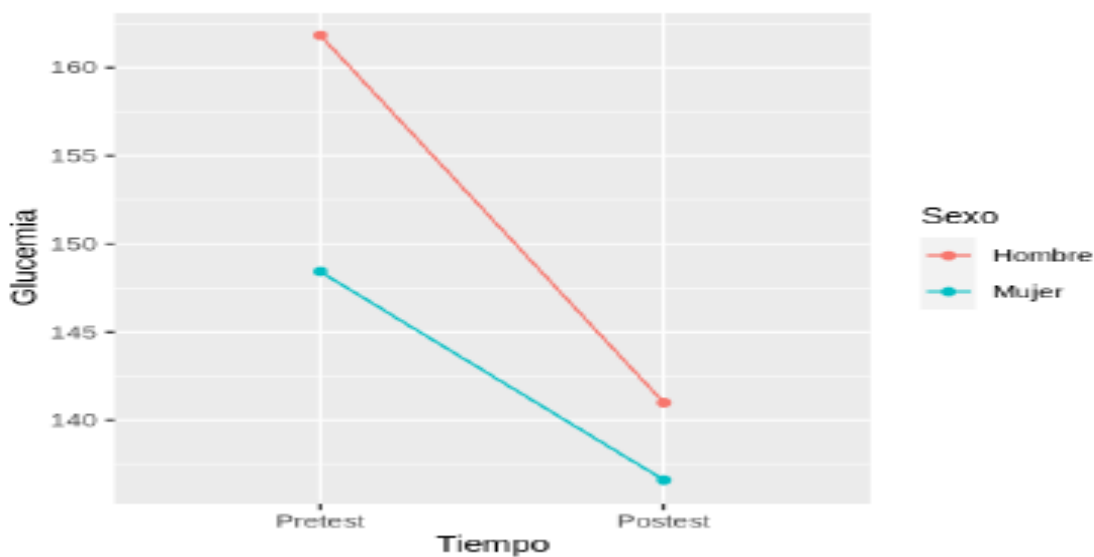


Gráfico 8-64 Glucemia plasmática según sexo: interacción



8.5.1.3 Interacción glucemia plasmática según edad

Con respecto a los grupos de edad no se observaron diferencias en las medias iniciales de glucemia plasmática que se situaron sobre los 150 mg/dL . Se llevó a cabo un ANOVA mixto, para analizar la interacción, encontrándose diferencias respecto al tiempo ($\eta^2 = 0.012$), pero no respecto a la edad ni a la interacción, es decir, la glucosa desciende significativamente independiente de la edad como se expresa en la tabla 8-52 y gráficos 8-65 y 8-66.

Tabla 8-52 Glucemia plasmática según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Glucemia	Menos de 40	Pretest	79	69	114.50	140.0	151.56	58.62	170.50	379
		Posttest	62	65	98.25	129.0	142.60	61.47	161.75	373
	De 40 a 50	Pretest	222	69	113.00	139.5	158.59	61.36	193.25	350
		Posttest	179	63	100.00	122.0	135.26	49.73	155.00	396
	De 50 a 60	Pretest	522	67	114.00	143.0	156.41	59.32	182.75	571
		Posttest	447	63	105.50	129.0	138.55	48.54	159.50	398
	De 60 a 70	Pretest	528	58	115.00	145.0	155.05	55.63	182.00	379
		Posttest	426	50	105.25	128.5	139.57	50.43	156.00	381
	Más de 70	Pretest	164	53	114.00	144.5	154.02	54.24	173.25	364
		Posttest	125	69	104.00	128.0	137.02	47.20	155.00	332

Gráfico 8-65 Glucemia plasmática según grupos de edad

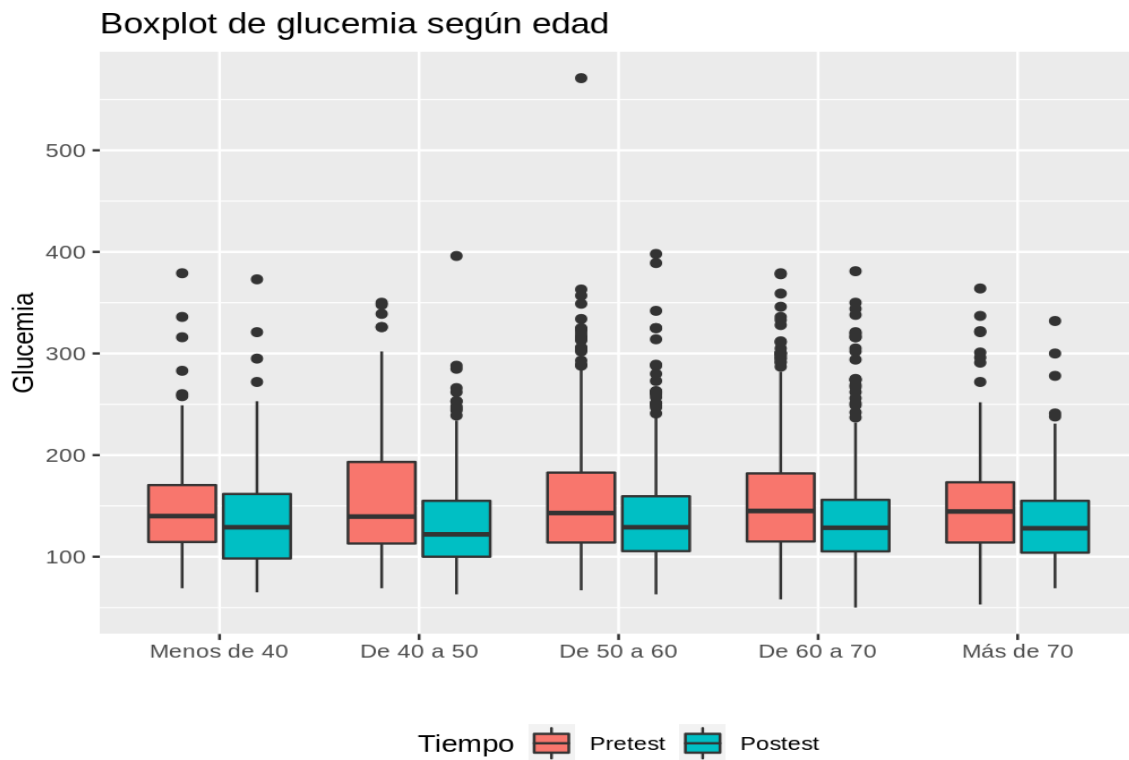
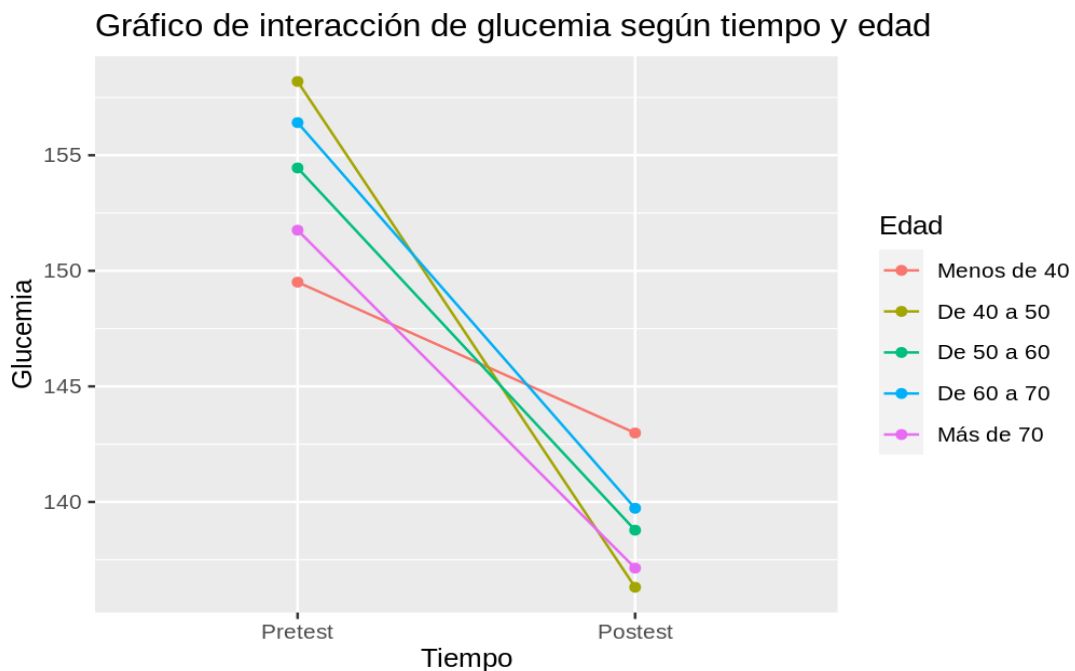


Gráfico 8-66 Glucemia plasmática según grupos de edad: interacción



8.5.1.4 Relación glucemia plasmática y tiempo de evolución de DM2

Para conocer la influencia sobre la glucemia del tiempo de evolución de DM2, se procedió a analizar las variables con el coeficiente de Pearson; se eliminaron del estudio 428 de los individuos ya que tienen missings en algunas de las variables. Como se expresa en el gráfico 8-67, más meses de evolución de DM2 tiene un efecto pequeño de aumento de glucemia plasmática.

Gráfico 8-67 Correlación de glucemia plasmática y tiempo de evolución de DM2



8.5.1.5 Relación glucemia plasmática y duración de tratamiento

Así mismo tras realizar el análisis de correlación entre la duración en meses de tratamiento y su efecto sobre la glucemia, como se aprecia en el gráfico 8-68, más meses de tratamiento se correlaciona con un muy discreto aumento de las cifras de glucemia plasmática.

Gráfico 8-68 Correlación de glucemia plasmática y duración del tratamiento con ar-GLP1



8.5.2 Hemoglobina Glicosilada (HbA1c)

8.5.2.1 Interacción entre HbA1c y fármaco

La media inicial de HbA1c presentó discretas variaciones según fármaco sin significación estadística, estableciéndose una cifra media de 7.84%. Los descensos encontrados con todos los fármacos fueron analizados mediante ANOVA mixto, sin encontrar diferencias para el fármaco, ni para el tiempo ni para la interacción como se expresa en la tabla 8-53 y gráficos 8-69 y 8-70.

Tabla 8-53 HbA1c según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Hemoglobina glicosilada	ALBIGLUTIDA	Pretest	10	6.9	7.85	8.35	8.15	0.63	8.47	9.2
		Postest	8	6.2	7.32	7.80	7.85	1.13	8.22	9.8
	EXENATIDA	Pretest	322	4.9	6.50	7.40	7.71	1.59	8.60	14.4
		Postest	285	4.5	6.40	7.10	7.29	1.31	8.00	12.8
	DULAGLUTIDA	Pretest	508	4.6	6.80	7.80	8.08	1.73	9.20	14.6
		Postest	367	4.4	6.40	7.10	7.42	1.50	8.10	14.1
	LIRAGLUTIDA	Pretest	421	4.7	6.50	7.30	7.61	1.56	8.40	14.6
		Postest	363	4.9	6.40	7.20	7.38	1.36	8.10	13.7
	LIXISENATIDA	Pretest	88	5.4	6.80	7.65	7.85	1.51	8.62	13.0
		Postest	76	5.3	6.57	7.25	7.45	1.36	8.22	11.2
	SEMAGLUTIDA	Pretest	76	5.1	6.50	7.30	7.64	1.69	8.62	14.4
		Postest	32	5.1	6.20	7.00	7.14	1.39	7.85	11.0

Gráfico 8-69 HbA1c según fármaco

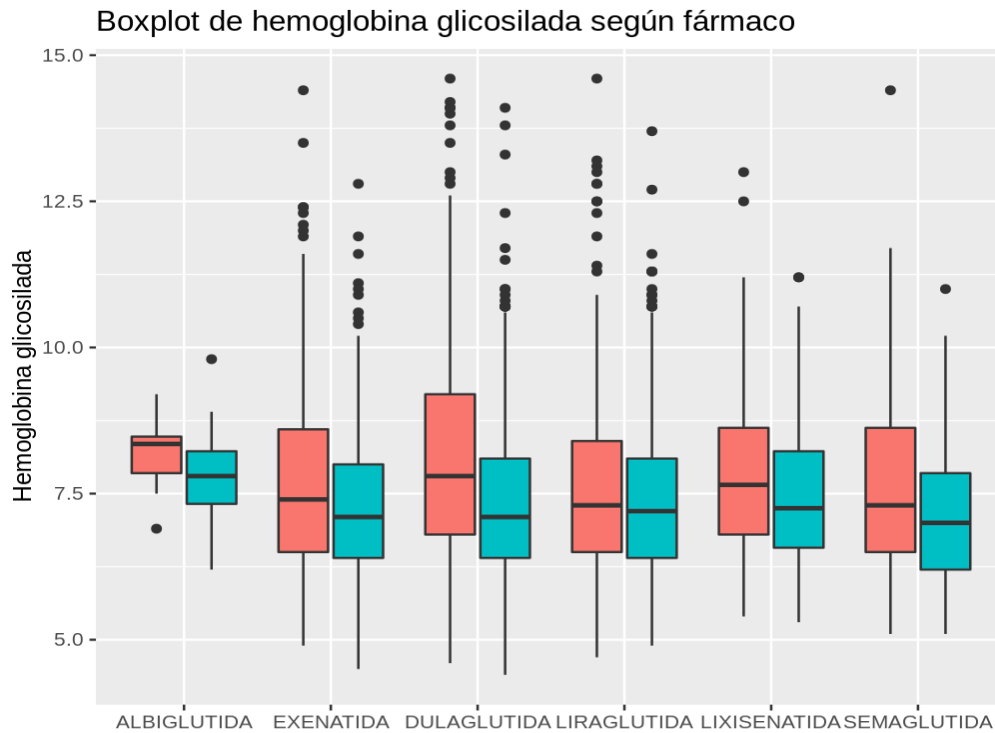
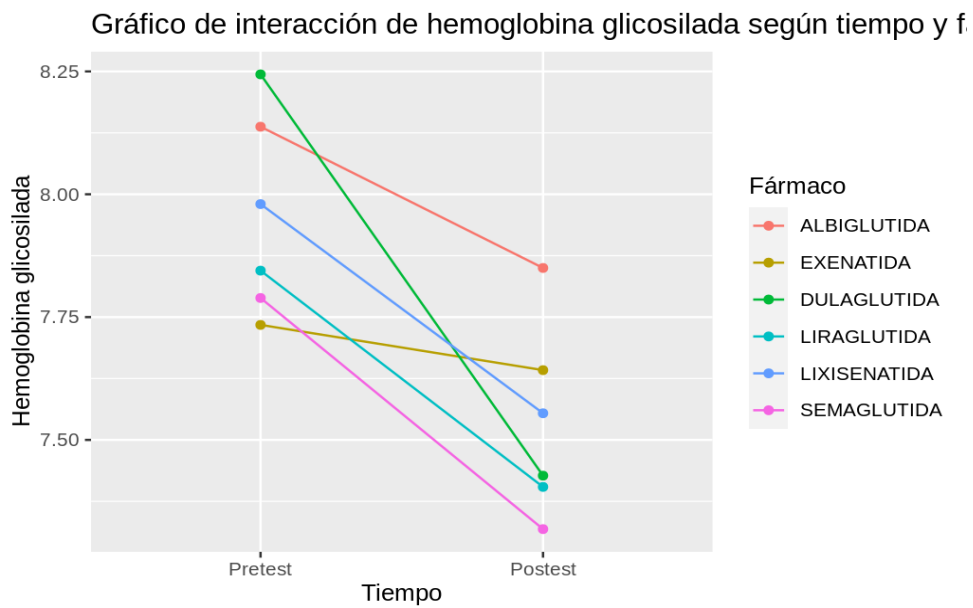


gráfico 8-70 HbA1c según fármaco: interacción



8.5.2.2 Interacción entre HbA1c y sexo

Con respecto al sexo, las cifras medias iniciales de HbA1c fueron de 8.1% en hombres, superiores a las mujeres que presentaron 7.62% y destaca la presencia de outliers con cifras de hasta 14% de HbA1c en ambos grupos; los hombres presentaron un mayor descenso. El análisis mediante ANOVA mixto confirmó estas diferencias

significativas respecto al sexo ($\eta^2 = 0$), al tiempo ($\eta^2 = 0.008$) y a la interacción ($\eta^2 = 0$) como se aprecia en tabla 8-54 y gráficos 8-71 y 8-72.

Tabla 8-54 HbA1c según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Hemoglobina glicosilada	Hombre	Pretest	730	4.9	6.8	7.8	8.01	1.66	9.0	14.6
		Postest	570	4.4	6.5	7.2	7.44	1.40	8.1	13.8
	Mujer	Pretest	695	4.6	6.5	7.3	7.62	1.59	8.4	14.4
		Postest	561	4.5	6.3	7.0	7.30	1.38	8.0	14.1

Gráfico 8-71 HbA1c según sexo

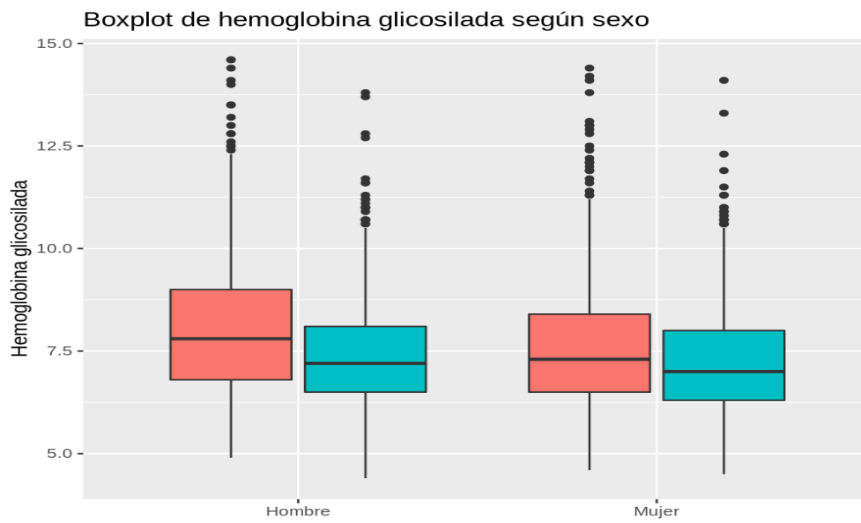
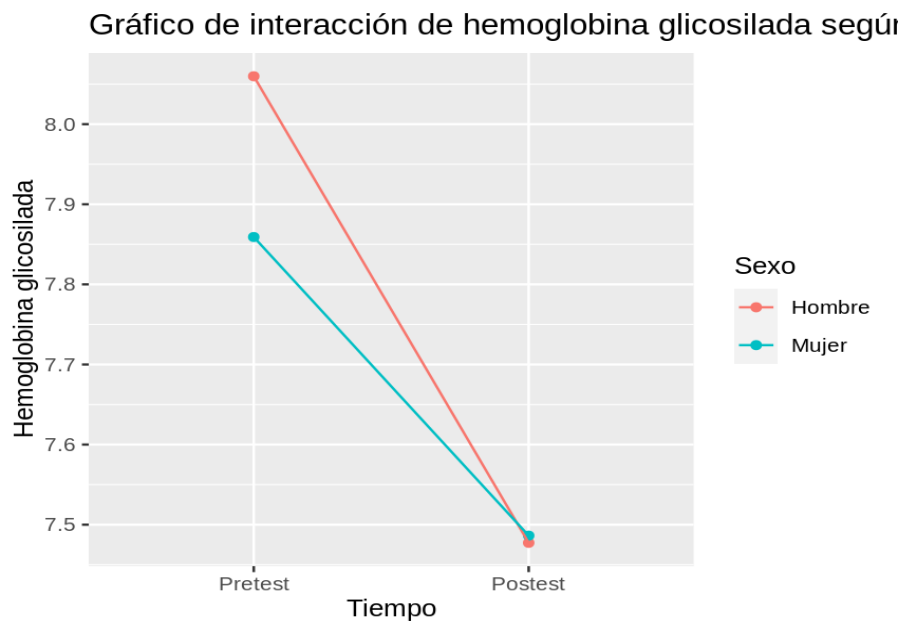


Gráfico 8-72 HbA1c según fármaco: interacción



8.5.2.3 Interacción entre HbA1c y grupos de edad

Respecto a los grupos de edad, la HbA1c mostró cifras medias iniciales similares y todos los grupos por igual, evidenciaron descensos finales significativos de efecto pequeño ($\eta^2 = 0.003$), como muestra la tabla 8-55 y gráficos 8-73 y 8-74, el descenso de HbA1c es independiente de la edad.

Tabla 8-55 HbA1c según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Min	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Hemoglobina glicosilada	Menos de 40	Pretest	72	5.1	6.30	7.15	7.76	1.97	8.65	14.6
		Posttest	55	5.4	6.15	7.20	7.40	1.53	8.35	12.3
	De 40 a 50	Pretest	201	5.1	6.50	7.30	7.79	1.81	8.60	14.0
		Posttest	155	5.1	6.30	6.90	7.26	1.45	8.00	11.7
	De 50 a 60	Pretest	492	4.7	6.60	7.60	7.89	1.69	8.80	14.4
		Posttest	411	4.8	6.30	7.10	7.39	1.46	8.10	14.1
	De 60 a 70	Pretest	503	4.6	6.70	7.50	7.77	1.54	8.50	14.6
		Posttest	393	4.4	6.50	7.10	7.36	1.32	8.00	13.7
	Más de 70	Pretest	156	5.6	6.80	7.50	7.86	1.35	8.72	12.8
		Posttest	116	5.1	6.50	7.30	7.46	1.31	8.22	10.9

Gráfico 8-73 HbA1c según grupos de edad

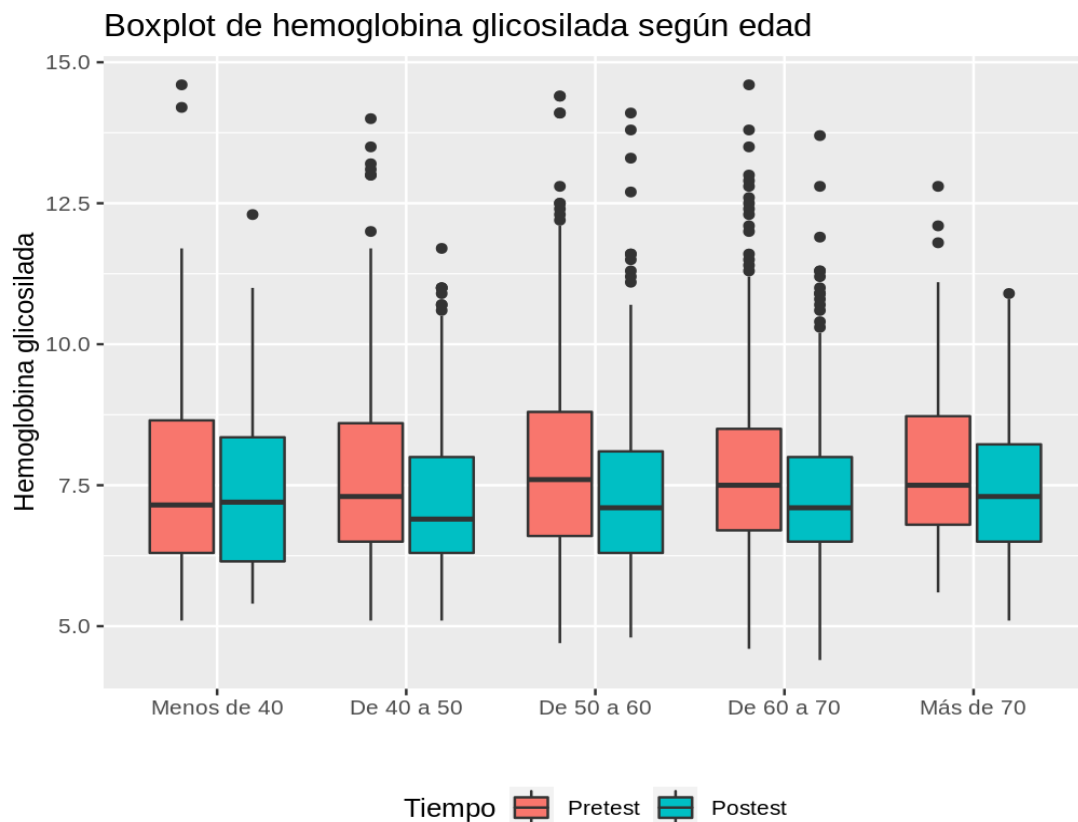
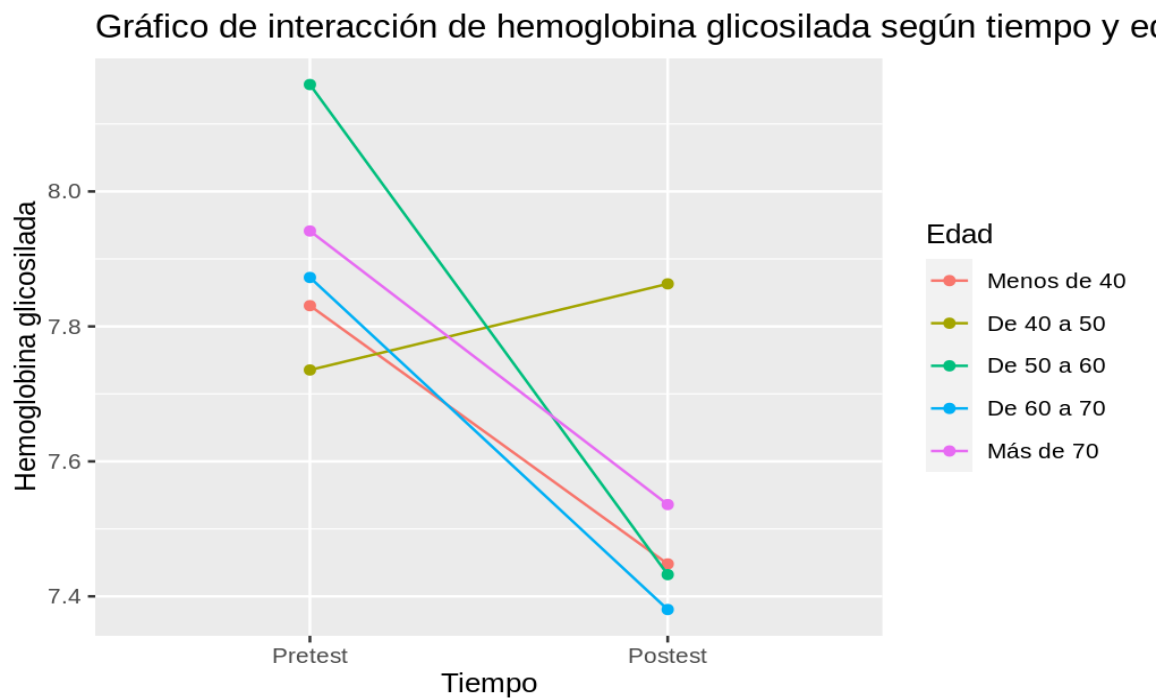


Gráfico 8-74 HbA1c según grupos de edad: interacción



8.5.2.4 Relación HbA1c y tiempo de evolución de DM2

Según el análisis de correlación y como se aprecia en el gráfico 8-75, más meses de evolución de DM2 tiene un efecto mediano de aumento de HbA1c.

Gráfico 8-75 Correlación entre HbA1c y tiempo de evolución de DM2



8.5.2.5 Relación HbA1c y duración de tratamiento

Según el análisis y como se aprecia en el gráfico 8-76, más meses de tratamiento con ar-GLP1 tiene un efecto despreciable de aumento de HbA1c.

Gráfico 8-76 Correlación entre HbA1c y duración del tratamiento con ar-GLP1



Como respuesta a uno de los objetivos planteados en nuestro trabajo que pretende conocer qué porcentaje de pacientes consiguen alcanzar un HbA1c < 7%, se encontraron 634 personas (59.30776%) de las 1.069 que tenían recogido el dato de HbA1c inicial y final.

8.6 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

8.6.1 Tabaquismo

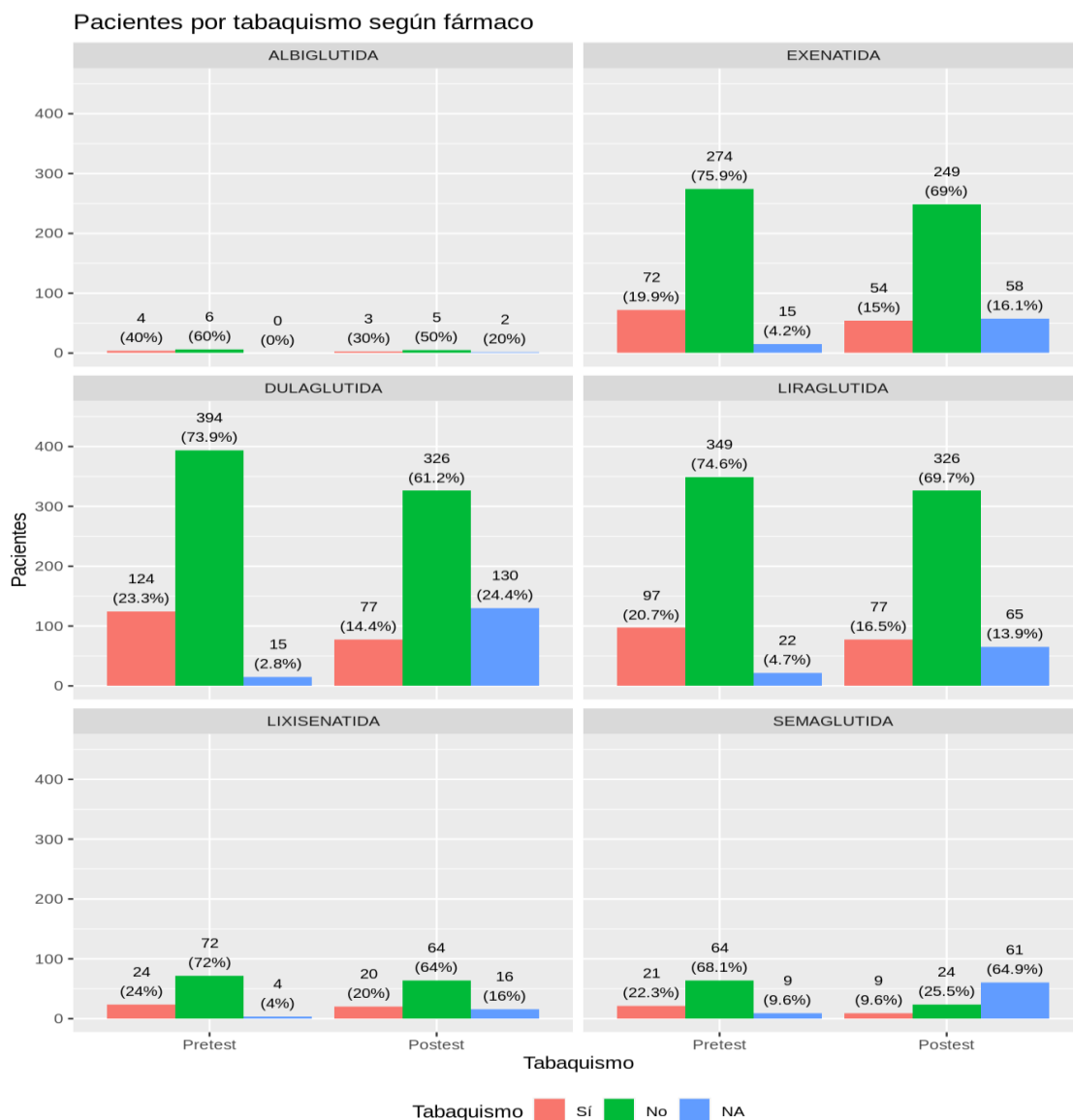
8.6.1.1 Interacción entre Tabaquismo y fármaco

El tabaquismo activo fue reportado en el 21% de pacientes al inicio del estudio con variaciones de los porcentajes según fármaco y descenso final como se aprecia en la tabla 8.56 y gráfico 8-77. Para analizar la interacción antes y después del tratamiento, al tratarse de una variable cualitativa se debería usar la χ^2 de Pearson. En este caso, al no cumplirse las condiciones (las frecuencias esperadas no fueron todas mayores que 5 tabla) se usó el test exacto de *Fisher*. Se llegó a la conclusión de que no había diferencias de la distribución del tabaquismo al inicio ni de los descensos finales según fármaco con $p > 0.05$.

Tabla 8-56 Tabaquismo según fármaco

Fármaco	Tiempo	Tabaquismo					
		Sí		No		NA	
		n	pct	n	pct	n	pct
ALBIGLUTIDA	Pretest	4	40.00	6	60.00	0	0.00
	Postest	3	30.00	5	50.00	2	20.00
EXENATIDA	Pretest	72	19.94	274	75.90	15	4.16
	Postest	54	14.96	249	68.98	58	16.07
DULAGLUTIDA	Pretest	124	23.26	394	73.92	15	2.81
	Postest	77	14.45	326	61.16	130	24.39
LIRAGLUTIDA	Pretest	97	20.73	349	74.57	22	4.70
	Postest	77	16.45	326	69.66	65	13.89
LIXISENATIDA	Pretest	24	24.00	72	72.00	4	4.00
	Postest	20	20.00	64	64.00	16	16.00
SEMAGLUTIDA	Pretest	21	22.34	64	68.09	9	9.57
	Postest	9	9.57	24	25.53	61	64.89

Gráfico 8-77 Tabaquismo según fármaco



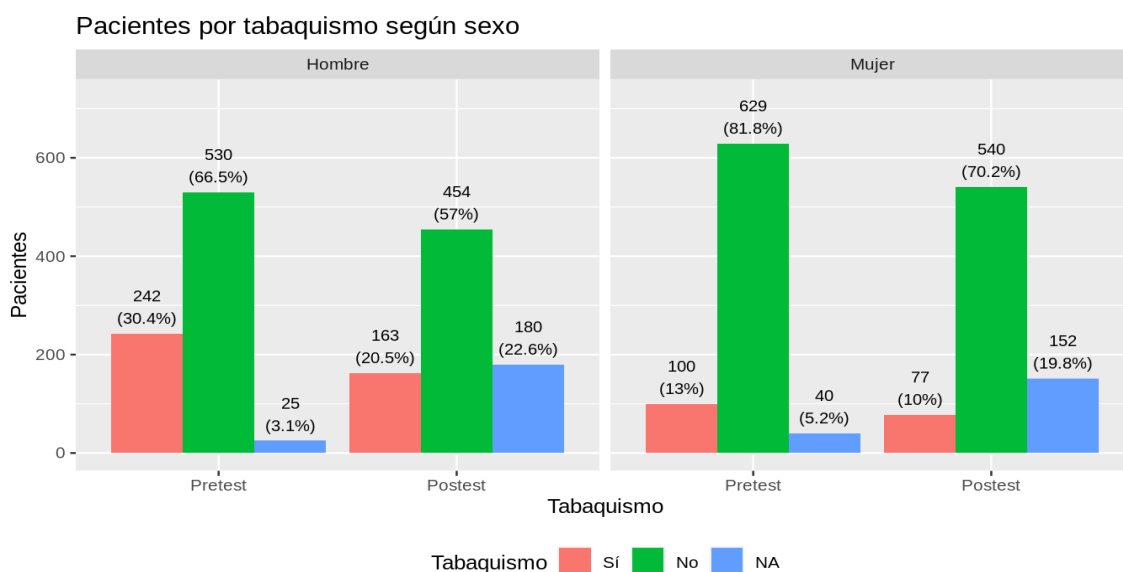
8.6.1.1.2 Interacción entre Tabaquismo y sexo

El tabaquismo al inicio del tratamiento fue del 30% en hombres y 13% en mujeres con un mayor descenso en los varones (tabla 8-57 y gráfico 8-78). Se analizó la interacción y en este caso sí se pudo usar la prueba χ^2 de Pearson que confirmó la significación de estos porcentajes $\chi^2(1) = 65.24$, $p < 0.05$, $V = 0.21$, así como la disminución final $\chi^2(1) = 37.37$, $p < 0.05$, $V = 0.176$.

Tabla 8-57 Tabaquismo según sexo

Sexo	Tiempo	Tabaquismo					
		Sí		No		NA	
		n	pct	n	pct	n	pct
Hombre	Pretest	242	30.36	530	66.50	25	3.14
	Postest	163	20.45	454	56.96	180	22.58
Mujer	Pretest	100	13.00	629	81.79	40	5.20
	Postest	77	10.01	540	70.22	152	19.77

Gráfico 8-78 Tabaquismo según sexo



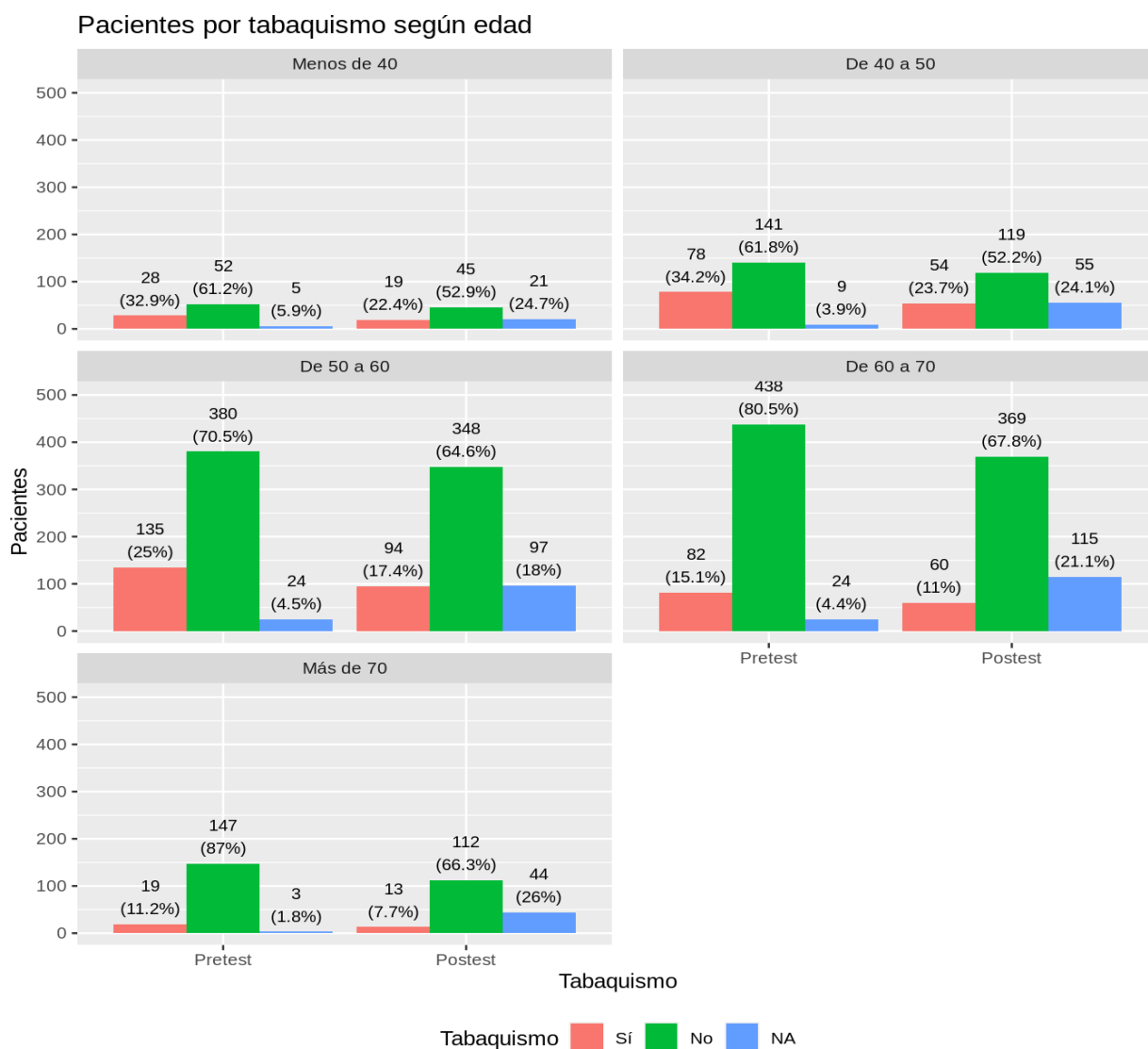
8.6.1.1.3 Interacción entre tabaquismo y grupos de edad

Al inicio del tratamiento un 33% de pacientes < 40 años (pacientes jóvenes con los pesos más altos) eran fumadores frente al 11% de > 70 años como se expresa en la tabla 8-58 y gráfico 8-79. Al analizar la interacción se pudo usar la prueba χ^2 de Pearson que confirmó estas diferencias con $\chi^2(4) = 57.37$, $p < 0.05$, $V = 0.196$. En todos los grupos de edad se evidenció un descenso del hábito tabáquico, siendo los más jóvenes los que más abandonan el hábito tabáquico, con $\chi^2(4) = 35.18$, $p < 0.05$, $V = 0.169$.

Tabla 8-58 Tabaquismo según grupos de edad

Edad	Tiempo	Tabaquismo					
		Sí		No		NA	
		n	pct	n	pct	n	pct
Menos de 40	Pretest	28	32.94	52	61.18	5	5.88
	Postest	19	22.35	45	52.94	21	24.71
De 40 a 50	Pretest	78	34.21	141	61.84	9	3.95
	Postest	54	23.68	119	52.19	55	24.12
De 50 a 60	Pretest	135	25.05	380	70.50	24	4.45
	Postest	94	17.44	348	64.56	97	18.00
De 60 a 70	Pretest	82	15.07	438	80.51	24	4.41
	Postest	60	11.03	369	67.83	115	21.14
Más de 70	Pretest	19	11.24	147	86.98	3	1.78
	Postest	13	7.69	112	66.27	44	26.04

Gráfico 8-79 Tabaquismo según grupos de edad



8.6.2 Colesterol total plasmático

Las cifras iniciales medias de colesterol se situaron entre 192.10 mg/dL en pacientes tratados con albiglutida a los 171.3 mg/dL. con exenatida. El descenso final tuvo significación estadística con un efecto pequeño ($\eta^2 = 0.003$) sin diferencias por fármaco (tabla 8-59 y gráficos 8-80 y 8-81).

Tabla 8-59 Colesterol total plasmático según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Min	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Colesterol (total)	ALBIGLUTIDA	Pretest	10	149	172.50	183.0	192.10	41.96	192.25	304
		Postest	6	123	149.75	177.0	180.83	45.35	217.00	237
	EXENATIDA	Pretest	336	74	143.00	169.0	170.87	36.87	194.50	265
		Postest	294	81	136.25	157.0	162.32	38.25	185.00	330
	DULAGLUTIDA	Pretest	516	32	144.00	166.5	171.99	42.25	194.00	378
		Postest	388	87	135.75	156.0	162.83	40.42	183.25	327
	LIRAGLUTIDA	Pretest	443	89	148.00	173.0	176.27	42.01	198.00	493
		Postest	391	23	141.00	162.0	166.38	41.30	188.00	414
	LIXISENATIDA	Pretest	94	89	141.25	175.0	175.60	40.19	203.00	290
		Postest	79	98	134.00	157.0	158.58	33.57	177.50	297
	SEMAGLUTIDA	Pretest	82	81	152.00	176.0	175.12	38.72	195.00	290
		Postest	35	99	127.50	156.0	161.37	40.00	199.00	240

Gráfico 8-80 Colesterol total plasmático según fármaco

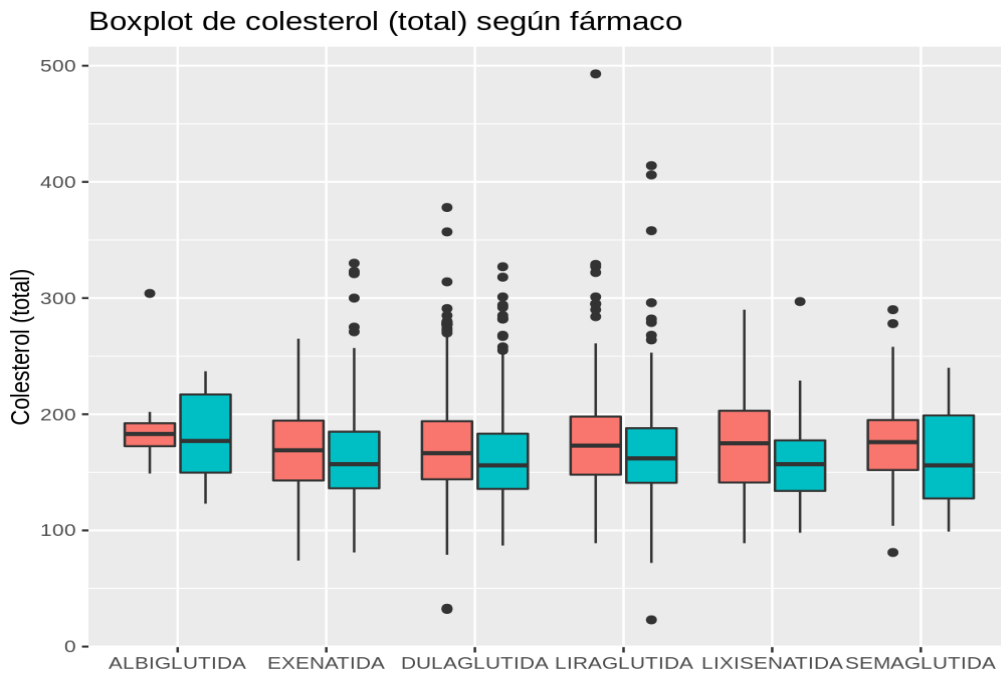
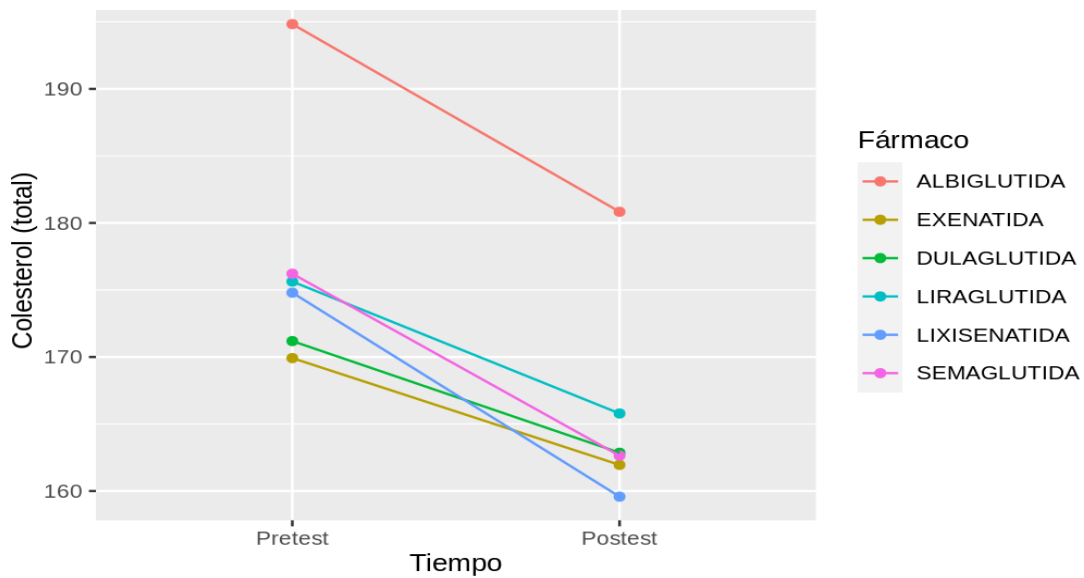


Gráfico 8-81 Colesterol total plasmático según fármaco: interacción



Pese a que las mujeres tuvieron cifras iniciales más elevadas con significación ($\eta^2 = 0.033$), el descenso final fue significativo ($\eta^2 = 0.014$), sin diferencias según sexo, como se aprecia en la tabla 60 y gráficos 8-82 y 8-83.

Tabla 8-60 Colesterol total plasmático según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Min	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Colesterol (total)	Hombre	Pretest	757	81	140	162	167.77	42.09	190	493
		Posttest	594	72	130	153	156.24	39.26	177	414
	Mujer	Pretest	724	95	155	177	180.23	37.08	203	357
		Posttest	599	23	144	166	170.97	38.96	195	330

Gráfico 8-82 Colesterol total plasmático según sexo

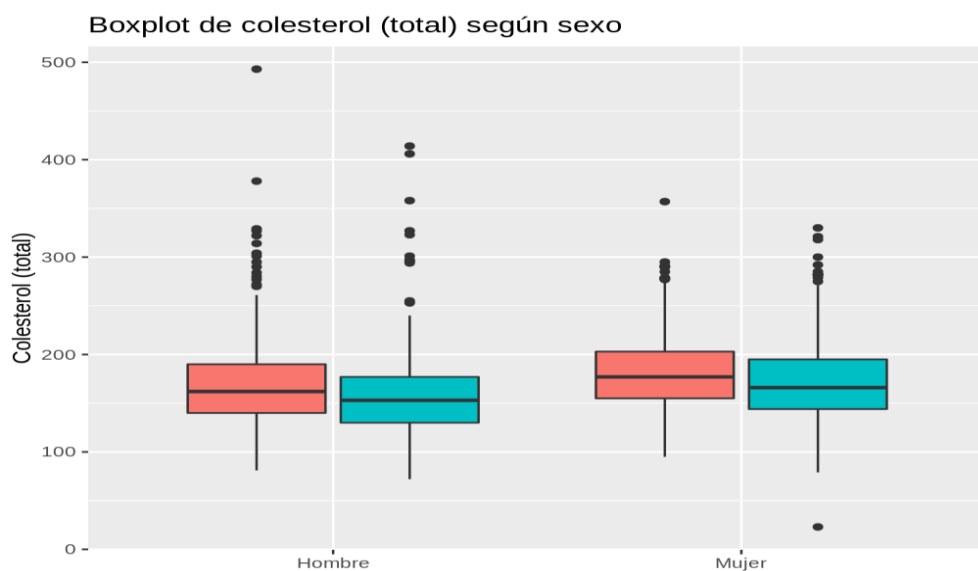
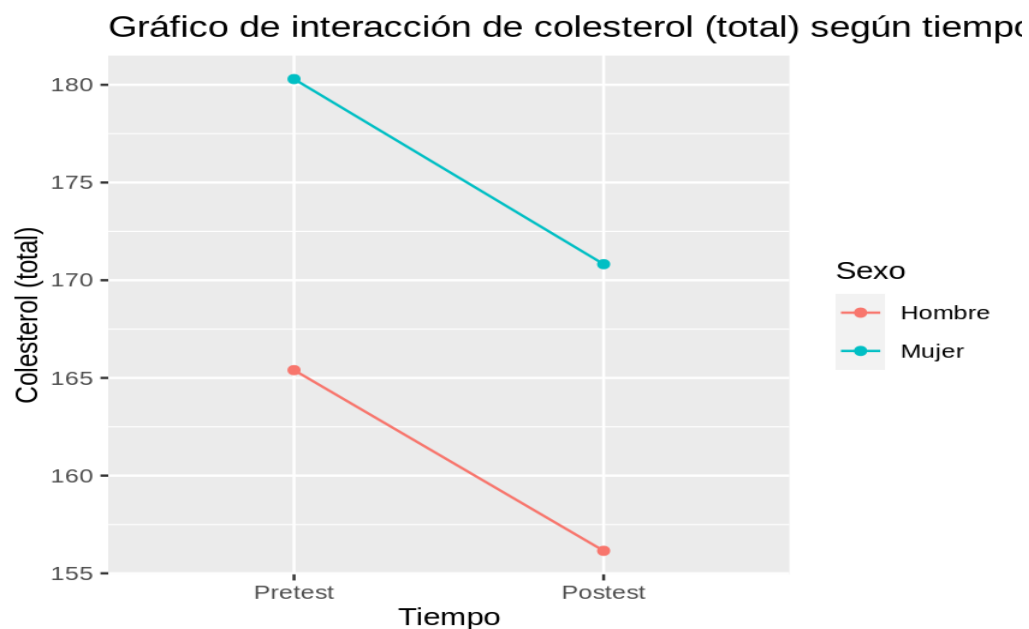


Gráfico 8-83 Colesterol total plasmático según sexo: interacción



Los pacientes < 40 años presentaron cifras iniciales medias de colesterol total más elevadas siendo el único grupo donde no se observó descenso final (tabla 8-61 y gráficos 8-84 y 8-85). El análisis de la interacción mediante ANOVA robusto mixto

confirmó estas diferencias respecto a la edad ($\eta^2 = 0.032$), al tiempo ($\eta^2 = 0.003$) y a la interacción ($\eta^2 = 0.003$).

Tabla 8-61 Colesterol total plasmático según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Min	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Colesterol (total)	Menos de 40	Pretest	75	107	157.00	182.0	185.59	50.71	203.50	493
		Postest	59	96	154.00	188.0	190.37	55.65	213.50	414
	De 40 a 50	Pretest	217	89	150.00	176.0	180.51	43.68	205.00	357
		Postest	172	23	142.75	167.5	172.79	49.51	195.25	406
	De 50 a 60	Pretest	505	88	147.00	174.0	177.86	41.44	205.00	378
		Postest	429	72	140.00	156.0	163.18	36.72	182.00	327
	De 60 a 70	Pretest	524	81	143.00	164.0	168.99	36.72	190.00	329
		Postest	411	81	132.00	155.0	157.41	34.21	180.50	271
	Más de 70	Pretest	159	89	139.50	162.0	162.81	31.43	184.50	253
		Postest	121	94	136.00	157.0	160.46	36.13	180.00	300

Gráfico 8-84 Colesterol total plasmático según grupos de edad

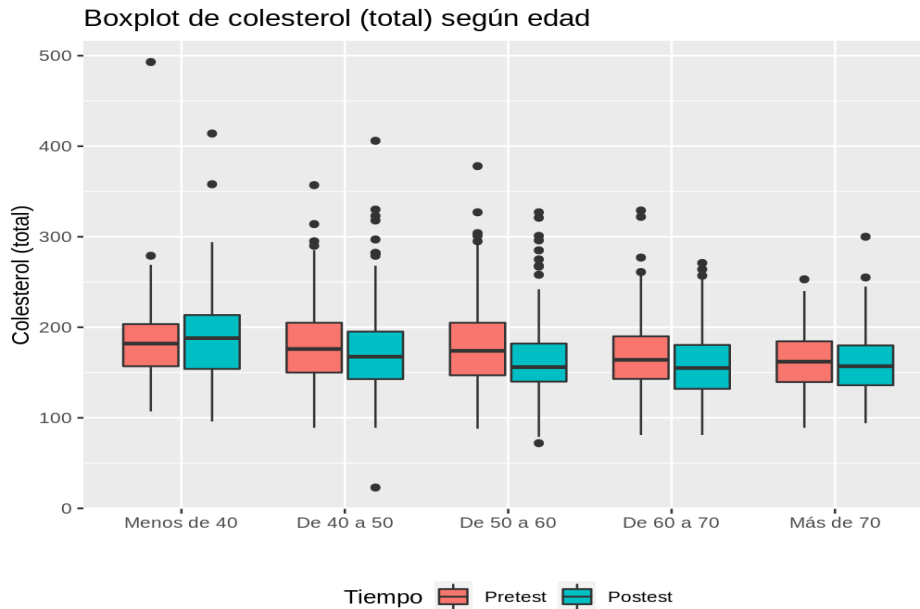
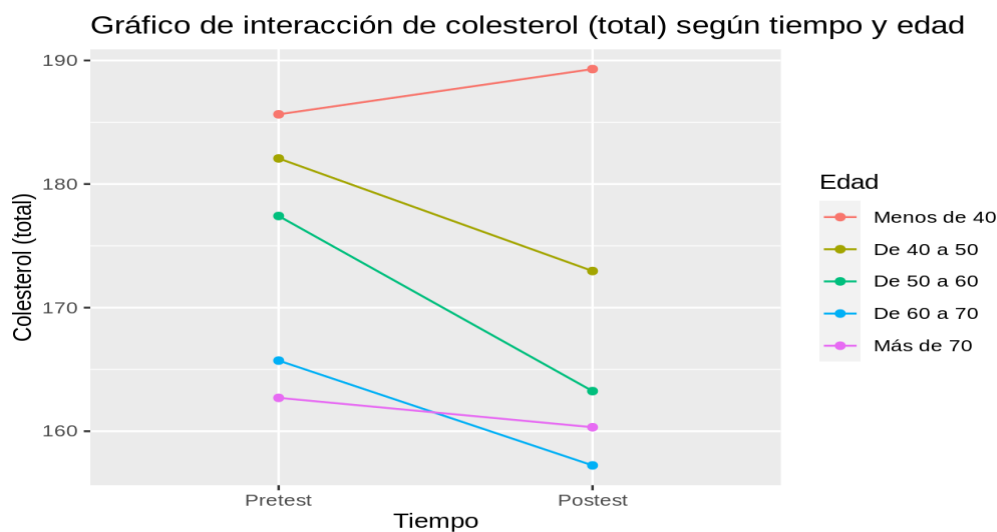


Gráfico 8-85 Colesterol total plasmático según grupos de edad: interacción



8.6.3 HDL_Colesterol plasmático

8.6.3.1 Interacción entre HDL-Colesterol plasmático y fármaco

Las cifra media inicial fue de 46.4 mg/dL similar para todos los fármaco y no se evidenció aumento de las mismas salvo con dulaglutida con elevación de 1 mg/dL. (tabla 8-62 y gráficos 8-86 y 8-87). Se llevó a cabo un ANOVA mixto para analizar la interacción, que solo fue posible realizar en 891 individuos que tenían los datos completos. No se encontraron diferencias para el fármaco, ni para el tiempo ni para la interacción, es decir, las variaciones encontradas no tuvieron significación estadística.

Tabla 8-62 HDL-Colesterol según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
HDL-colesterol	ALBIGLUTIDA	Pretest	10	30	31.25	40.5	46.00	18.98	51.00	86
		Posttest	5	25	32.00	33.0	36.00	9.03	42.00	48
	EXENATIDA	Pretest	294	18	38.25	46.0	46.77	12.66	54.00	114
		Posttest	254	21	38.25	46.0	48.06	12.70	54.00	111
	DULAGLUTIDA	Pretest	464	3	37.00	43.0	45.98	13.70	53.00	119
		Posttest	341	20	37.00	45.0	47.24	13.71	56.00	109
	LIRAGLUTIDA	Pretest	373	21	38.00	45.0	46.30	12.39	54.00	104
		Posttest	327	14	39.00	45.0	47.45	13.06	55.00	100
	LIXISENATIDA	Pretest	79	3	39.00	46.0	46.84	13.28	54.00	82
		Posttest	74	3	36.50	43.0	44.47	14.81	52.75	89
	SEMAGLUTIDA	Pretest	65	27	38.00	44.0	46.57	12.15	55.00	84
		Posttest	33	29	40.00	44.0	46.06	7.98	53.00	63

Gráfico 8-86 HDL-Colesterol según fármaco

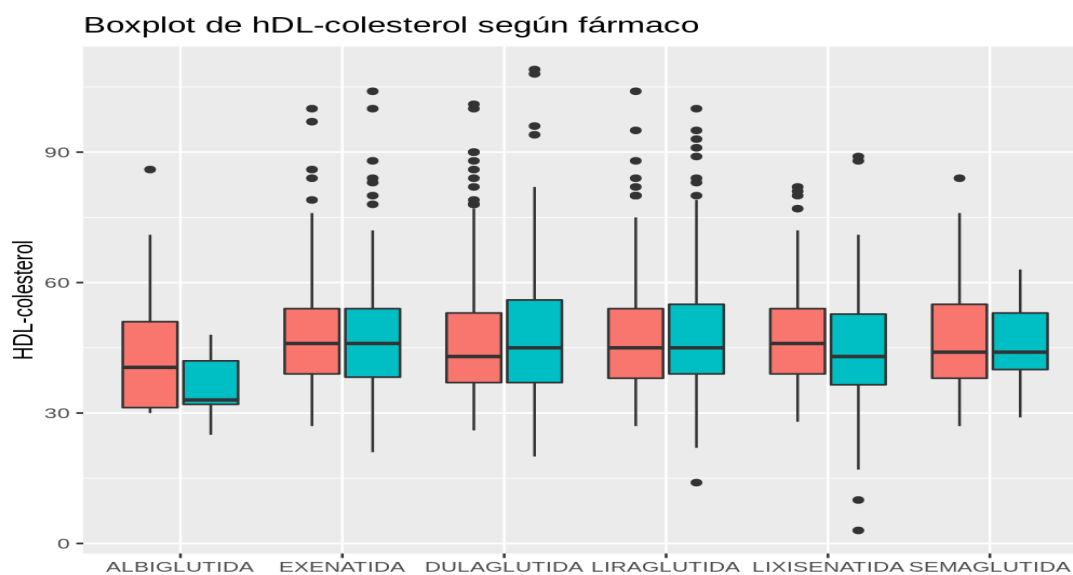
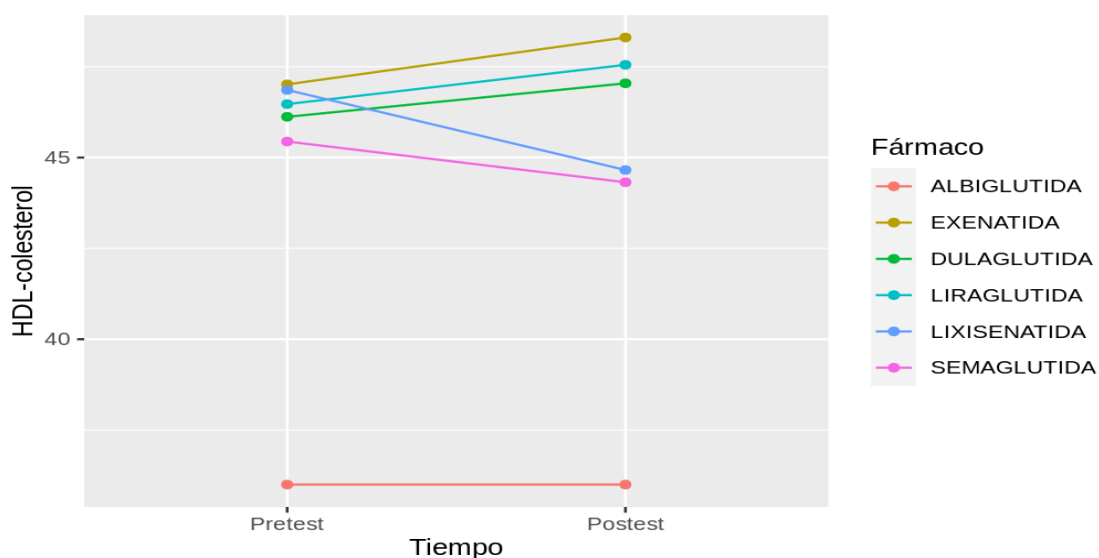


Gráfico 8-87 HDL-Colesterol según fármaco: interacción



8.6.3.2 Interacción entre HDL-Colesterol plasmático y sexo

Las mujeres presentaron valores medios iniciales más elevados que los hombres y también tuvieron una discreta mayor elevación final (tabla 8-63 y gráficos 8-88 y 8-89). Se llevó a cabo un ANOVA mixto para analizar esta interacción que confirmó las diferencias respecto al sexo ($\eta^2 = 0.09$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.001$), pero no para la interacción, es decir la muy leve elevación final sucedió por igual en ambos sexos .

Tabla 8-63 HDL-Colesterol según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máy
HDL-colesterol	Hombre	Pretest	649	26	36	41	43.11	10.64	49	100
		Posttest	512	10	36	42	43.39	11.89	49	100
	Mujer	Pretest	636	27	41	48	50.34	12.95	58	104
		Posttest	522	3	42	50	50.95	13.28	58	109

Gráfico 8-88 HDL-Colesterol según sexo

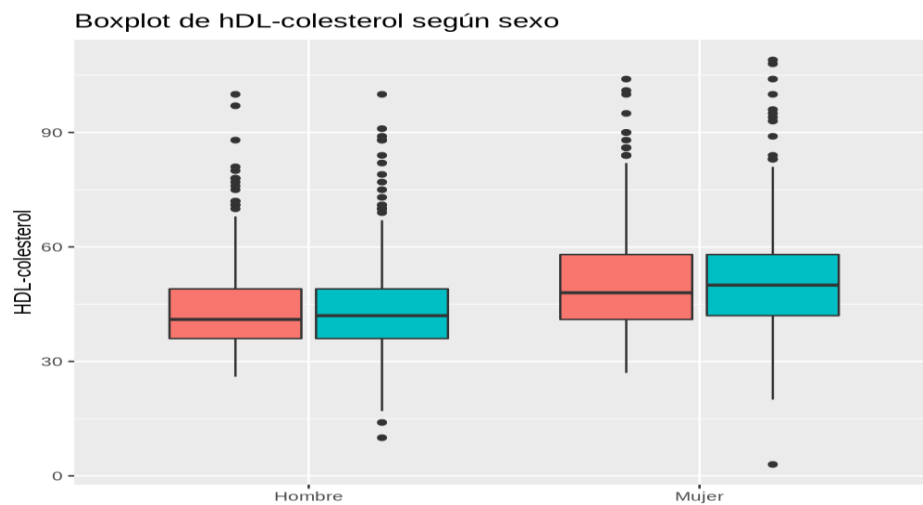
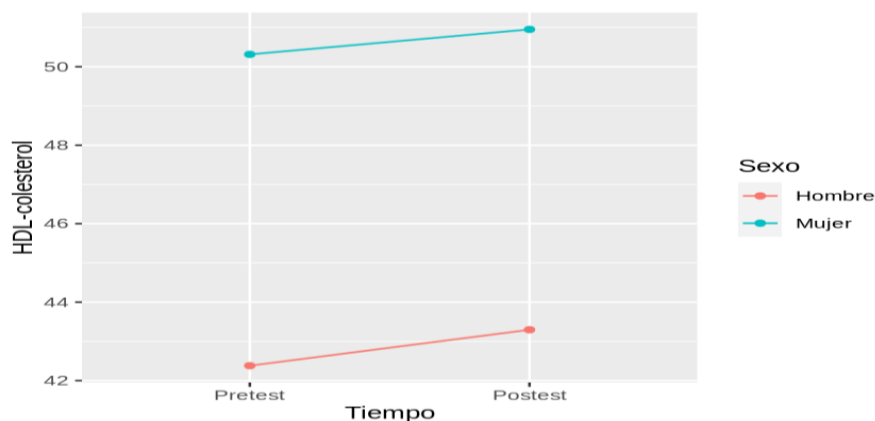


Gráfico 8-89 HDL-Colesterol según sexo: interacción



8.6.3.3 Interacción entre HDL-Colesterol plasmático y grupos de edad

Se puso de manifiesto que los pacientes < 40 años eran los que tenían valores medios más bajos de HDL-colesterol (40mg/dL), todos los grupos de edad (excepto el grupo de 60-70 años que tuvo un muy leve descenso) experimentaron una ligera mejoría con incrementos variables inferiores a 2 mg/dL (tabla 8-64 y gráficos 8-90 y 8-91). Se llevó a cabo un ANOVA mixto para el análisis de esta interacción que confirmó las diferencias respecto a la edad ($\eta^2 = 0.021$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.001$), pero no para la interacción, es decir, las variaciones finales sucedieron en todos los grupos de edad sin diferencias significativas.

Tabla 8-64 HDL-Colesterol según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
HDL-colesterol	Menos de 40	Pretest	65	27	36.00	40	40.88	8.80	45	65
		Posttest	49	14	36.00	41	42.08	12.72	48	83
	De 40 a 50	Pretest	189	27	36.00	43	43.74	10.36	50	86
		Posttest	144	17	36.75	45	44.49	11.26	53	78
	De 50 a 60	Pretest	439	26	38.00	45	46.81	11.74	54	90
		Posttest	382	3	39.00	46	47.71	13.19	54	109
	De 60 a 70	Pretest	448	27	38.75	46	48.27	13.48	56	104
		Posttest	357	20	38.00	45	47.82	13.36	55	108
	Más de 70	Pretest	144	27	39.00	45	47.90	13.15	56	95
		Posttest	101	27	40.00	46	49.43	14.14	60	93

Gráfico 8-90 HDL-Colesterol según grupos de edad

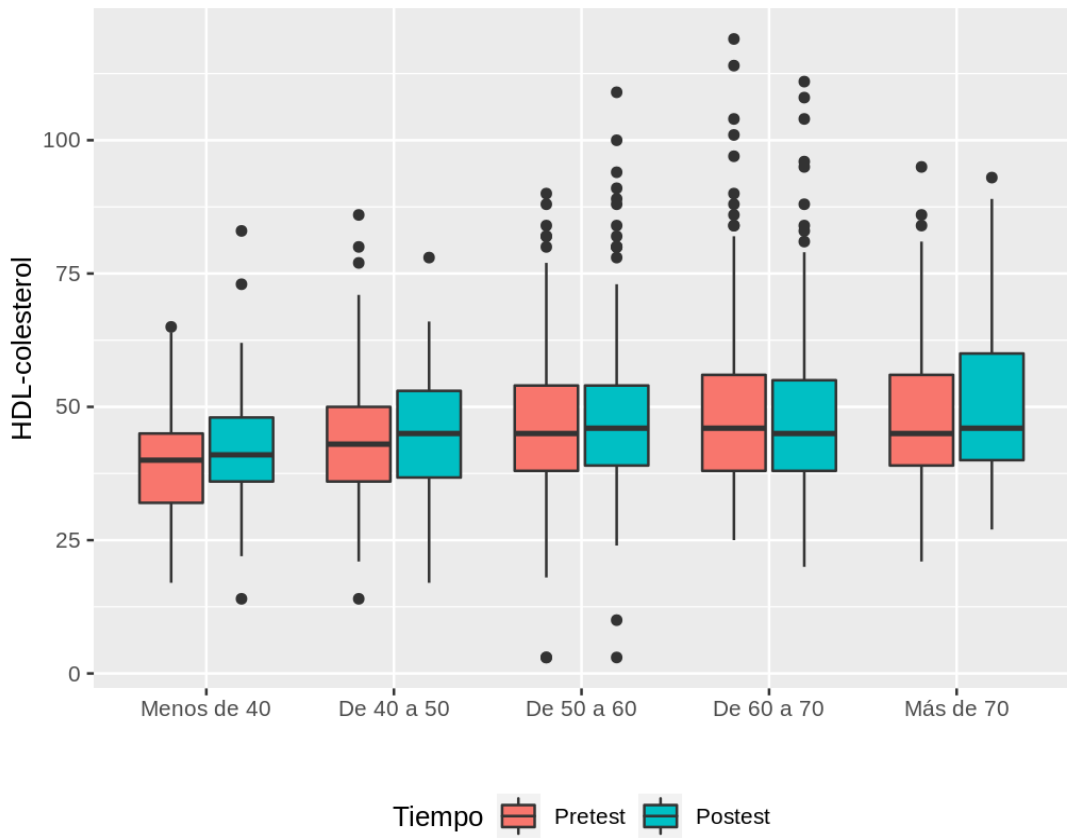
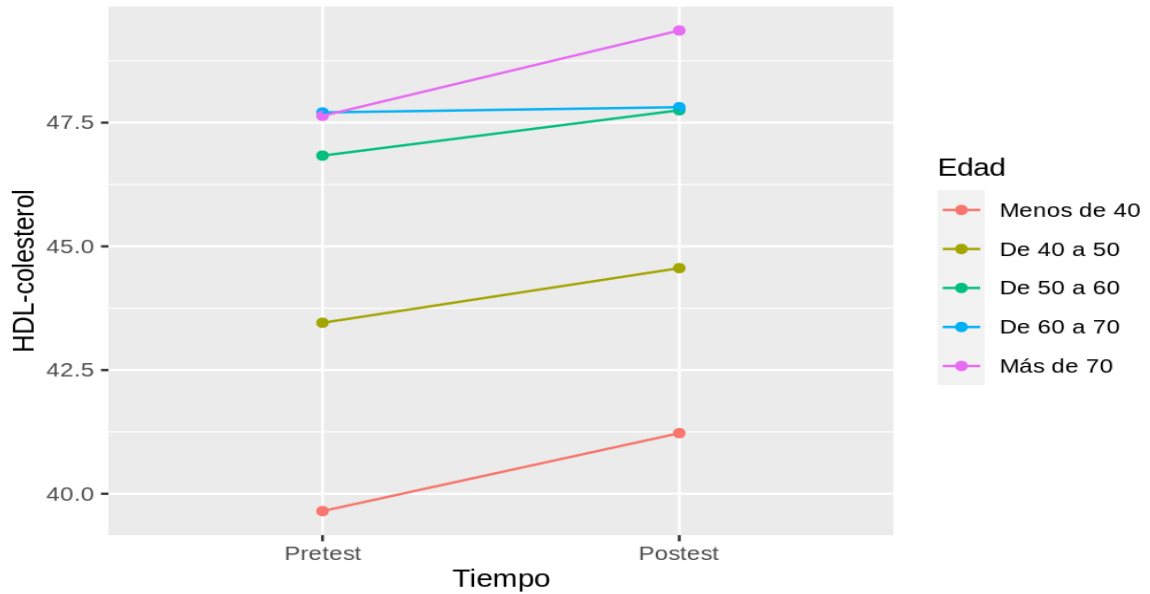


Gráfico 8-91 HDL-Colesterol según grupos de edad: interacción

Gráfico de interacción de hDL-colesterol según tiempo y edad



8.6.4 LDL_Colesterol plasmático

8.6.4.1 Interacción entre LDL- Colesterol plasmático y fármaco

Los valores medios iniciales se situaron entre 110.62 mg/dL en los tratados con albiglutida y los 89.64 mg/dL de los tratados con dulaglutida con un descenso variables en todos los fármacos incluso de -10 mg/dL (tabla 8-65 y gráficos 8-92 y 8-93). Se llevó a cabo un ANOVA mixto que se pudo realizar en 801 individuos, confirmando la significación estadística del descenso independiente del fármaco utilizado ($\eta^2 = 0.009$).

Tabla 8-65 LDL-Colesterol según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
LDL-colesterol	ALBIGLUTIDA	Pretest	8	74	85.00	93.5	110.62	43.93	114.25	199
		Postest	4	39	69.75	80.5	89.50	49.68	100.25	158
	EXENATIDA	Pretest	267	20	65.50	85.0	90.14	33.14	111.50	182
		Postest	249	15	58.00	76.0	81.68	33.26	100.00	233
	DULAGLUTIDA	Pretest	433	16	66.00	84.0	88.88	32.86	106.00	212
		Postest	334	20	59.00	77.5	81.57	32.90	99.00	232
	LIRAGLUTIDA	Pretest	330	30	70.00	89.0	93.55	35.41	109.00	228
		Postest	310	13	63.00	81.0	84.35	30.51	102.00	208
	LIXISENATIDA	Pretest	68	12	67.25	93.5	92.65	33.07	116.00	164
		Postest	70	29	56.25	80.5	79.79	29.12	93.75	200
	SEMAGLUTIDA	Pretest	61	8	73.00	86.0	90.61	34.48	111.00	183
		Postest	32	35	56.50	82.5	80.78	28.32	95.25	141

Gráfico 8-92 LDL-Colesterol según fármaco

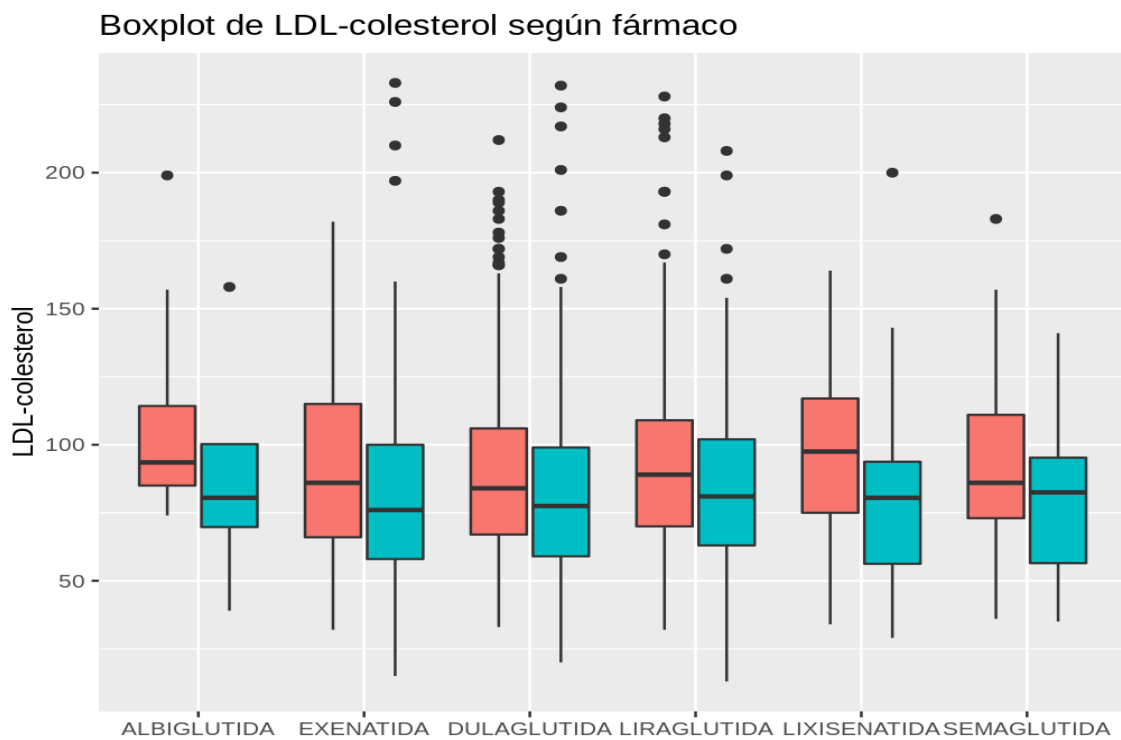
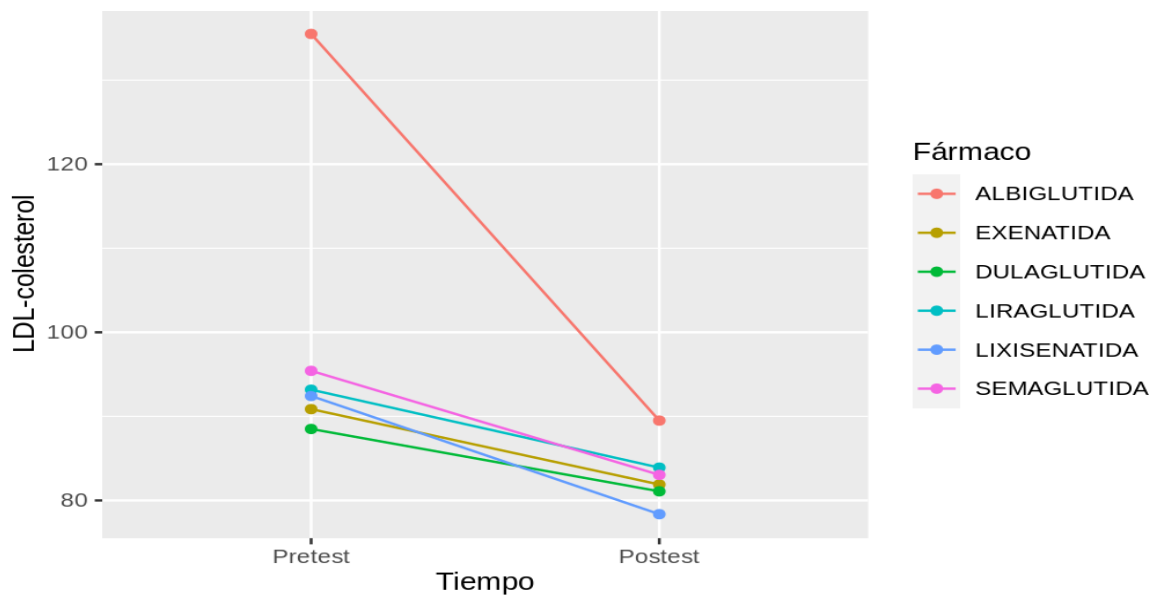


Gráfico 8-93 LDL-Colesterol según fármaco: interacción



8.6.4.2 Interacción entre LDL-Colesterol plasmático y sexo

Las mujeres presentaron valores medios iniciales más elevados que los hombres y también presentaron mayores descensos (tabla 8-66 y gráficos 8-94 y 8-95). Se llevó a cabo un ANOVA mixto que confirmó las diferencias respecto al sexo ($\eta^2 = 0.043$), al tiempo ($\eta^2 = 0.02$) y a la interacción ($\eta^2 = 0.002$).

Tabla 8-66 LDL-Colesterol según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máy
LDL-colesterol	Hombre	Pretest	574	32	63	80	85.83	32.10	102	228
		Postest	487	13	55	74	76.50	29.76	94	226
	Mujer	Pretest	593	32	74	94	97.61	33.13	119	216
		Postest	512	15	65	84	87.90	32.89	107	233

Gráfico 8-94 LDL-Colesterol según sexo

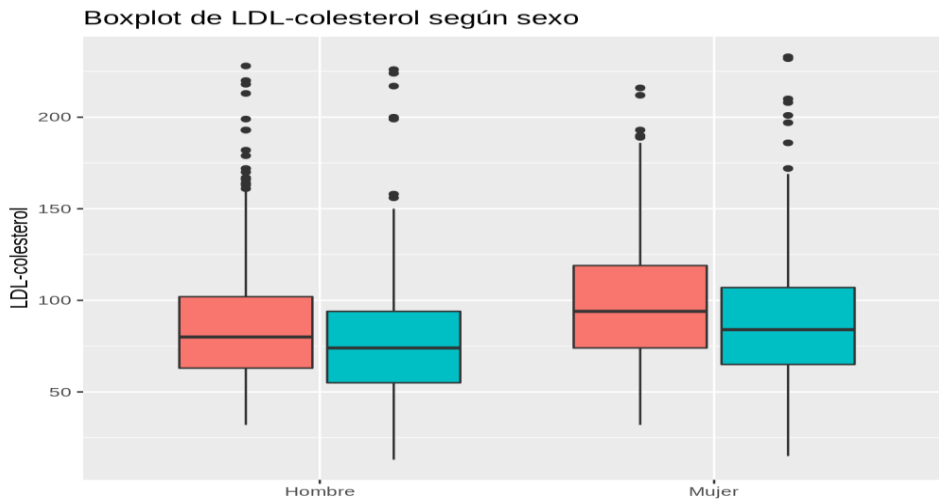
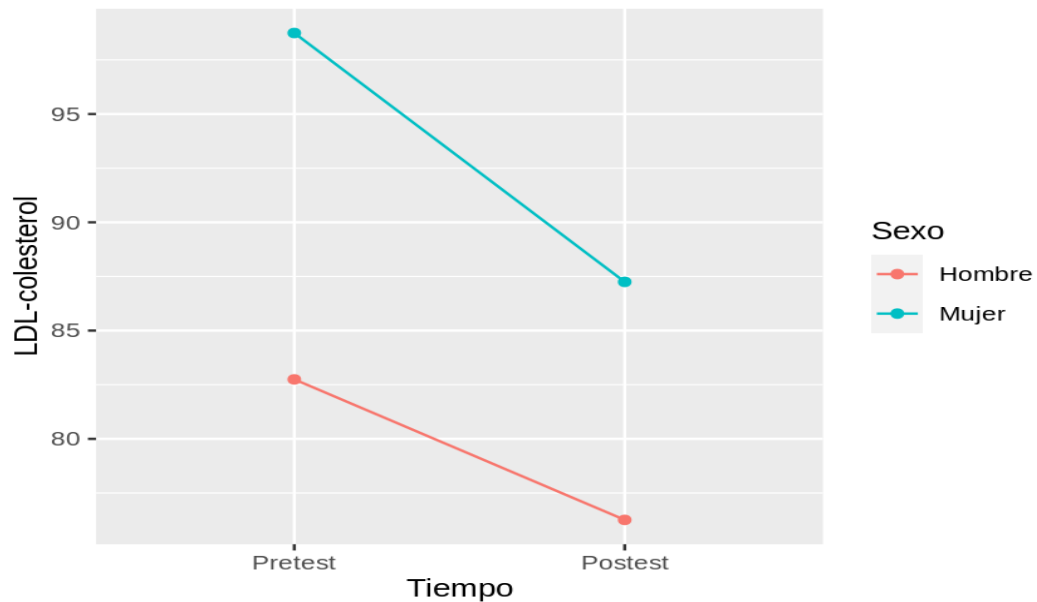


Gráfico 8-95 LDL-Colesterol según sexo: interacción



8.6.4.3 Interacción entre LDL-Colesterol plasmático y grupos de edad

Los pacientes < 40 años tuvieron valores iniciales más elevados que el resto de los grupos de edad y en todos se evidenció un descenso final (tabla 8-67 y gráfico 8-96 y 8-97). Se llevó a cabo un ANOVA robusto mixto que confirmó las diferencias respecto a la edad ($\eta^2 = 0.038$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.005$), pero no para la interacción, es decir el descenso final significativo, ocurrió en todos los grupos de edad sin diferencias.

Tabla 8-67 LDL-Colesterol según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
LDL-colesterol	Menos de 40	Pretest	50	39	81.25	106.5	104.30	30.57	128.00	164
		Postest	45	47	80.00	99.0	102.82	32.88	121.00	199
	De 40 a 50	Pretest	161	39	74.00	92.0	99.29	34.65	120.00	212
		Postest	134	13	68.00	87.5	91.82	38.52	111.00	232
	De 50 a 60	Pretest	401	32	70.00	89.0	95.60	36.07	117.00	228
		Postest	372	15	61.00	79.5	82.79	31.43	99.25	233
	De 60 a 70	Pretest	418	33	65.00	83.0	87.52	30.47	103.00	220
		Postest	348	22	57.00	73.0	76.89	27.82	95.00	161
	Más de 70	Pretest	137	32	62.00	79.0	80.51	25.36	97.00	166
		Postest	99	26	58.00	74.0	77.83	30.61	90.50	224

Gráfico 8-96 LDL-Colesterol según grupos de edad

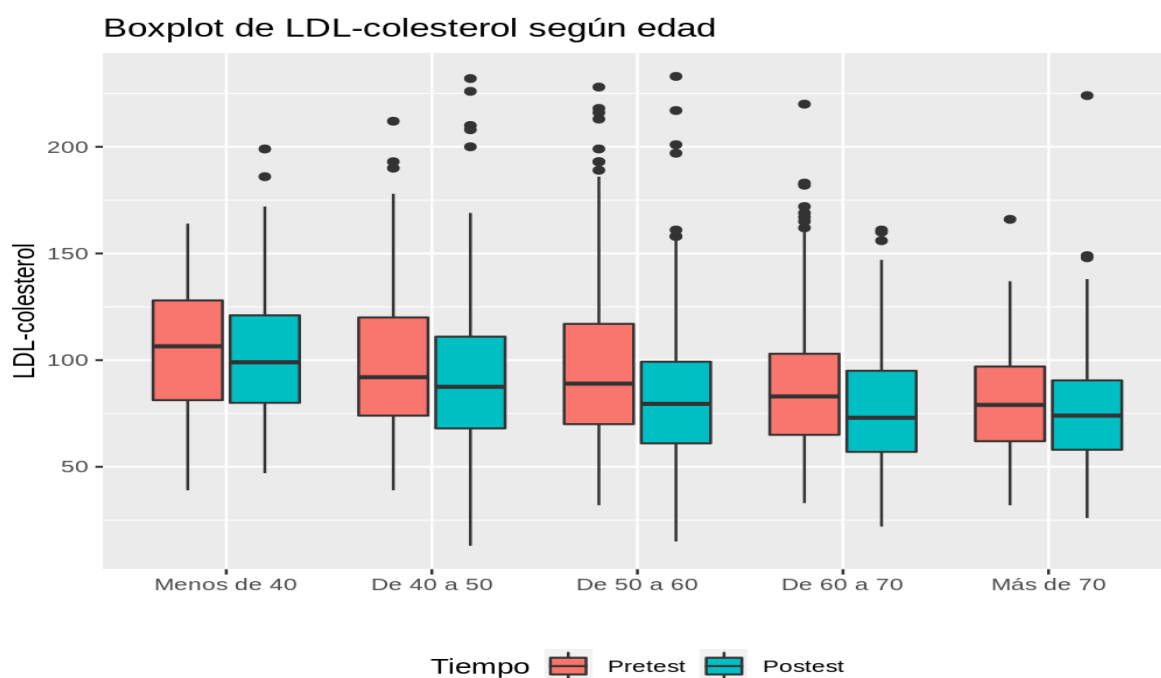
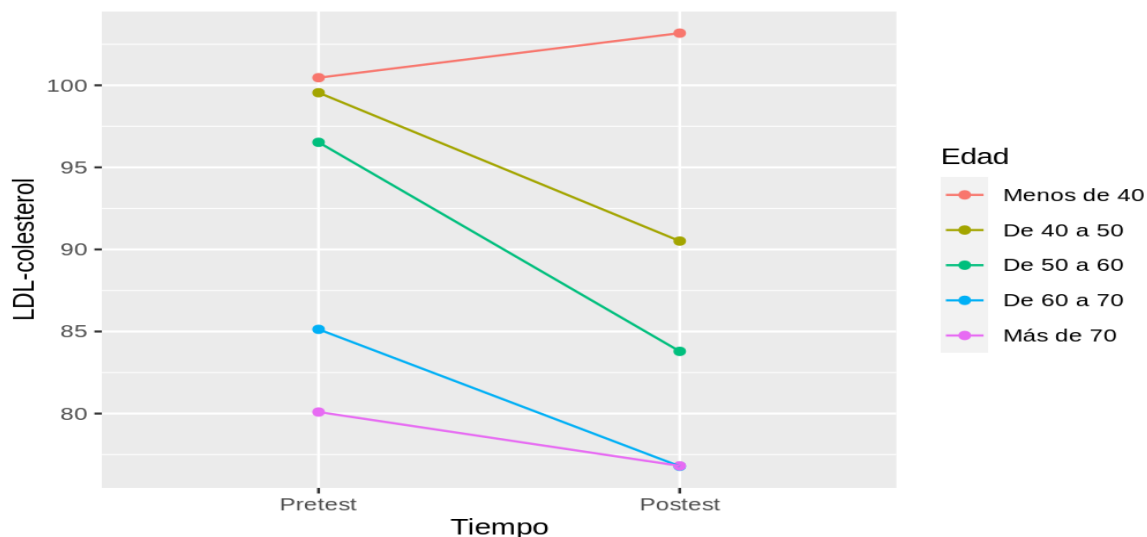


Gráfico 8-97 LDL-Colesterol según grupos de edad: interacción



8.6.5 Triglicéridos (TGC)

Las cifras medias de TGC iniciales oscilaron entre los 265.90 mg/dL. de los pacientes tratados con albiglutida a los 171.14 mg/dL. de los tratados con exenatida. Con todos los fármacos se evidenciaron descensos pero si atendemos al cuartil **Q2**, el 50 % de pacientes tratados con albiglutida, exenatida y liraglutida evidenciaron un ascenso final (tabla 8-68 y gráficos 8-98 y 8-99). Tras análisis con un ANOVA mixto, se concluyó que las diferencias encontradas no tuvieron significación estadística para el fármaco, ni para el tiempo ni para la interacción.

Tabla 8-68 TGC según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Triglicéridos	ALBIGLUTIDA	Pretest	10	45	158.25	209.0	265.90	183.15	353.00	600
		Posttest	7	66	146.00	210.0	230.14	144.39	270.50	502
	EXENATIDA	Pretest	336	40	108.00	149.5	171.14	90.00	207.25	644
		Posttest	294	42	111.00	156.5	169.81	81.53	214.00	680
	DULAGLUTIDA	Pretest	518	37	123.00	162.5	196.61	131.64	229.75	1375
		Posttest	387	30	116.00	158.0	185.42	177.41	216.00	3054
	LIRAGLUTIDA	Pretest	440	11	117.00	158.5	190.98	178.34	229.00	2534
		Posttest	389	45	118.00	159.0	191.37	192.14	221.00	3007
	LIXISENATIDA	Pretest	92	56	117.50	165.5	199.98	221.94	202.50	2112
		Posttest	79	52	110.00	155.0	174.52	96.50	210.00	543
	SEMAGLUTIDA	Pretest	83	40	125.50	156.0	188.34	91.66	241.00	601
		Posttest	35	11	89.00	151.0	147.94	72.36	192.00	286

Gráfico 8-98 TGC según fármaco

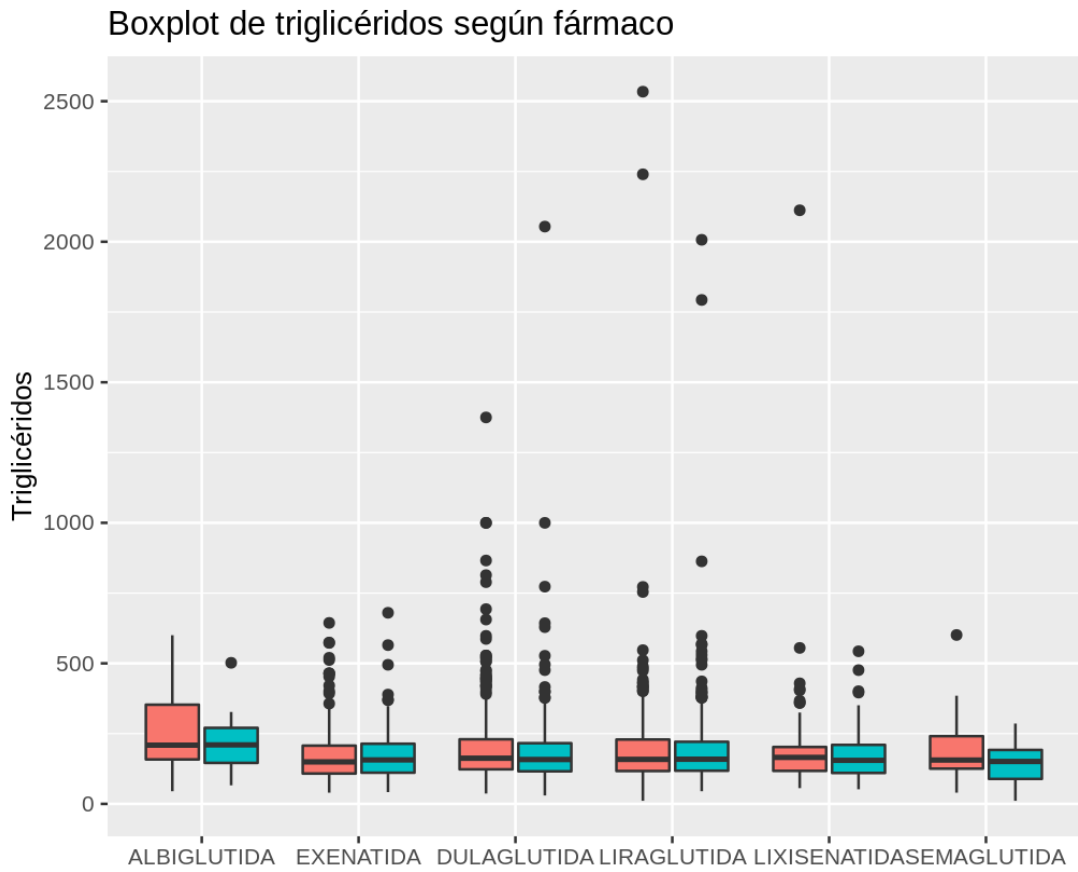
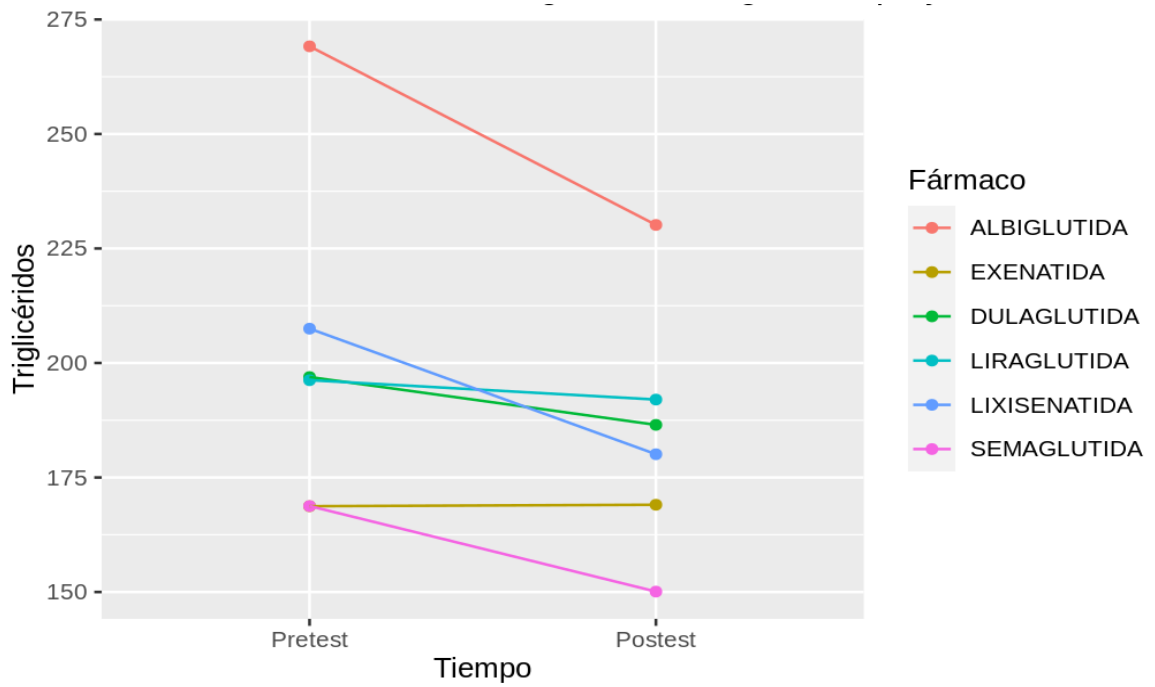


Gráfico 8-99 TGC según fármaco: interacción



Los hombres presentaron cifras medias iniciales de 203.7 mg/dL, más elevadas que las mujeres y se evidenció un descenso en ambos sexos más importante en los hombres (tabla 8-69 y gráficos 8-100 y 8-101). Se llevó a cabo un ANOVA mixto que confirmó las diferencias respecto al sexo ($\eta^2 = 0.01$) y a la interacción ($\eta^2 = 0$).

Tabla 8-69 TGC según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Triglicéridos	Hombre	Pretest	756	40	120	165	203.70	167.10	248.00	2534
		Posttest	594	11	109	160	192.91	166.54	231.75	2054
	Mujer	Pretest	723	11	118	153	174.37	117.21	202.50	2112
		Posttest	597	42	116	155	167.69	77.29	205.00	773

Gráfico 8-100 TGC según sexo

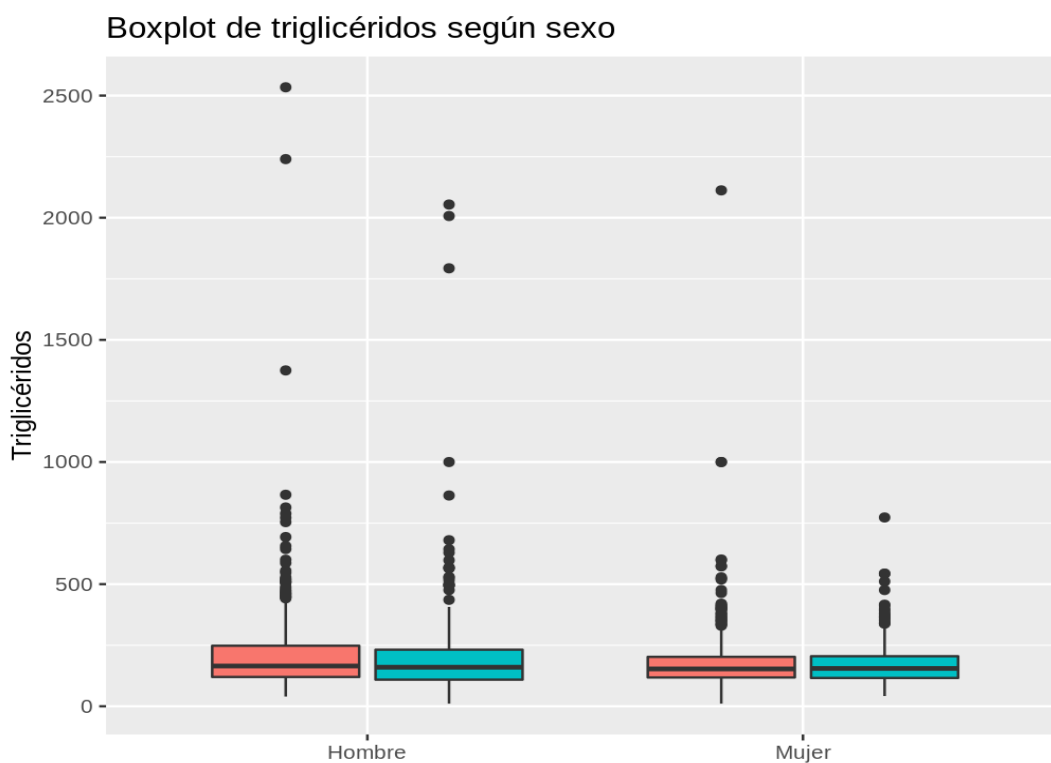
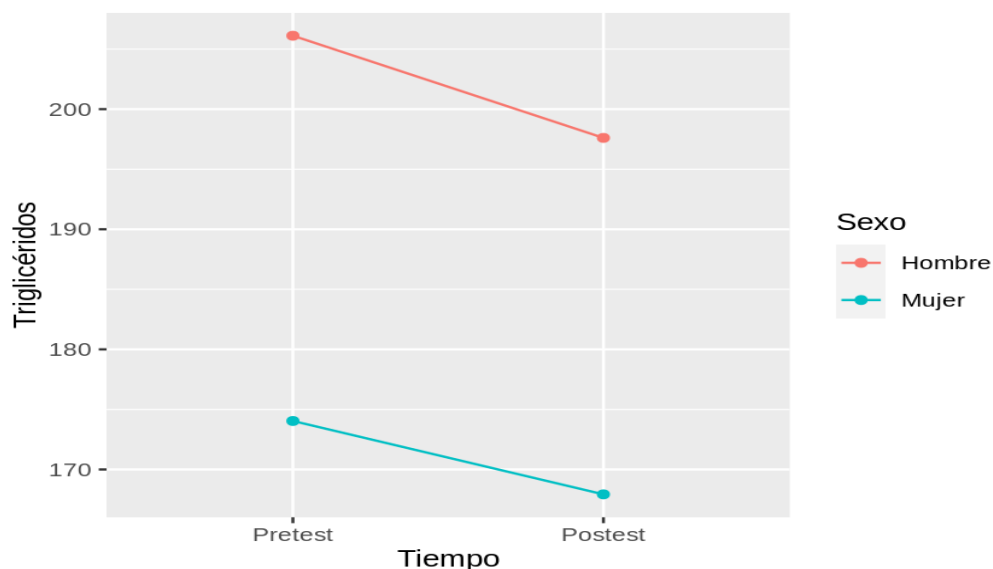


Gráfico 8-101 TGC según sexo: interacción



Los pacientes < 40 años obtuvieron los valores medios iniciales de TGC más elevadas (254.64 mg/dL) y con outliers de hasta 2500 mg/dL. Se evidenciaron ligeros descensos en todos los grupos salvo en el de < 40 años donde las cifras aumentaron (tabla 8-70 y gráficos 8-102 y 8-103). Se llevó a cabo un ANOVA mixto para analizar estas diferencias que confirmaron la significación estadística respecto a la edad ($\eta^2 = 0.023$), pero no para el descenso, ni las variaciones observadas.

Tabla 8-70 TGC según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Triglicéridos	Menos de 40	Pretest	75	53	122.00	191.0	254.64	311.43	263.00	2534
		Postest	58	52	147.75	188.5	268.21	332.38	278.00	2054
	De 40 a 50	Pretest	216	42	128.00	171.0	215.05	191.98	254.00	2240
		Postest	174	45	121.00	167.0	195.29	167.79	235.00	2007
	De 50 a 60	Pretest	505	37	118.00	159.0	189.16	119.78	225.00	1375
		Postest	432	30	106.00	153.0	170.54	97.21	204.50	863
	De 60 a 70	Pretest	521	11	116.00	151.0	174.62	119.73	208.00	2112
		Postest	406	11	115.25	156.0	174.99	95.92	210.75	1000
	Más de 70	Pretest	161	65	121.00	158.0	173.12	75.45	212.00	476
		Postest	120	62	121.25	154.5	169.21	75.19	215.25	476

Gráfico 8-102 TGC según grupos de edad

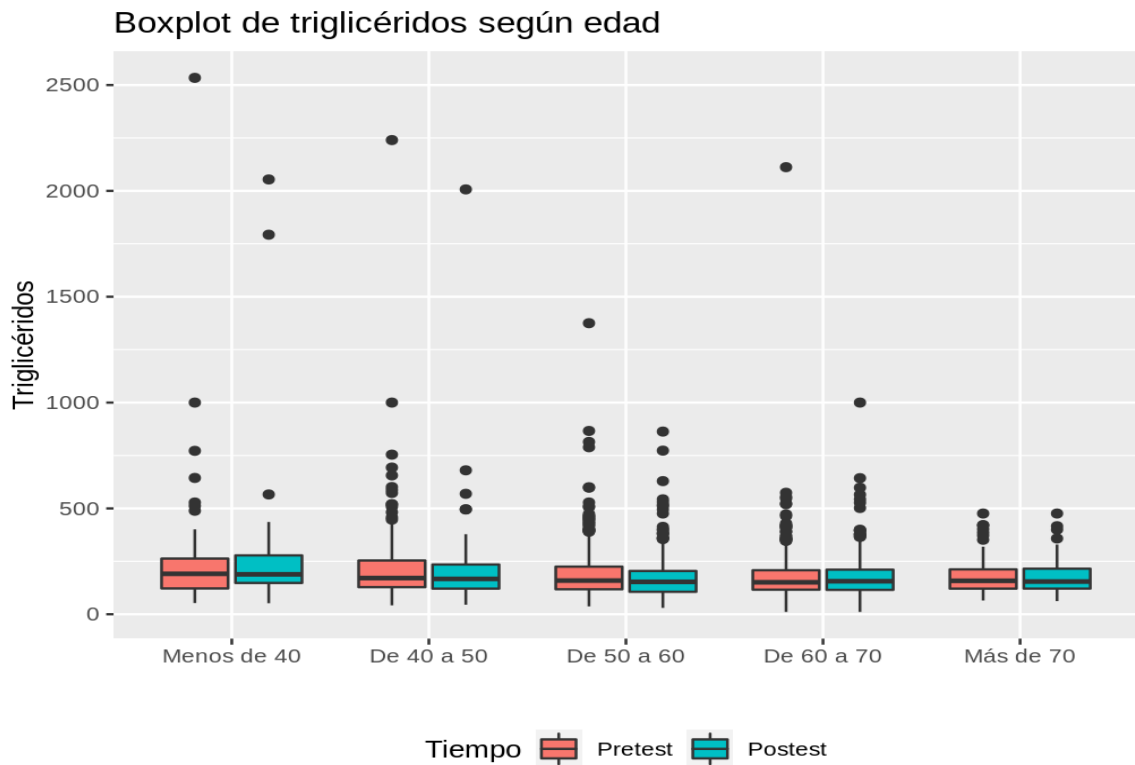
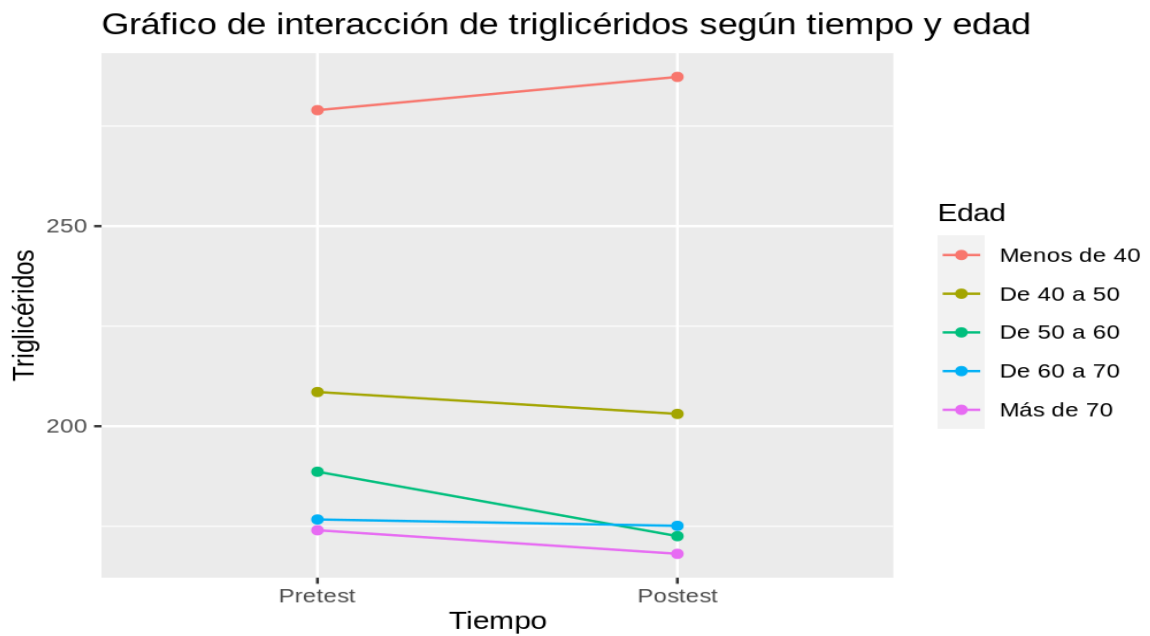


Gráfico 8-103 TGC según grupos de edad: interacción



8.6.6 TAS

8.6.6.1 Interacción entre TAS y fármaco

Las cifras iniciales medias de TAS oscilaron entre 127 -138 mmHg. sin diferencias según fármaco, solo se observó descenso de las mismas con albíglutida y semaglutida (tabla 8-71 y gráficos 8-104 y 8-105). Solo se pudo realizar el análisis de interacción en 566 individuos. Nos faltó normalidad para alguno de los niveles de las variables, pero se asumió por el *Teorema Central del Límite*. Se procedió a hacer un ANOVA mixto que no confirmó las diferencias encontradas para el fármaco, ni para el tiempo ni para la interacción.

Tabla 8-71 TAS según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Tensión arterial sistólica	ALBIGLUTIDA	Pretest	5	110	110.00	121.0	127.20	19.79	140.00	155
		Posttest	6	101	107.00	117.5	121.00	19.66	128.75	154
	EXENATIDA	Pretest	219	100	120.00	134.0	134.32	16.16	142.50	193
		Posttest	152	100	128.00	136.5	137.84	16.59	148.00	190
	DULAGLUTIDA	Pretest	322	86	126.00	135.0	136.93	15.91	148.75	190
		Posttest	205	95	126.00	135.0	136.51	16.52	149.00	180
	LIRAGLUTIDA	Pretest	283	12	120.00	130.0	132.13	16.45	140.00	180
		Posttest	213	75	120.00	131.0	133.67	17.53	145.00	200
	LIXISENATIDA	Pretest	48	109	125.00	135.0	135.06	14.13	142.75	180
		Posttest	37	104	128.00	137.0	135.76	13.78	145.00	165
	SEMAGLUTIDA	Pretest	48	102	127.25	135.5	137.85	19.14	145.00	200
		Posttest	13	107	127.00	136.0	132.15	10.75	140.00	150

Gráfico 8-104 TAS según fármaco

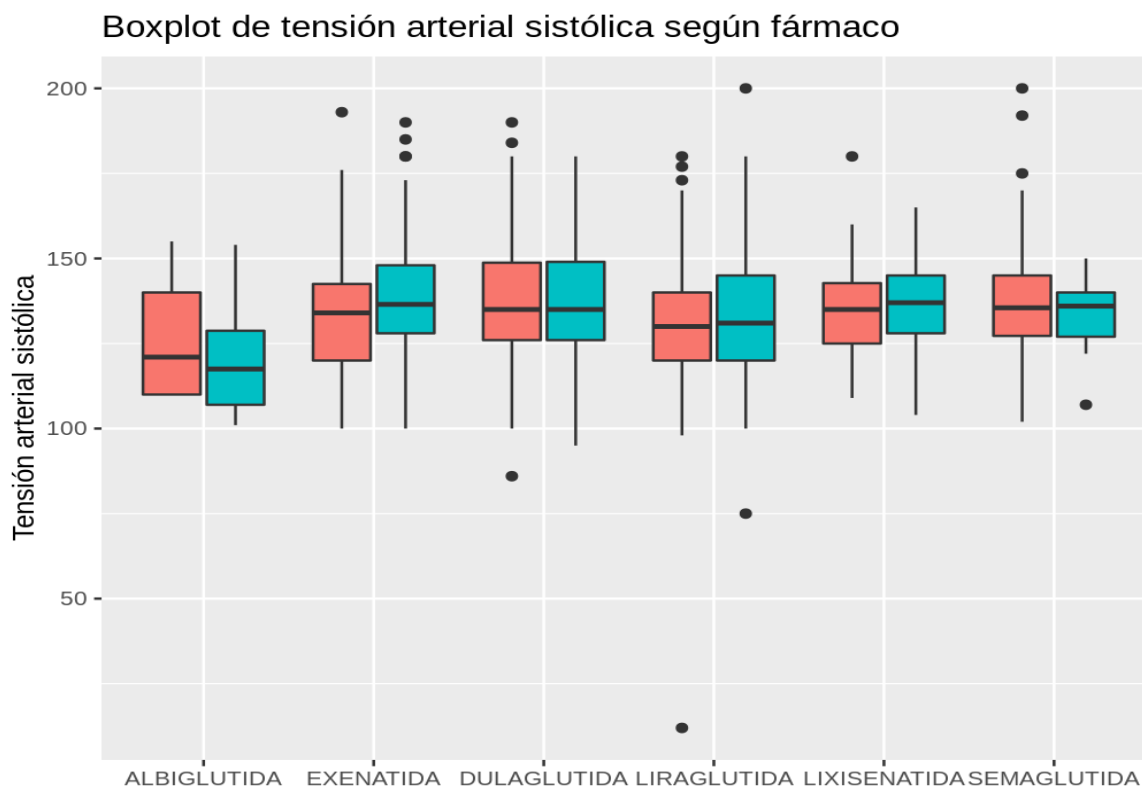
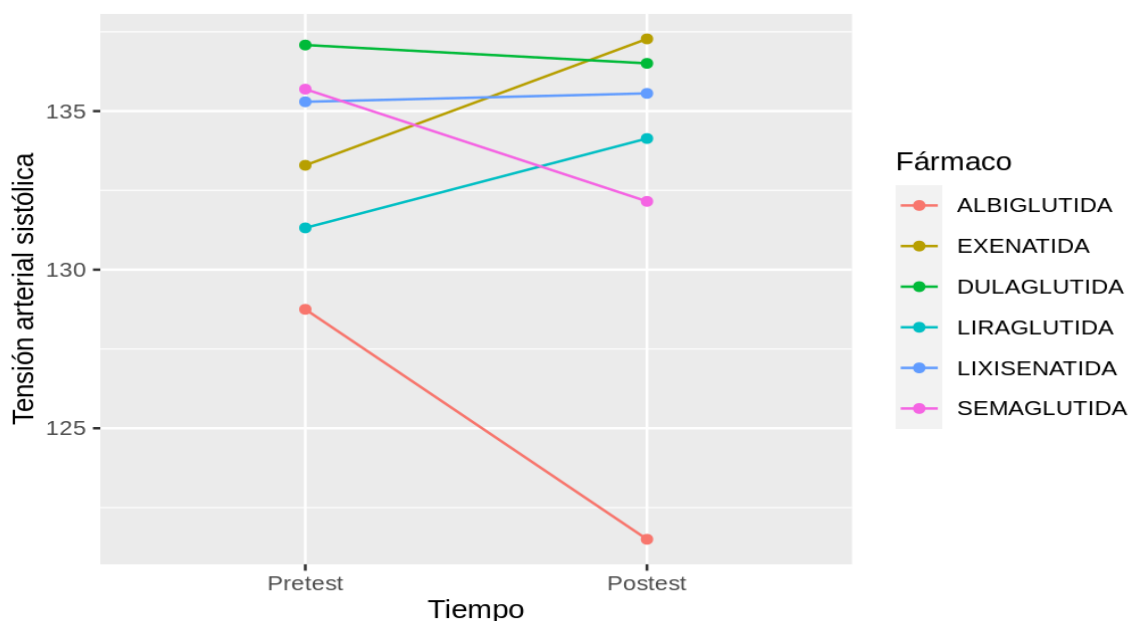


Gráfico 8-105 TAS según fármaco: interacción



8.6.6.2 Interacción entre TAS y sexo

Los hombres presentaron cifras iniciales medias algo superiores a las mujeres y se evidenció un incremento final de 1-2 mmHg en ambos grupos (tabla 8-72 y gráficos 8-106 y 8-107). Se llevó a cabo un ANOVA robusto mixto que confirmó la significación de las diferencias respecto al tiempo ($\eta^2 = 0.002$),

Tabla 8-72 TAS según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Tensión arterial sistólica	Hombre	Pretest	482	12	125	135	135.51	16.60	145.0	193
		Postest	309	95	125	135	136.31	17.19	148.0	180
	Mujer	Pretest	443	86	120	132	133.91	16.04	144.5	200
		Postest	317	75	122	134	134.87	16.33	145.0	200

Gráfico 8-106 TAS según sexo

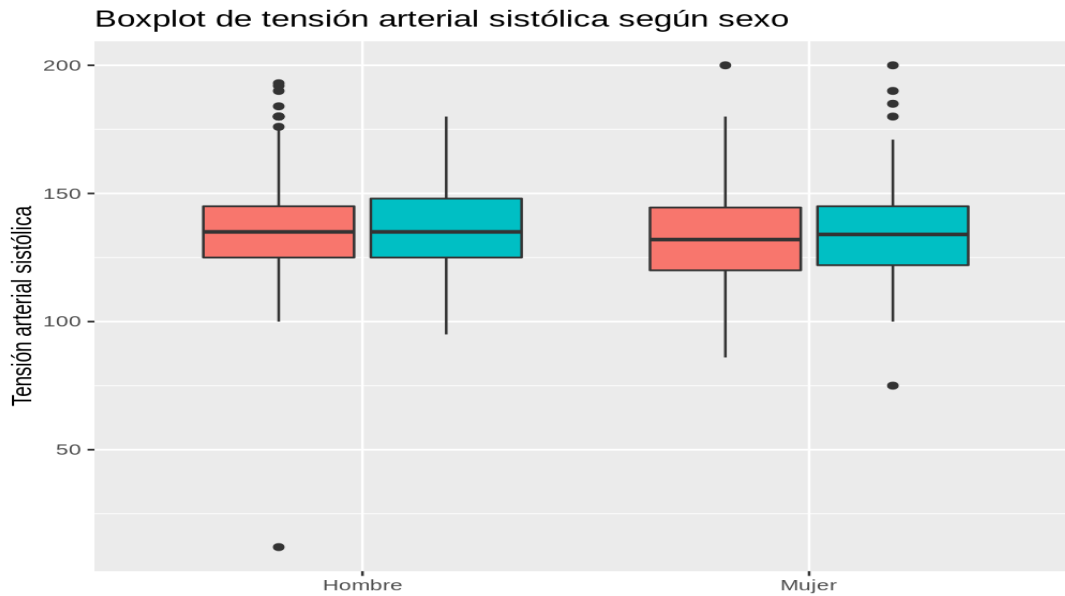
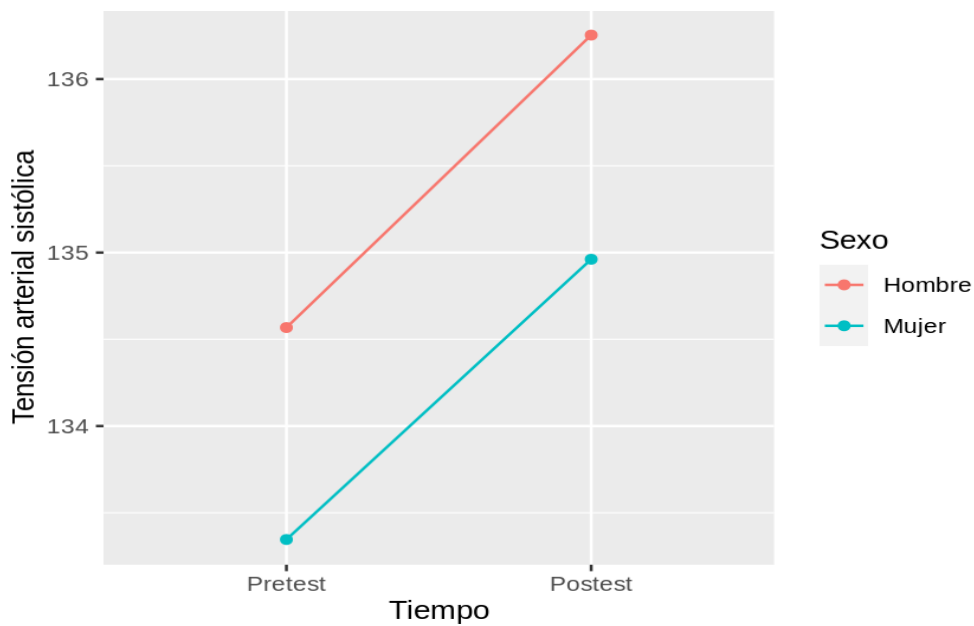


Gráfico 8-107 TAS según sexo: interacción



8.6.6.3 Interacción entre TAS y grupos de edad

No se observó diferencia en la distribución de las cifras iniciales de TAS por grupos de edad y se evidenciaron discretos ascensos con pequeñas variaciones según grupos de edad (tabla 8-73 y gráficos 8-108 y 8-109). Se llevó a cabo un ANOVA robusto mixto en 566 individuos que confirmó la significación de las diferencias respecto al tiempo ($\eta^2 = 0.002$), pero no respecto a la edad ni a la interacción.

Tabla 8-73 TAS según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Tensión arterial sistólica	Menos de 40	Pretest	35	105	120.00	130.0	130.09	13.44	140.0	159
		Postest	24	100	116.75	129.5	130.92	21.26	142.0	200
	De 40 a 50	Pretest	113	12	120.00	130.0	133.38	19.83	145.0	190
		Postest	67	110	126.00	137.0	137.27	15.53	145.5	180
	De 50 a 60	Pretest	292	100	122.00	133.5	134.27	15.92	142.0	200
		Postest	197	100	122.00	133.0	134.44	17.10	145.0	190
	De 60 a 70	Pretest	355	86	123.00	134.0	134.56	15.52	143.0	193
		Postest	243	75	125.00	135.0	135.36	16.22	147.0	180
Más de 70	Pretest	130	98	128.00	140.0	138.74	16.38	150.0	180	
	Postest	95	101	125.50	140.0	138.54	16.84	150.0	185	

Gráfico 8-108 TAS según grupos de edad

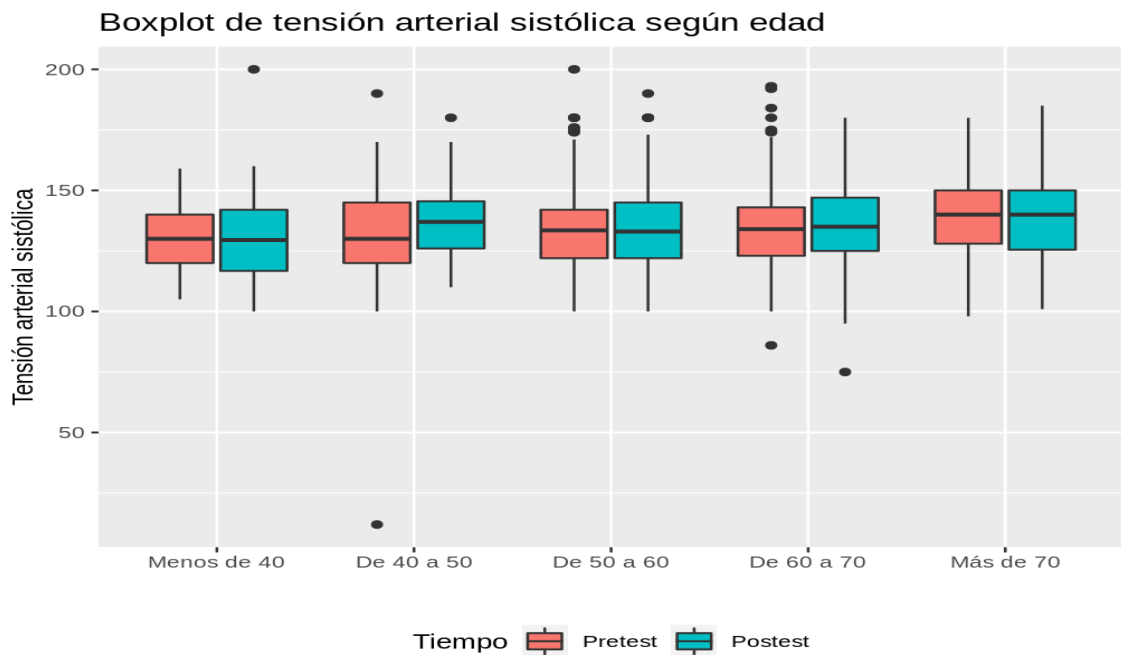
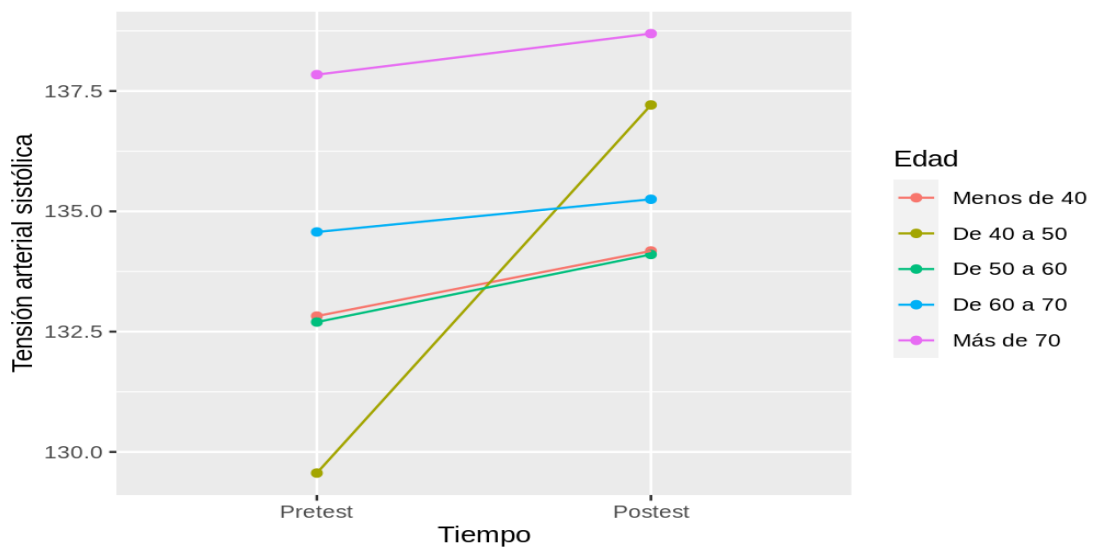


Gráfico 8-109 TAS según grupos de edad: interacción



8.6.7 TAD

8.6.7.1 Interacción entre TAD y fármaco

Las cifras medias de TAD iniciales oscilaron entre 70- 80 mmHg con resultado finales de leves ascensos y discretos descensos en los tratados con albiglutida, dulaglutida y semaglutida (tabla 8-74 y gráficos 8-110 y 8-111). Se llevó a cabo un ANOVA mixto en 564 individuos. Faltó normalidad para alguno de los niveles de las variables, pero se puede asumir por el *Teorema Central del Límite*. No se encontraron diferencias para el fármaco, ni para el tiempo ni para la interacción, es decir, las variaciones encontradas no tuvieron significación estadística.

Tabla 8-74 TAD según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Tensión arterial diastólica	ALBIGLUTIDA	Pretest	5	70	70.00	70	74.80	6.72	80.00	84
		Postest	6	58	67.25	70	71.67	9.69	78.00	85
	EXENATIDA	Pretest	219	55	71.00	80	78.39	9.42	85.00	116
		Postest	152	53	74.00	80	79.07	9.25	85.00	101
	DULAGLUTIDA	Pretest	320	50	70.00	80	78.56	9.88	85.00	104
		Postest	205	48	70.00	78	77.68	10.68	85.00	106
	LIRAGLUTIDA	Pretest	282	8	70.00	79	76.81	9.72	82.75	100
		Postest	212	52	70.00	78	77.47	9.62	85.00	100
	LIXISENATIDA	Pretest	48	36	70.00	79	76.33	11.50	82.75	100
		Postest	37	60	72.00	77	77.00	7.82	80.00	97
	SEMAGLUTIDA	Pretest	48	59	74.75	80	80.44	10.29	88.00	100
		Postest	13	69	78.00	79	79.92	7.57	84.00	95

Gráfico 8-110 TAD según fármaco

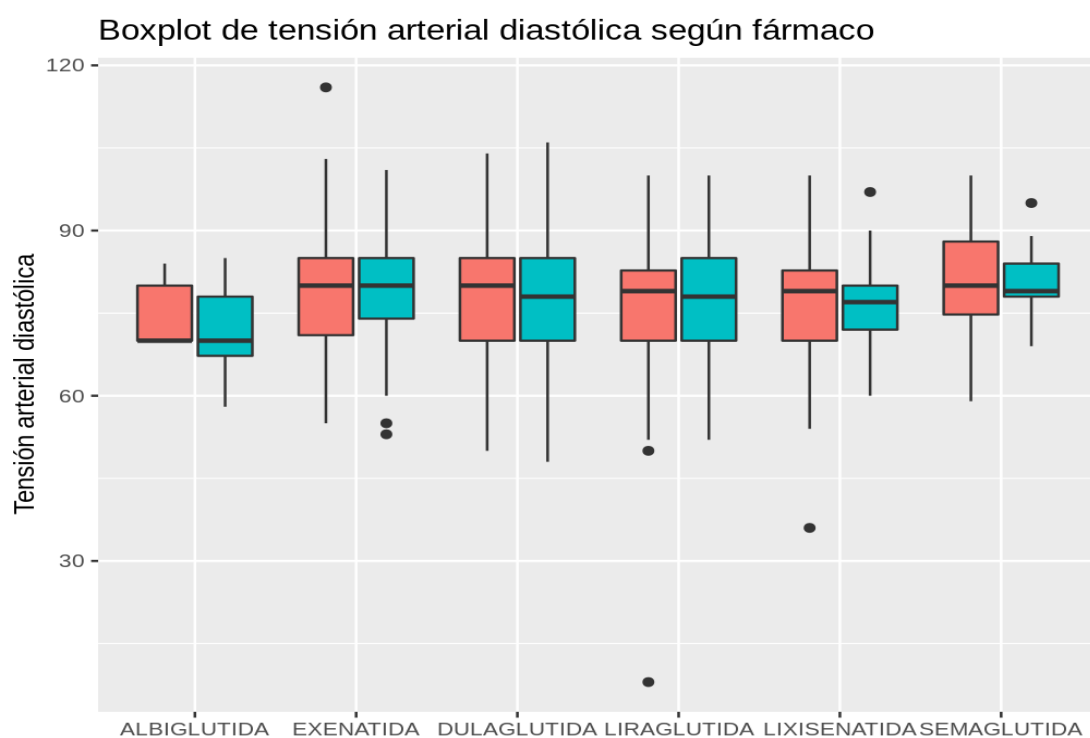
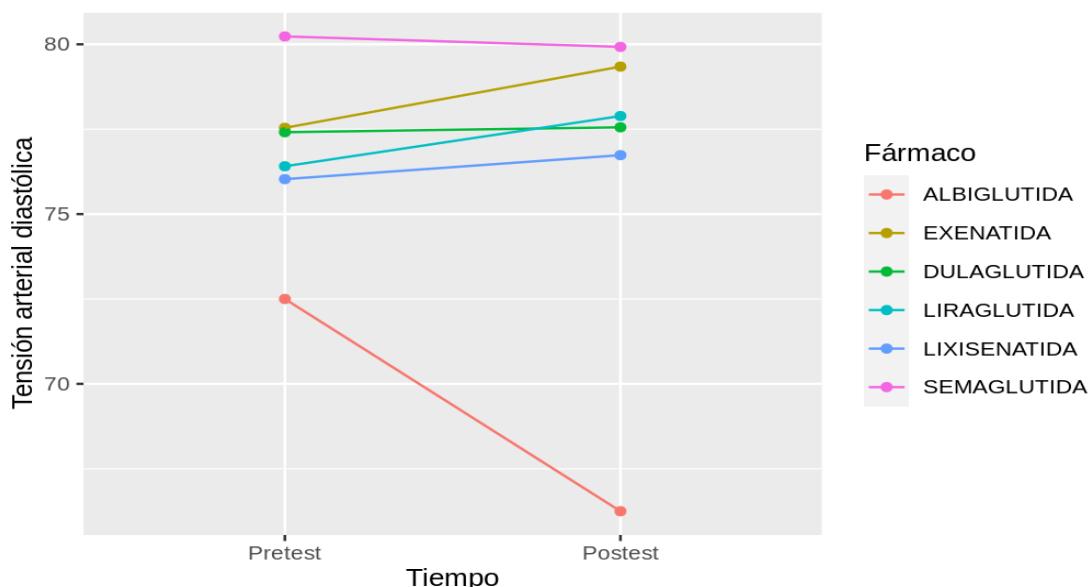


Gráfico 8-111 TAD según fármaco: interacción



8.6.7.2 Interacción entre TAD y sexo

Los hombres presentaron cifras medias superiores a las mujeres al inicio del tratamiento (79 mmHg frente a 76, 69 mmHg). Se observó que el 50% de las mujeres (Q2) evidenciaron un leve descenso de 2 mm Hg (tabla 8-75 y gráficos 8-112 y 8-113). Se llevó a cabo un ANOVA mixto en 564 individuos. Faltó normalidad para alguno de los niveles de las variables, pero se asumió por el *Teorema Central del Límite* y se tenía homocedasticidad. El análisis confirmó las diferencias respecto al sexo ($\eta^2 = 0.011$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.003$) pero no para la interacción, es decir, los descensos sucedieron sin diferencias según sexo.

Tabla 8-75 TAD según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Tensión arterial diastólica	Hombre	Pretest	481	52	71	80	79.09	9.78	85	116
		Postest	309	50	72	80	78.93	10.22	85	106
	Mujer	Pretest	441	8	70	80	76.69	9.79	83	100
		Postest	316	48	70	78	76.88	9.23	82	100

Gráfico 8-112 TAD según sexo

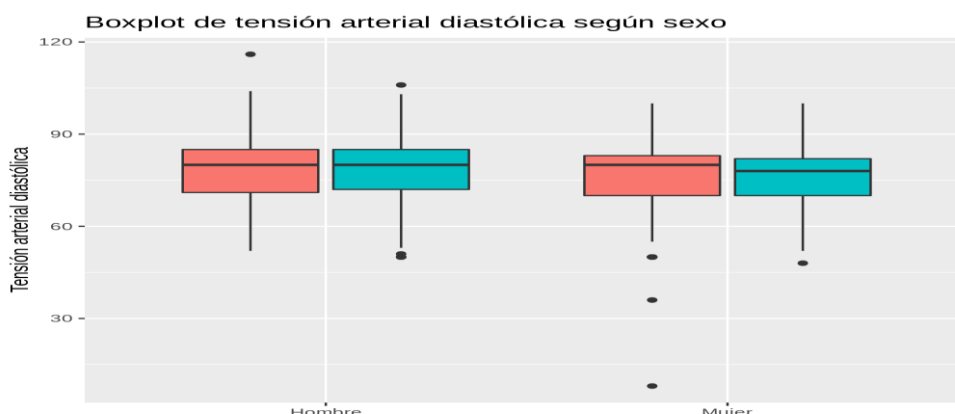
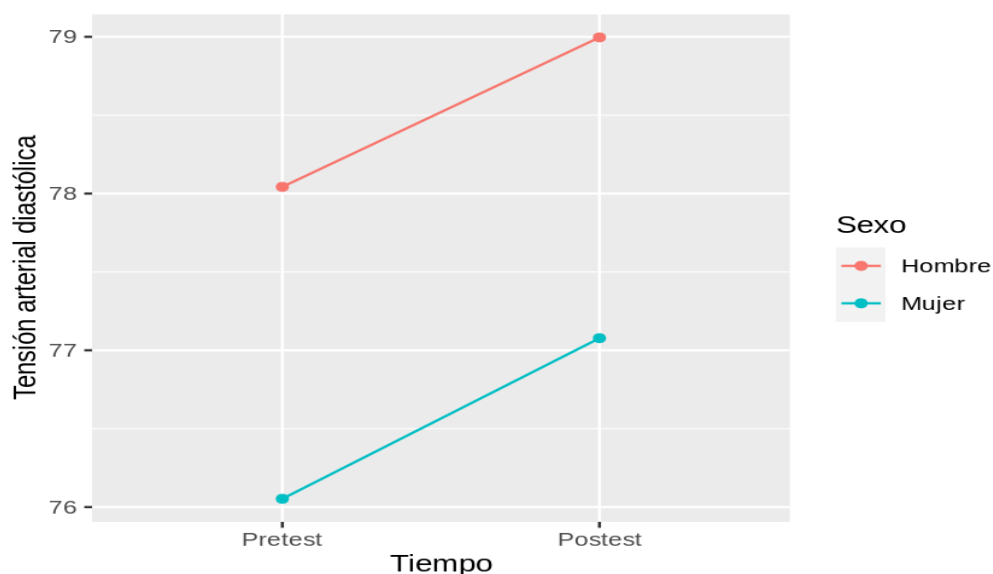


Gráfico 8-113 TAD según sexo: interacción



8.6.7.3 Interacción entre TAD y grupos de edad

Los pacientes < 40 años presentaron las cifras medias de TAD más elevadas y también el mayor descenso (tabla 8-76 y gráficos 8-114 y 8-115). Se llevó a cabo un ANOVA mixto en 564 individuos que confirmó la significación de las diferencias respecto a la edad ($\eta^2 = 0.047$), pero no para las variaciones finales.

Tabla 8-76 TAD según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Tensión arterial diastólica	Menos de 40	Pretest	35	60	78.50	84	81.83	9.32	88.0	100
		Posttest	24	59	73.75	80	80.71	10.25	86.0	100
	De 40 a 50	Pretest	113	55	78.00	80	82.81	9.54	89.0	116
		Posttest	67	59	70.50	80	79.36	11.06	86.5	106
	De 50 a 60	Pretest	292	59	72.00	80	79.39	8.88	85.0	104
		Posttest	197	55	75.00	80	79.80	9.03	85.0	103
	De 60 a 70	Pretest	354	8	70.00	76	75.77	9.96	81.0	100
		Posttest	242	48	70.00	78	76.48	10.02	83.0	100
	Más de 70	Pretest	128	36	70.00	76	75.28	9.70	82.0	100
		Posttest	95	58	70.00	75	75.79	8.65	81.0	99

Gráfico 8-114 TAD según grupos de edad

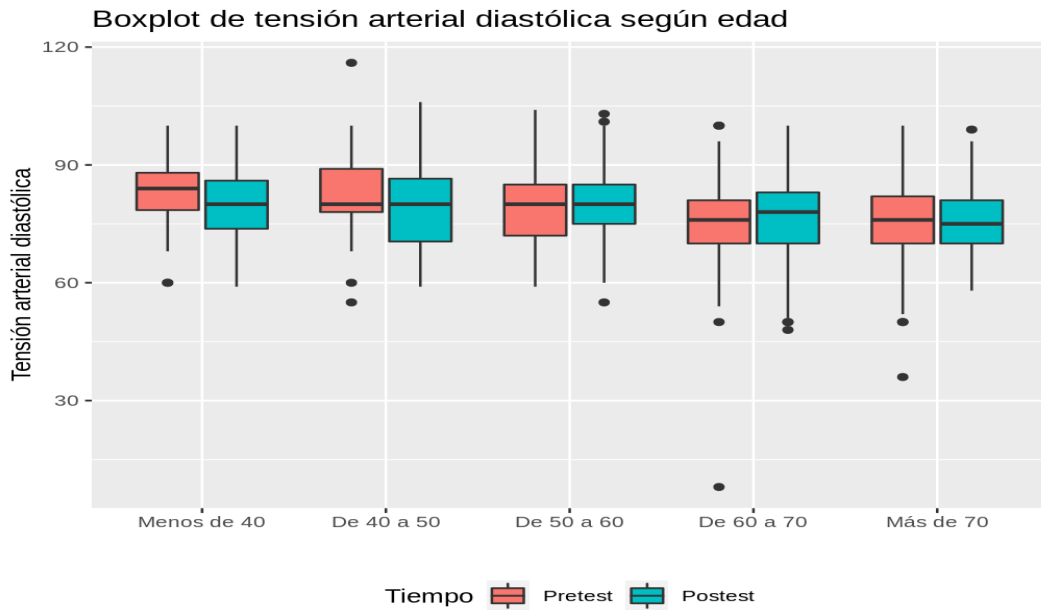
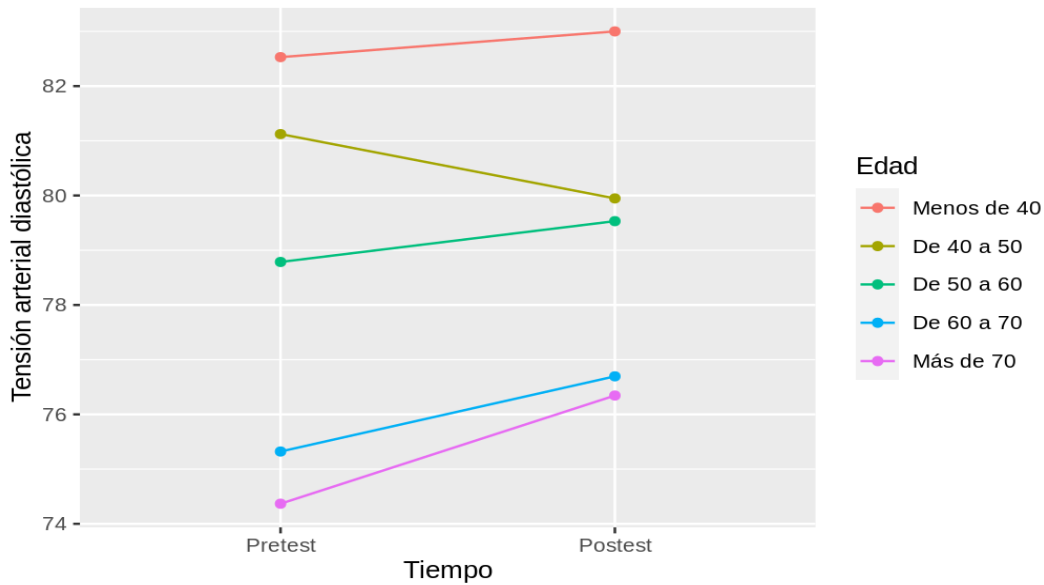


Gráfico 8-115 TAD según grupos de edad: interacción



8.7 FUNCIÓN HEPÁTICA Y RENAL

8.7.1 GOT

8.7.1.1 Interacción GOT y fármaco

Los valores iniciales de GOT estuvieron en el rango de la normalidad con cifras medias de 26 U/L sin diferencias según fármaco, destacó la presencia de *outliers* con valores superiores a 100 U/L y descenso final salvo los pacientes tratados con semaglutida (tabla 8-77 y gráficos 8-116 y 8-117). Se llevó a cabo un ANOVA mixto

con **709** individuos. Nos faltó normalidad para alguno de los niveles de las variables, pero se asumió por el *Teorema Central del Límite*. No se pudo confirmar la significación de estas diferencias para el fármaco, ni para el tiempo ni para la interacción.

Tabla 8-77 GOT según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
GOT	ALBIGLUTIDA	Pretest	6	15	18.50	20.0	25.50	16.10	21.50	58
		Postest	6	13	15.00	19.0	19.00	5.06	22.25	26
	EXENATIDA	Pretest	218	10	16.00	21.0	25.00	14.62	28.75	122
		Postest	211	9	16.00	20.0	22.57	10.86	25.00	97
	DULAGLUTIDA	Pretest	356	10	16.00	20.0	26.67	19.73	29.25	159
		Postest	278	9	16.00	20.0	23.16	12.33	27.00	106
	LIRAGLUTIDA	Pretest	307	10	16.50	20.0	25.97	17.16	29.00	142
		Postest	301	10	16.00	20.0	23.33	12.03	25.00	105
	LIXISENATIDA	Pretest	55	12	17.00	20.0	27.04	15.97	35.50	96
		Postest	53	11	17.00	21.0	24.94	14.02	26.00	84
	SEMAGLUTIDA	Pretest	66	10	16.25	21.0	25.85	14.45	27.75	84
		Postest	28	10	17.75	22.5	26.11	11.90	29.25	60

Gráfico 8-116 GOT según fármaco

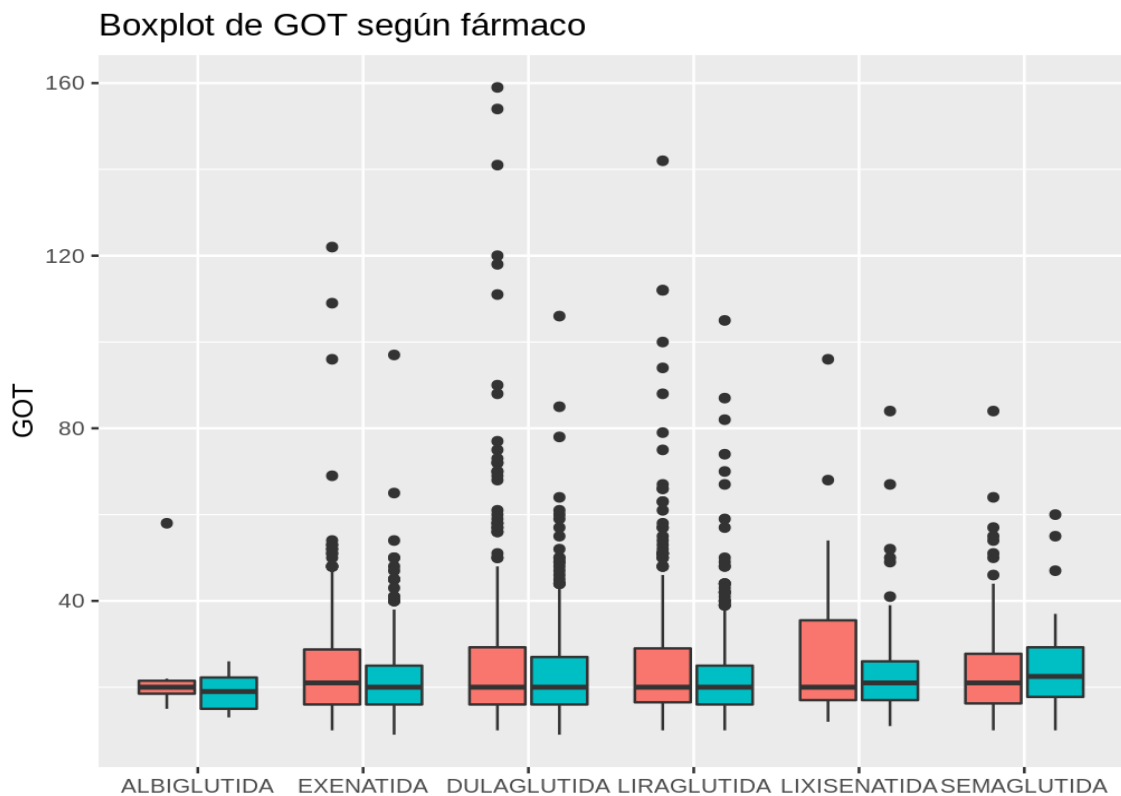
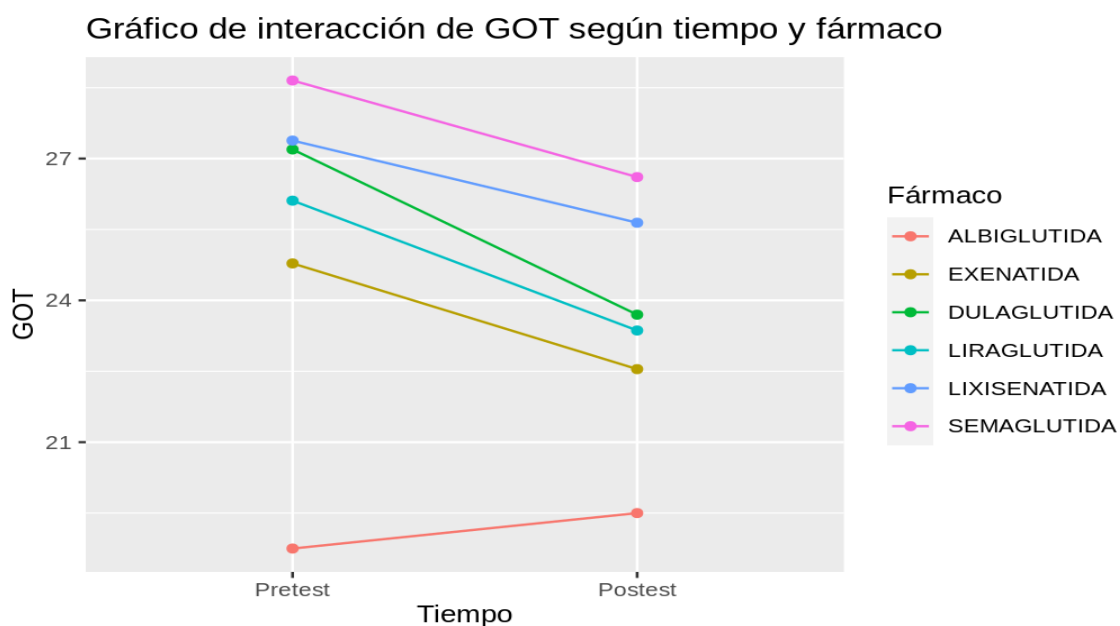


Gráfico 8-117 GOT según fármaco: interacción



8.7.1.2 Interacción GOT y sexo

Los hombres tuvieron valores más elevados de GOT al inicio del tratamiento que las mujeres y también mayores descensos como se expresa en las tabla 8.78 y gráficos 8-118 y 8-119. Se llevó a cabo un ANOVA mixto que confirmó estas diferencias respecto al sexo ($\eta^2 = 0.015$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.008$).

Tabla 8-78 GOT según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Min	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
GOT	Hombre	Pretest	519	10	18	22	28.19	19.34	30	159
		Posttest	437	10	17	21	24.51	11.97	28	106
GOT	Mujer	Pretest	489	10	15	19	23.79	14.67	26	141
		Posttest	440	9	15	19	22.00	11.80	24	105

Gráfico 8-118 GOT según sexo

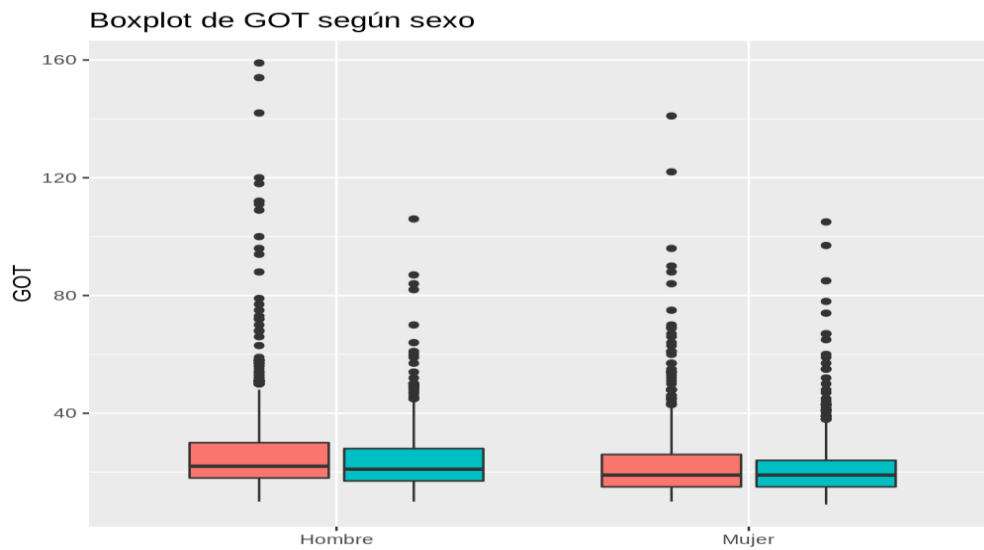
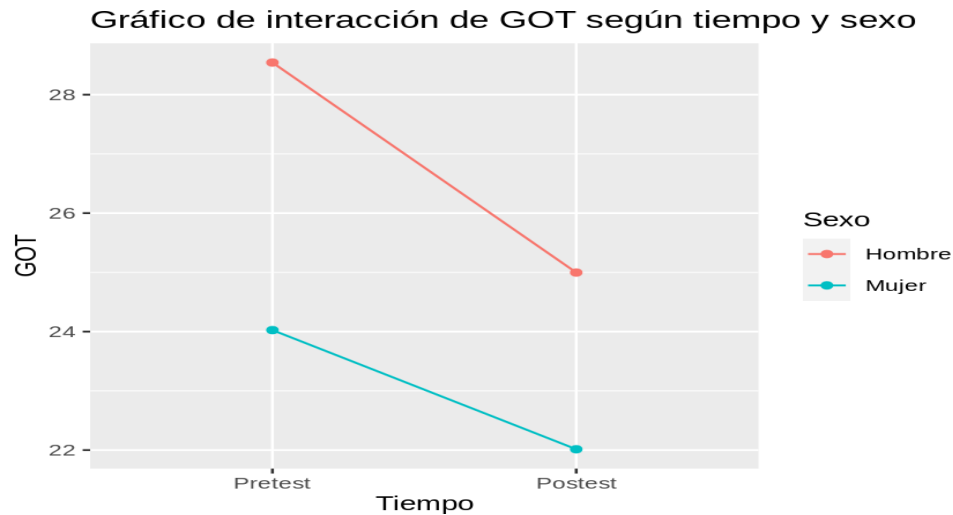


Gráfico 8-119 GOT según sexo: interacción



8.7.1.3 Interacción GOT y grupos de edad

Se observó que los pacientes < 40 años tuvieron cifras iniciales más elevadas de GOT, con mayor presencia de *outliers* y todos los grupos de edad evidenciaron descensos finales como se expresa en la tabla 8-79 y gráficos 8-120 y 8-121. Se llevó a cabo un ANOVA mixto para analizar la interacción que confirmó estas diferencias respecto a la edad ($\eta^2 = 0.021$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.009$).

Tabla 8-79 GOT según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
GOT	Menos de 40	Pretest	53	10	15.00	24.0	33.49	26.31	41.00	112
		Postest	44	10	16.75	22.0	24.70	12.16	29.00	74
	De 40 a 50	Pretest	154	10	17.00	22.0	28.34	18.01	34.00	142
		Postest	128	9	17.00	20.5	23.95	12.43	27.25	106
	De 50 a 60	Pretest	341	10	17.00	21.0	27.16	18.66	30.00	159
		Postest	313	9	16.00	20.0	23.96	13.19	27.00	105
	De 60 a 70	Pretest	345	10	16.00	20.0	24.44	15.26	26.00	154
		Postest	300	10	16.00	20.0	23.13	11.51	26.00	97
	Más de 70	Pretest	115	10	16.00	19.0	21.14	10.16	24.00	96
		Postest	92	9	15.00	18.0	19.59	6.28	22.00	43

Gráfico 8-120 GOT según grupos de edad

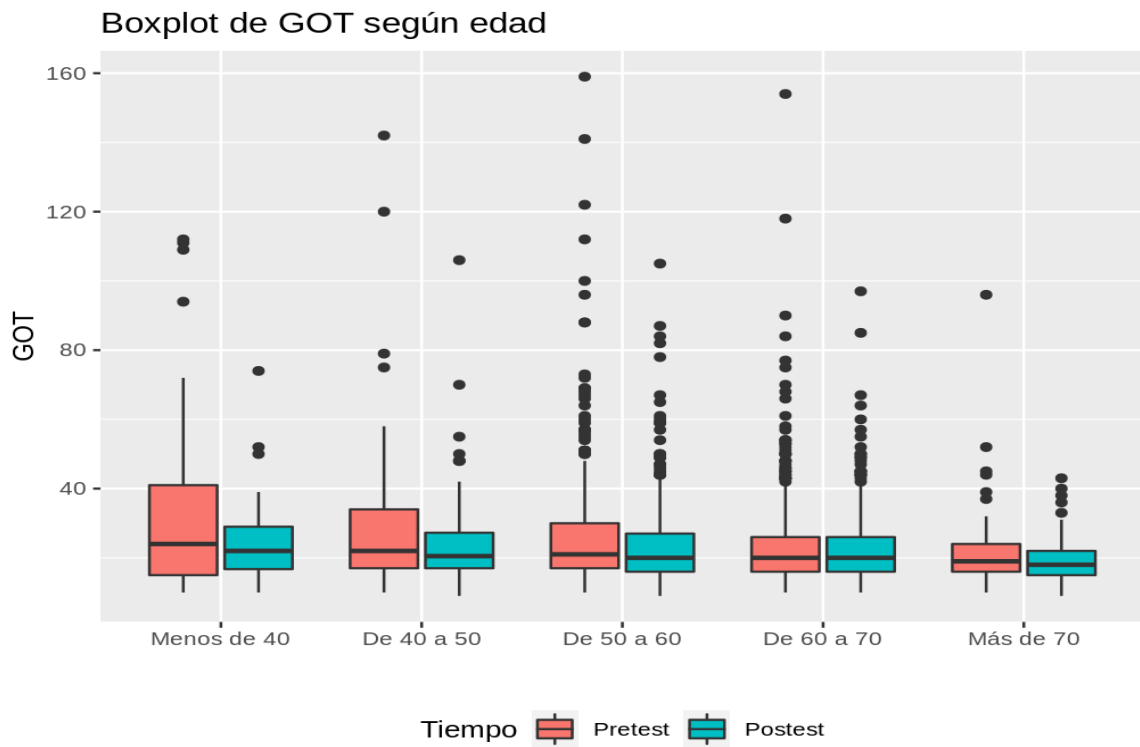
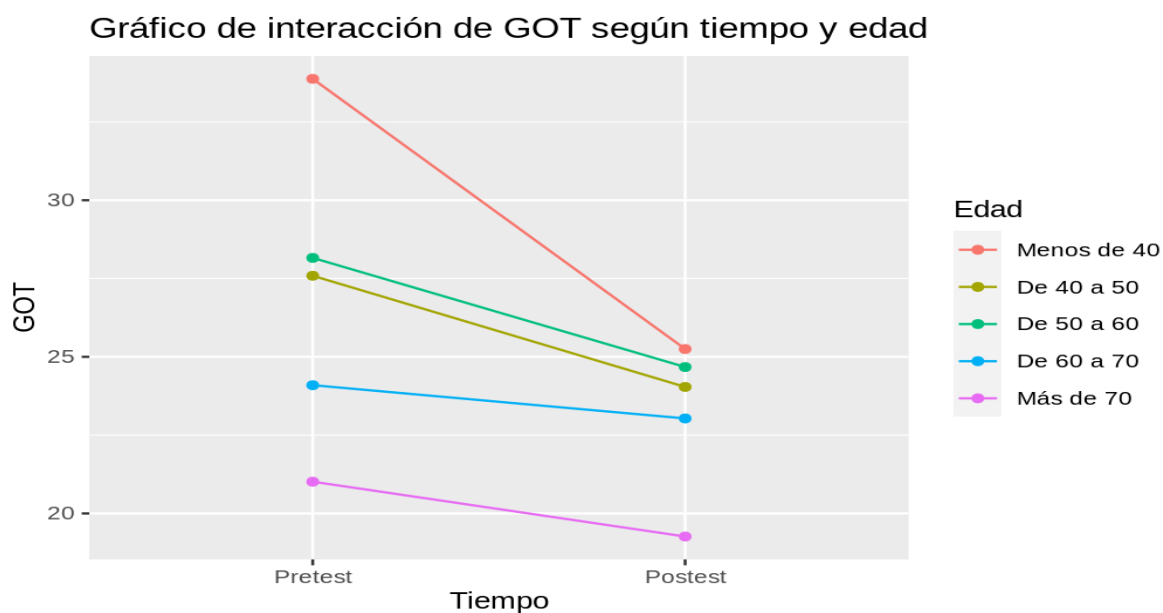


Gráfico 8-121 GOT según grupos de edad: interacción



8.7.2 GPT

8.7.2.1 Interacción GPT y fármaco

Los valores medios de GPT al inicio de tratamiento se encontraron entre 39 – 32 UI/L y en todos los fármacos se evidenciaron descensos finales. Se llevó a cabo un ANOVA mixto con 500 individuos, que no confirmó la significación de las diferencias para el fármaco, ni para el tiempo ni para la interacción (tabla 8-80 y gráficos 8-122 y 8-123).

Tabla 8-80 GPT según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
GPT	ALBIGLUTIDA	Pretest	2	18	28.50	39	39.00	29.70	49.50	60
		Posttest	3	13	20.00	27	23.00	8.72	28.00	29
	EXENATIDA	Pretest	170	11	18.00	25	32.19	21.88	39.75	145
		Posttest	158	6	15.00	22	27.17	18.90	30.75	162
	DULAGLUTIDA	Pretest	276	11	18.00	25	32.62	21.86	40.00	158
		Posttest	224	8	17.00	23	28.85	20.36	34.00	227
	LIRAGLUTIDA	Pretest	227	10	18.00	26	33.27	23.67	38.00	157
		Posttest	241	6	16.00	21	26.34	16.77	31.00	125
	LIXISENATIDA	Pretest	37	14	19.00	26	39.30	28.42	53.00	156
		Posttest	36	7	20.50	28	34.14	22.89	39.00	116
	SEMAGLUTIDA	Pretest	56	10	18.75	26	35.48	25.30	46.00	121
		Posttest	25	11	18.00	25	34.24	22.46	43.00	85

Gráfico 8-122 GPT según fármaco

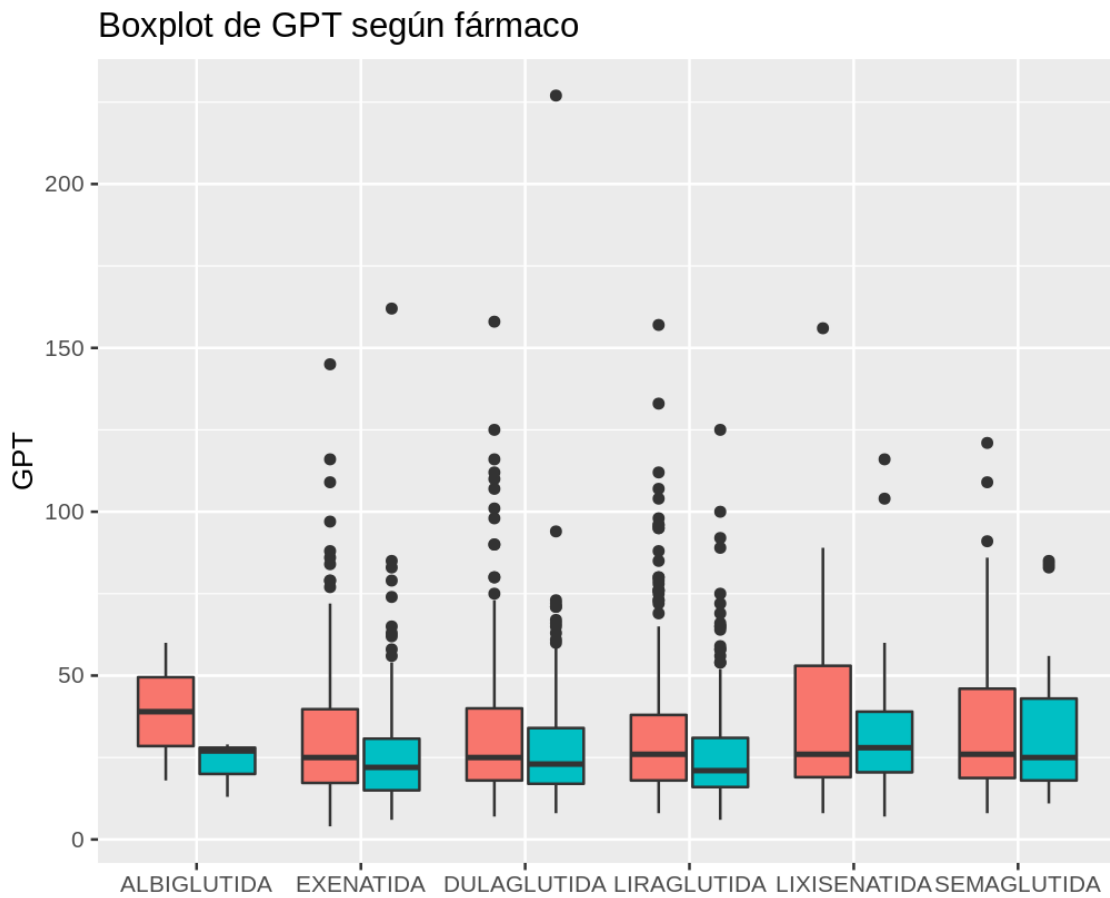
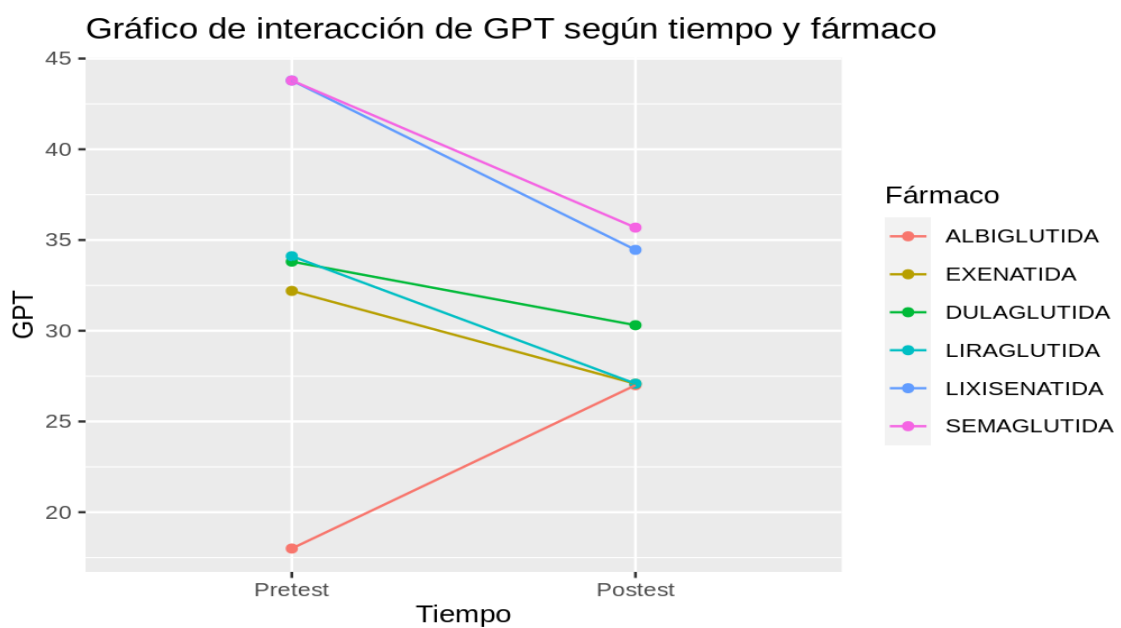


Gráfico 8-123 GPT según fármaco: interacción



8.7.2.2 Interacción GPT y sexo

Los hombres presentaron cifras iniciales medias de GPT más elevadas que las mujeres con descensos en ambos grupos como se expresa en la tabla 8.81 y gráficos 8-124 y 8-125. Para analizar la interacción se llevó a cabo un ANOVA mixto con **500** individuos que confirmó las diferencias respecto al sexo ($\eta^2 = 0.02$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.015$).

Tabla 8-81 GPT según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
GPT	Hombre	Pretest	407	10	20	28	36.39	25.02	44	158
		Posttest	350	7	18	25	30.37	19.50	37	227
	Mujer	Pretest	361	10	17	23	29.74	19.96	36	145
		Posttest	337	6	15	20	25.60	18.36	30	162

Gráfico 8-124 GPT según sexo

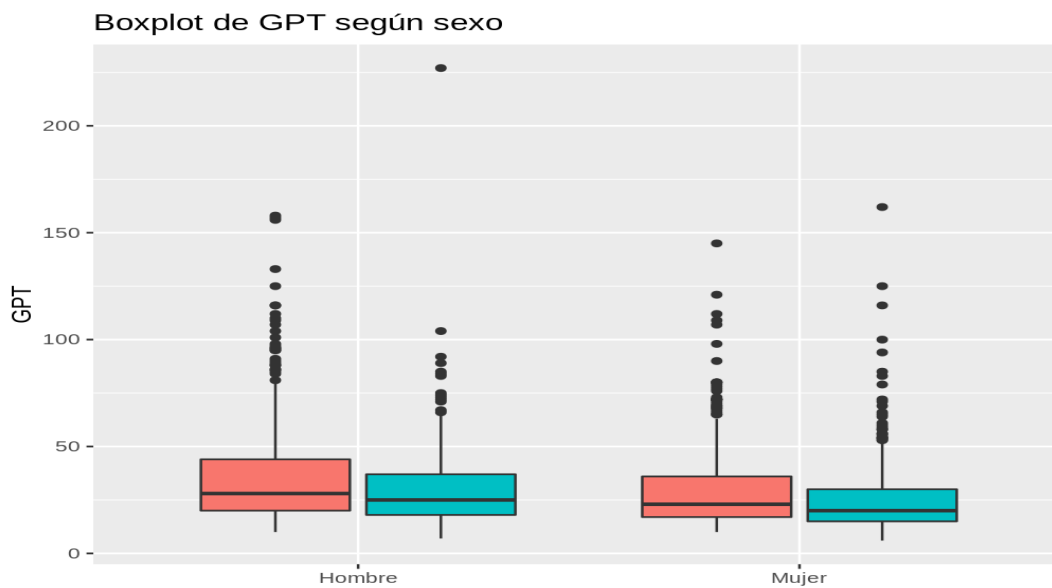
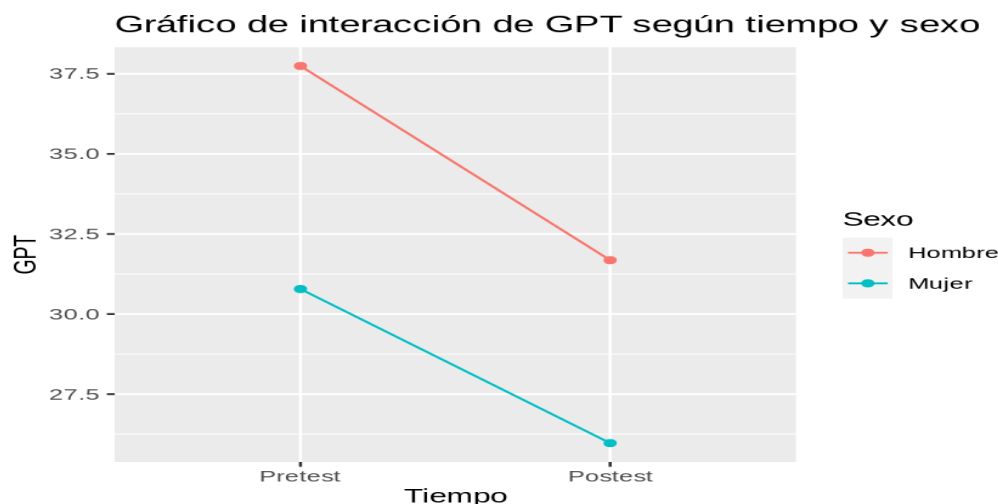


Gráfico 8-125 GPT según sexo: interacción



8.7.2.3 Interacción GPT y grupos de edad

Se observó que los pacientes < 40 años tenían las cifras iniciales más elevadas de GPT y todos los grupos de edad presentaron descensos finales (tabla 8-82 y gráficos 8-126 y 8-127). Para analizar la interacción se llevó a cabo un ANOVA robusto mixto que confirmó las diferencias respecto a la edad ($\eta^2 = 0.057$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.012$), pero no para la interacción.

Tabla 8-82 GPT según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
GPT	Menos de 40	Pretest	43	12	20.00	38	44.74	31.92	55.50	157
		Posttest	34	8	22.25	35	37.32	23.15	45.75	125
	De 40 a 50	Pretest	128	10	20.00	31	40.24	27.29	51.50	158
		Posttest	103	7	18.00	24	31.12	25.04	40.00	227
	De 50 a 60	Pretest	254	11	20.00	28	34.43	22.36	41.00	156
		Posttest	242	7	17.25	24	29.31	17.95	33.75	116
	De 60 a 70	Pretest	259	10	17.00	22	29.77	20.30	37.00	145
		Posttest	237	6	16.00	20	26.66	17.94	31.00	162
	Más de 70	Pretest	84	11	15.75	19	24.01	12.65	28.25	79
		Posttest	71	6	14.00	17	19.35	8.04	23.00	41

Gráfico 8-126 GPT según grupos de edad

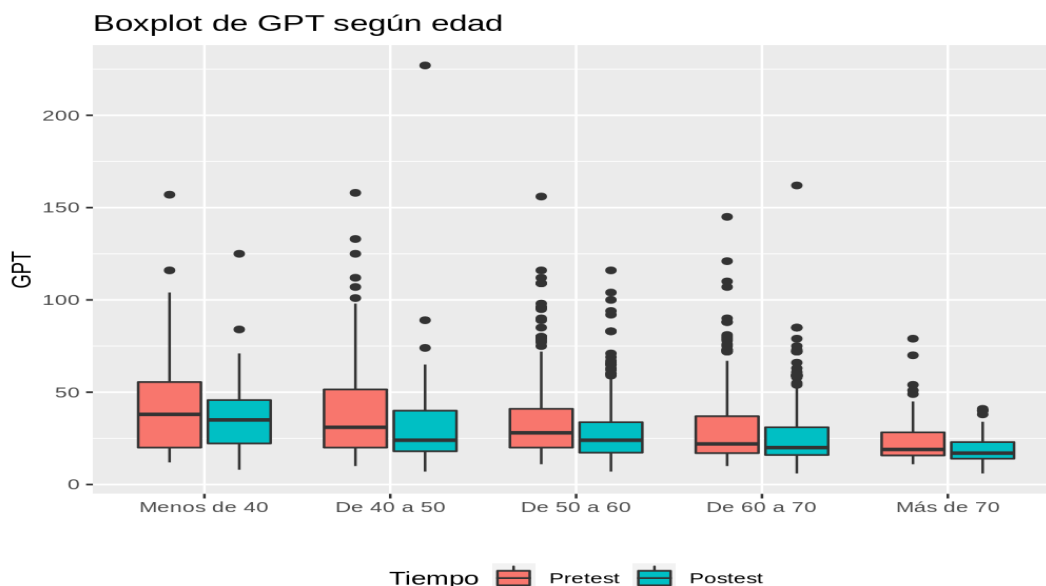
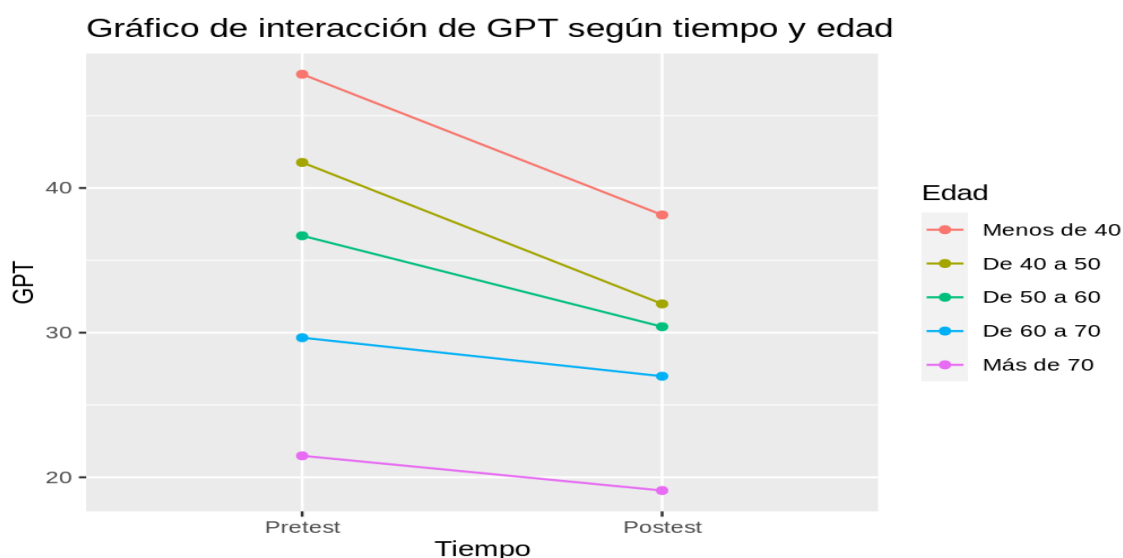


Gráfico 8-127 GPT según grupos de edad: interacción



8.7.3 GGT

8.7.3.1 Interacción GGT y fármaco

Se observó una moderada variabilidad de las cifras medias de GGT al inicio del tratamiento con todos los fármacos destacando outliers de hasta 500 UI/L y descensos con todos los fármacos como se expresa en la tabla 8-83 y gráfico 8-128 y 8-129. Se llevó a cabo un ANOVA mixto con 279 individuos que no confirmó la significación de las diferencias para el fármaco, ni para el tiempo ni para la interacción.

Tabla 8-83 GGT según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
GGT	ALBIGLUTIDA	Pretest	2	40	95.25	150.5	150.50	156.27	205.75	261
		Posttest	1	33	33.00	33.0	33.00	NA	33.00	33
	EXENATIDA	Pretest	97	10	20.00	30.0	59.93	72.02	66.00	445
		Posttest	94	11	19.00	28.5	58.99	72.53	84.25	500
	DULAGLUTIDA	Pretest	171	10	22.00	39.0	66.45	77.72	79.00	488
		Posttest	159	9	20.00	29.0	56.88	82.49	52.00	500
	LIRAGLUTIDA	Pretest	136	8	21.00	34.0	51.52	54.22	65.00	435
		Posttest	149	6	19.00	30.0	47.71	61.68	52.00	500
	LIXISENATIDA	Pretest	23	10	27.00	58.0	86.65	97.71	78.00	369
		Posttest	18	17	31.25	44.5	105.56	134.77	93.25	500
	SEMAGLUTIDA	Pretest	37	17	32.00	49.0	72.05	70.58	95.00	418
		Posttest	22	12	22.00	32.0	63.91	72.26	77.75	324

Gráfico 8-128 GGT según fármaco

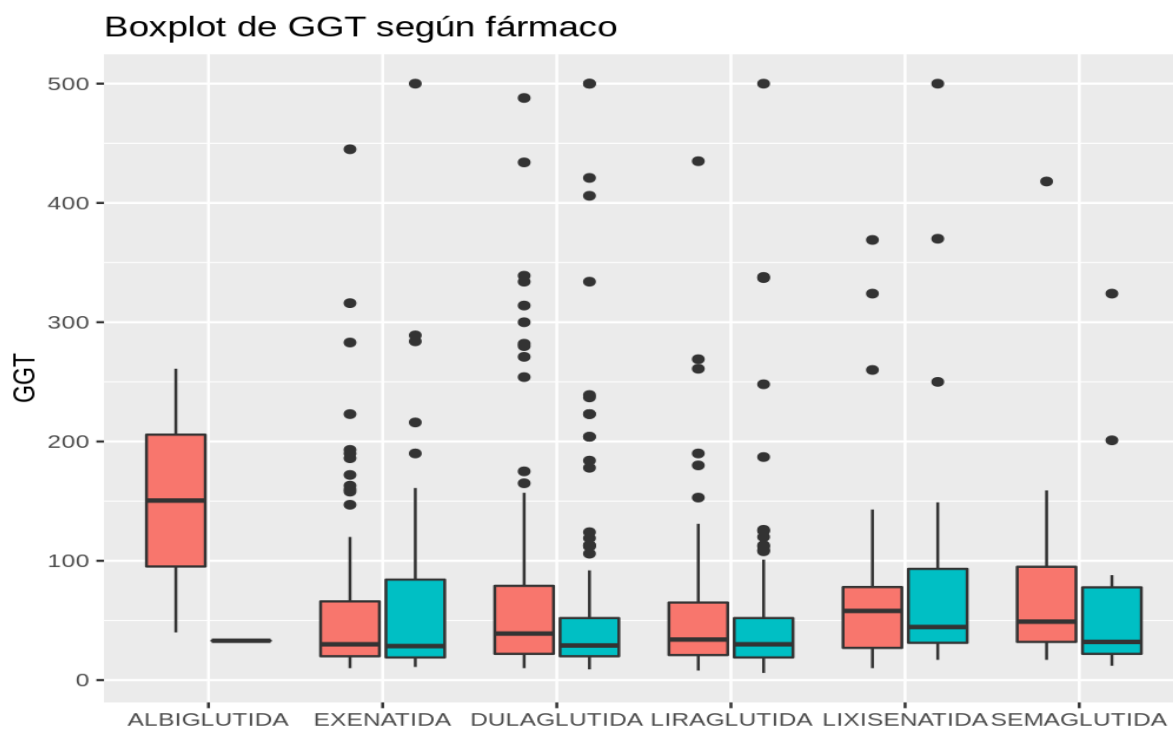
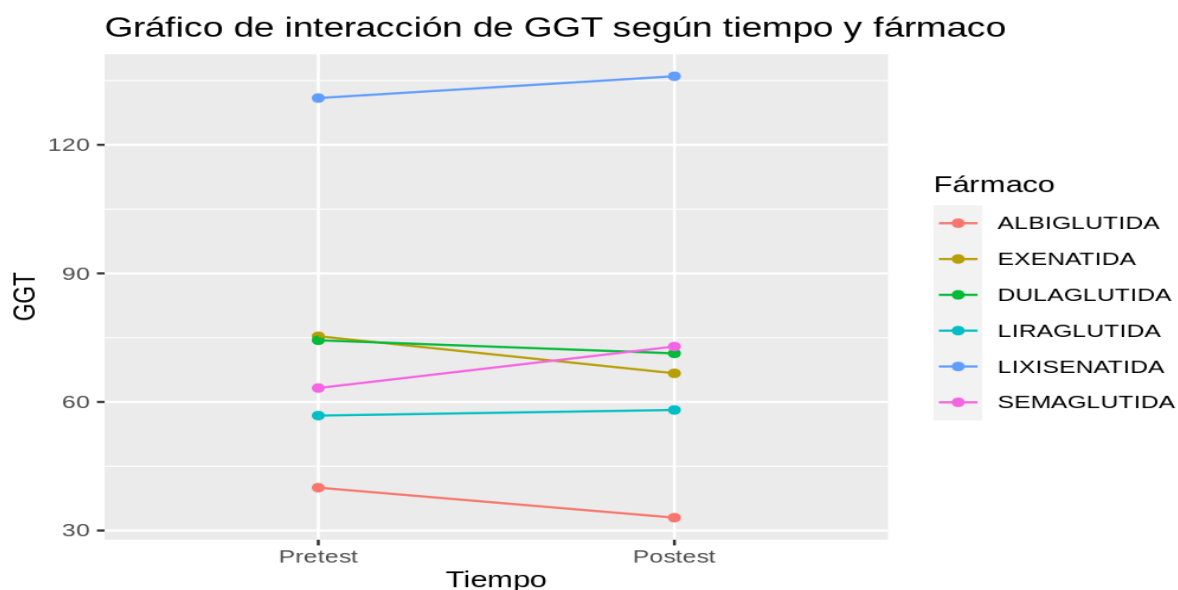


Gráfico 8-129 GGT según fármaco: interacción



8.7.3.2 Interacción GGT y sexo

Los hombres presentaron cifras iniciales medias de GGT de 70 U/L, más elevadas que las cifras de las mujeres (54 U/L) y también un mayor descenso (tabla 8-84 y gráficos 8-130 y 8-131). El análisis de ANOVA mixto no confirmó la significación de estas diferencias respecto al sexo, ni al tiempo ni a la interacción.

Tabla 8-84 GGT según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
GGT	Hombre	Pretest	253	9	24.00	40	69.90	82.54	78.00	488
		Postest	243	9	20.00	30	59.92	83.75	60.00	500
	Mujer	Pretest	213	8	20.00	34	53.79	54.97	65.00	369
		Postest	200	6	18.75	27	52.38	67.23	59.25	500

Gráfico 8-130 GGT según sexo

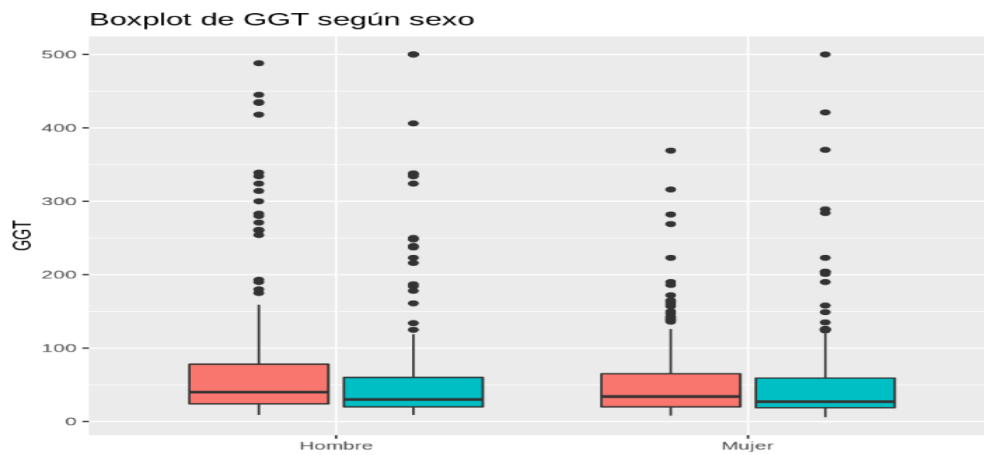
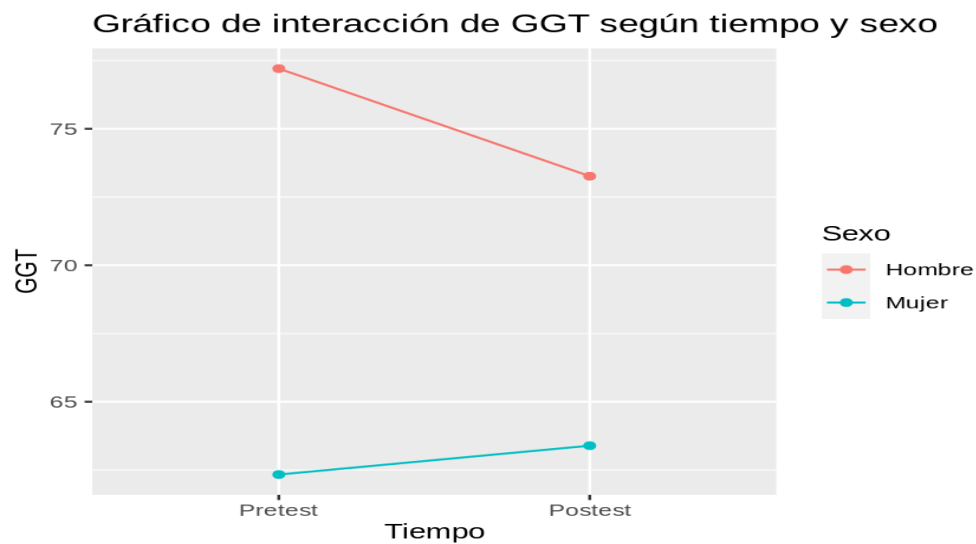


Gráfico 8-131 GGT según sexo: interacción



8.7.3.3 Interacción GGT y grupos de edad

Las cifras medias iniciales mostraron variabilidad y se evidenció un descenso final en todos los grupos de edad, que, tras llevar a cabo un ANOVA robusto mixto, confirmó la significación del descenso ($\eta^2 = 0.001$), pero no las diferencias respecto a la edad ni a la interacción (tabla 8-85 y gráficos 8-132 y 8-133).

Tabla 8-85 GGT según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
GGT	Menos de 40	Pretest	37	11	31.00	42.0	57.11	44.50	75.00	193
		Posttest	29	10	24.00	37.0	60.59	66.77	72.00	338
	De 40 a 50	Pretest	92	11	22.00	39.0	68.13	82.43	75.25	445
		Posttest	74	11	20.25	33.0	63.16	86.00	81.25	500
	De 50 a 60	Pretest	149	8	24.00	40.0	70.23	79.65	88.00	488
		Posttest	160	10	20.00	30.0	60.03	78.73	59.25	500
	De 60 a 70	Pretest	146	9	20.00	32.5	57.10	65.35	70.25	369
		Posttest	136	6	17.75	26.5	56.78	81.49	60.50	500
	Más de 70	Pretest	42	10	20.00	28.0	46.69	52.26	58.50	316
		Posttest	44	9	17.00	23.0	29.07	20.18	35.00	104

Gráfico 8-132 GGT según grupos de edad

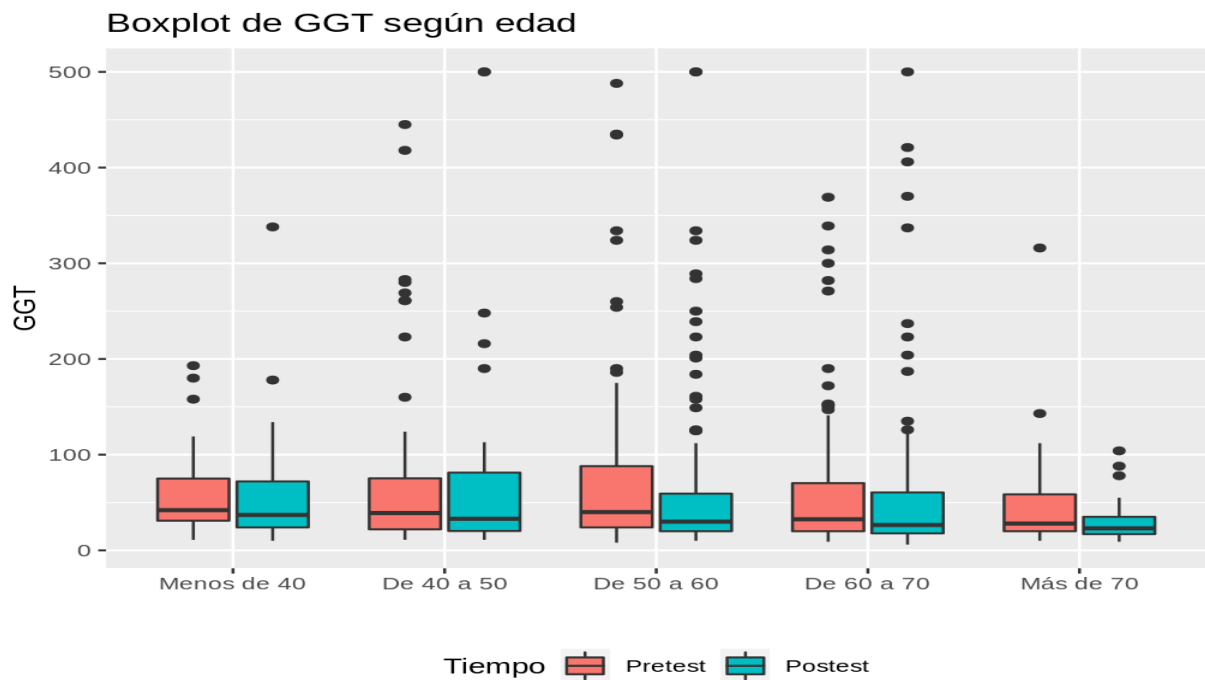
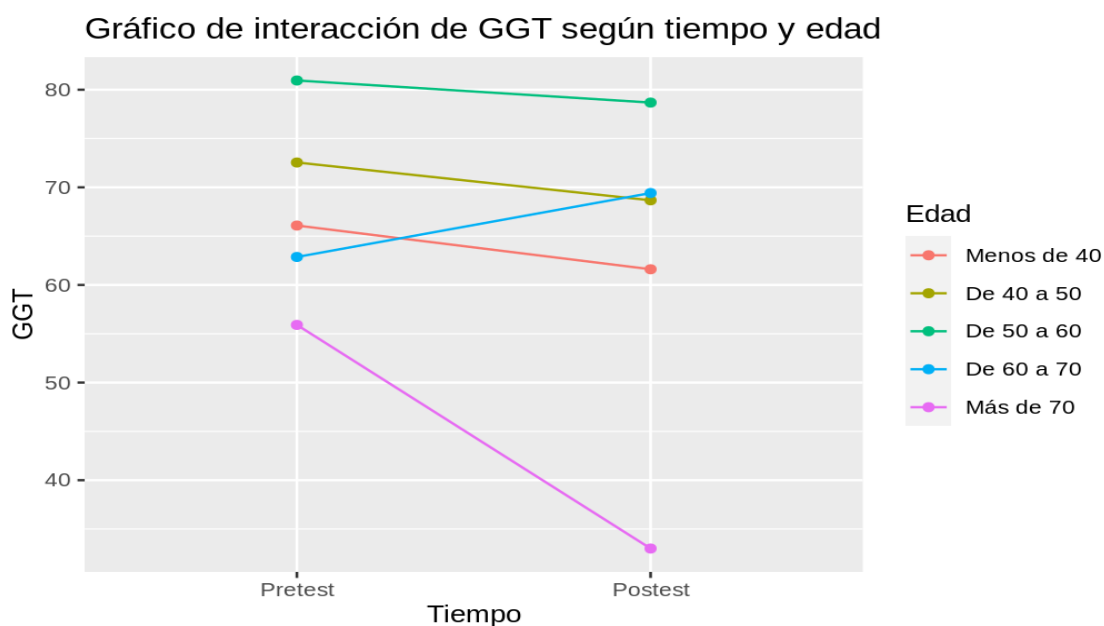


Gráfico 8-133 GGT según grupos de edad: interacción



8.7.4 Creatinina

8.7.4.1 Interacción entre Creatinina plasmática y fármaco

Los valores iniciales medios oscilaron entre los 0.81 mg/dL con albiglutida a los 0.93 mg/dL de los que iniciaron semaglutida situándose en rango de normalidad; los valores finales fueron discretamente más elevados con todos los fármacos, salvo con semaglutida que tuvo un descenso de -0.06 mg/dL. Para analizar la interacción se llevó a cabo un ANOVA mixto que confirmó estas diferencias respecto al tiempo ($\eta^2 = 0.001$), pero no respecto al fármaco ni la interacción (tabla 8-86 y gráficos 8-134 y 8-135).

Tabla 8-86 Creatinina plasmática según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Creatinina	ALBIGLUTIDA	Pretest	9	0.50	0.75	0.84	0.81	0.19	0.93	1.07
		Posttest	7	0.55	0.66	0.89	0.85	0.23	1.06	1.08
	EXENATIDA	Pretest	314	0.30	0.67	0.80	0.84	0.25	0.95	2.25
		Posttest	298	0.44	0.68	0.81	0.86	0.27	0.98	2.93
	DULAGLUTIDA	Pretest	511	0.40	0.70	0.82	0.86	0.25	0.97	2.19
		Posttest	390	0.36	0.70	0.83	0.89	0.29	1.02	2.47
	LIRAGLUTIDA	Pretest	429	0.40	0.66	0.78	0.83	0.25	0.94	2.01
		Posttest	393	0.34	0.69	0.83	0.88	0.29	0.99	2.46
	LIXISENATIDA	Pretest	85	0.47	0.65	0.81	0.84	0.27	0.96	2.15
		Posttest	78	0.44	0.63	0.77	0.86	0.31	1.03	1.76
	SEMAGLUTIDA	Pretest	83	0.49	0.72	0.83	0.93	0.40	1.01	3.00
		Posttest	33	0.50	0.68	0.82	0.87	0.30	1.06	1.99

Gráfico 8-134 Creatinina plasmática según fármaco

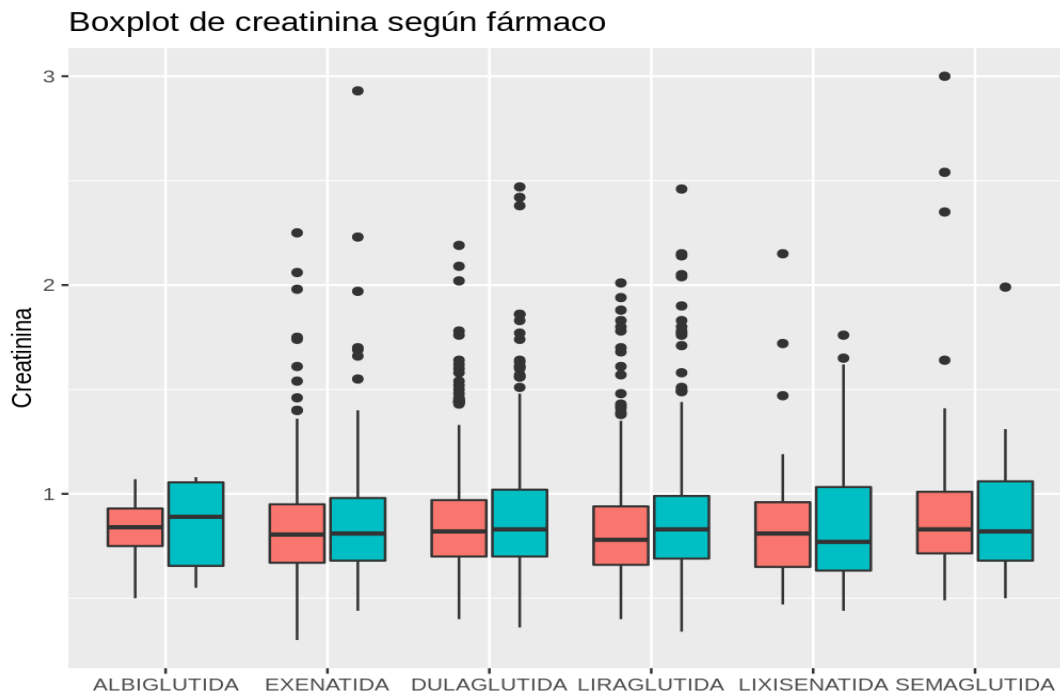
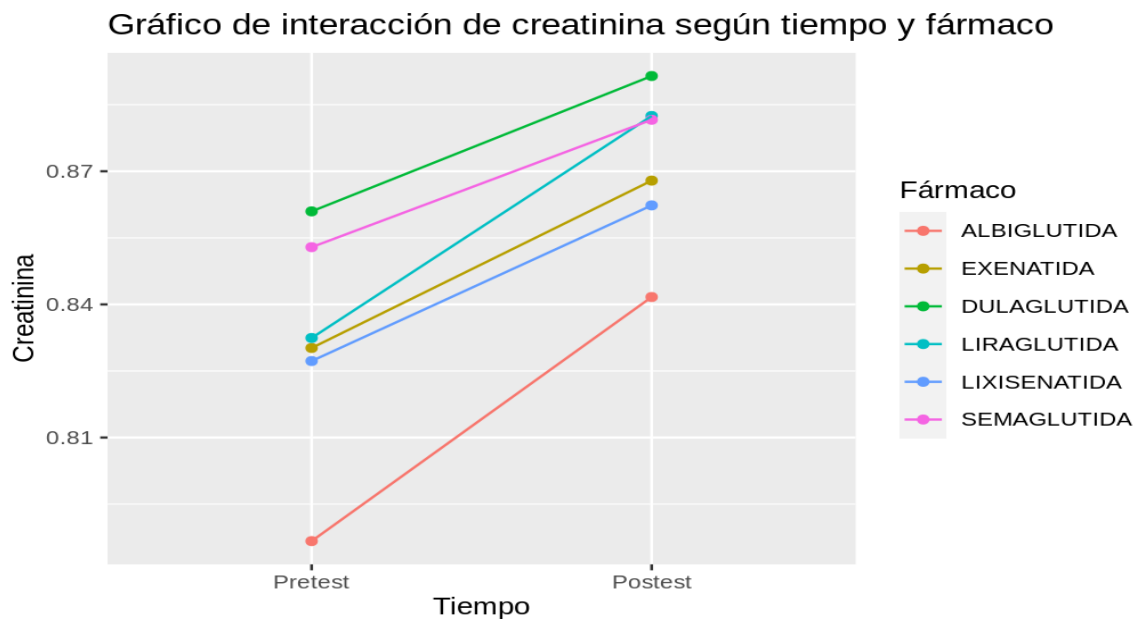


Gráfico 8-135 Creatinina plasmática según fármaco: interacción



8.7.4.2 Interacción entre Creatinina plasmática y sexo

Los hombres evidenciaron valores iniciales medios de 0.96 mg/dL superiores a los de las mujeres que se situaron en 0.73 mg/dL, se observó un incremento final de las cifras de creatinina en +0.03 mg/dL en ambos sexos (tabla 8-87 y gráficos 8-136 y 8-137). Para analizar la interacción se llevó a cabo un ANOVA mixto que confirmó las diferencias respecto al sexo ($\eta^2 = 0.177$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.006$).

Tabla 8-87 Creatinina plasmática según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Creatinina	Hombre	Pretest	733	0.40	0.79	0.91	0.96	0.27	1.05	3.00
		Postest	600	0.48	0.80	0.93	0.99	0.30	1.08	2.93
	Mujer	Pretest	698	0.30	0.60	0.69	0.73	0.19	0.82	1.98
		Postest	599	0.34	0.61	0.72	0.76	0.23	0.85	2.15

Gráfico 8-136 Creatinina plasmática según sexo

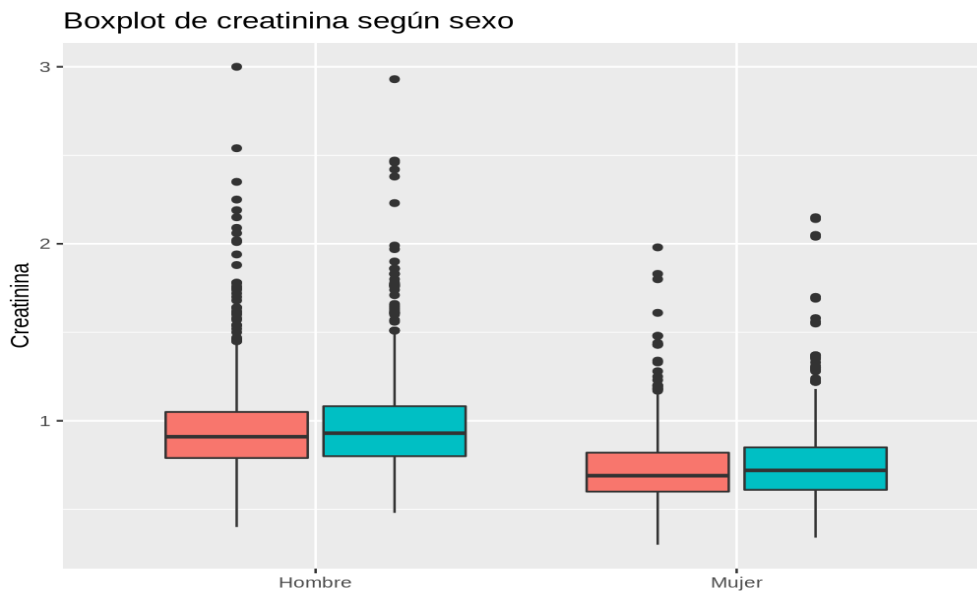
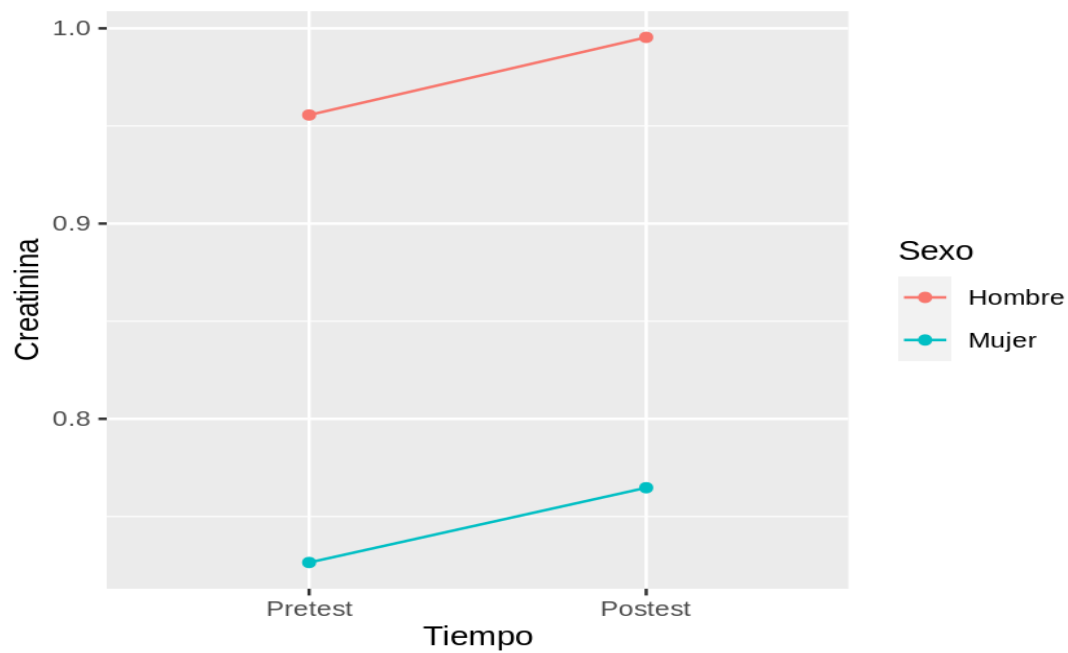


Gráfico 8-137 Creatinina plasmática según sexo: interacción



8.7.4.3 Interacción creatinina y grupos de edad

Los valores medios iniciales oscilaron entre los 0.76 mg/dL de los <40 años al 0.95 mg/dL de los >70 años. Todos los grupos de edad evidenciaron ascensos finales, siendo el grupo de 50 -60 años donde se apreció un mayor ascenso con +0.04 mg/dL. Se observó que el 50% de nuestros pacientes < 40 años (Q2), no modifican sus cifras y que los del grupo de 40-50 años tienen un descenso de -0.01 mg/dL (tabla 8-88 y gráficos 8-138 y 8-139). Se llevó a cabo un ANOVA robusto mixto que confirmó estas diferencias respecto a la edad ($\eta^2 = 0.034$), al tiempo ($\eta^2 = 0.002$) y a la interacción ($\eta^2 = 0.001$)

Tabla 8-88 Creatinina plasmática según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Creatinina	Menos de 40	Pretest	70	0.40	0.61	0.74	0.76	0.21	0.85	1.80
		Postest	58	0.36	0.63	0.74	0.77	0.25	0.86	2.04
	De 40 a 50	Pretest	209	0.40	0.65	0.77	0.79	0.19	0.90	1.41
		Postest	175	0.44	0.64	0.76	0.80	0.23	0.89	2.38
	De 50 a 60	Pretest	480	0.30	0.66	0.78	0.82	0.24	0.93	2.15
		Postest	428	0.37	0.67	0.81	0.86	0.29	0.99	2.46
	De 60 a 70	Pretest	513	0.41	0.68	0.83	0.88	0.29	0.99	3.00
		Postest	413	0.45	0.72	0.85	0.91	0.30	1.05	2.93
	Más de 70	Pretest	158	0.50	0.74	0.90	0.95	0.31	1.05	2.19
		Postest	124	0.34	0.73	0.91	0.96	0.30	1.05	1.83

Gráfico 8-138 Creatinina plasmática según grupos de edad

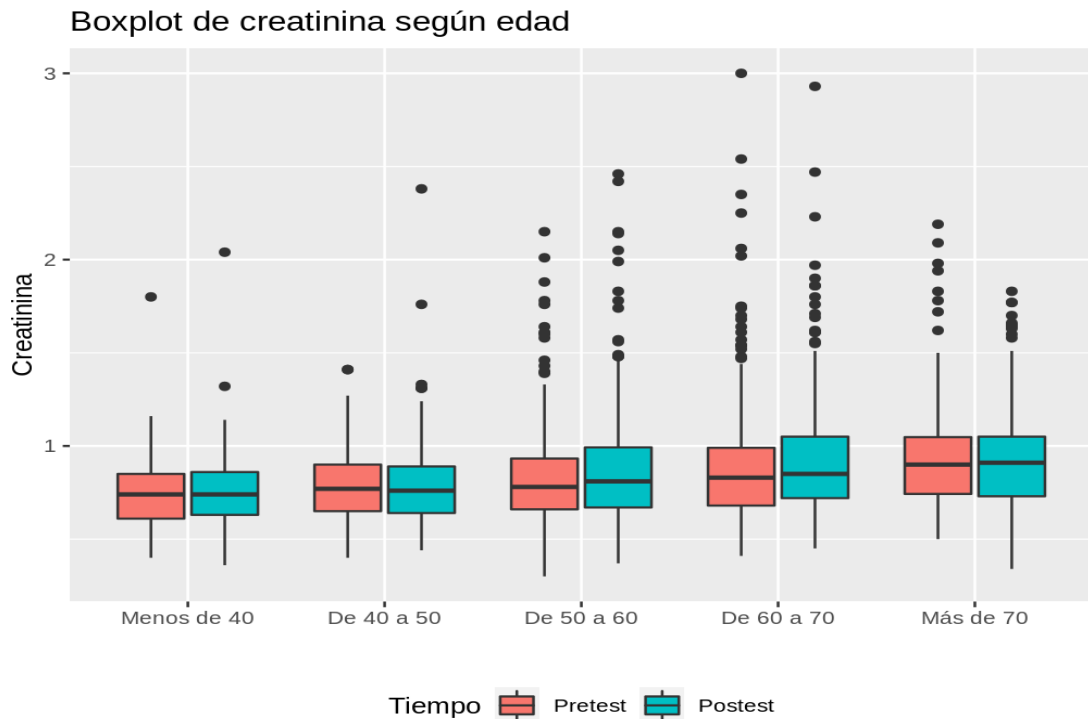
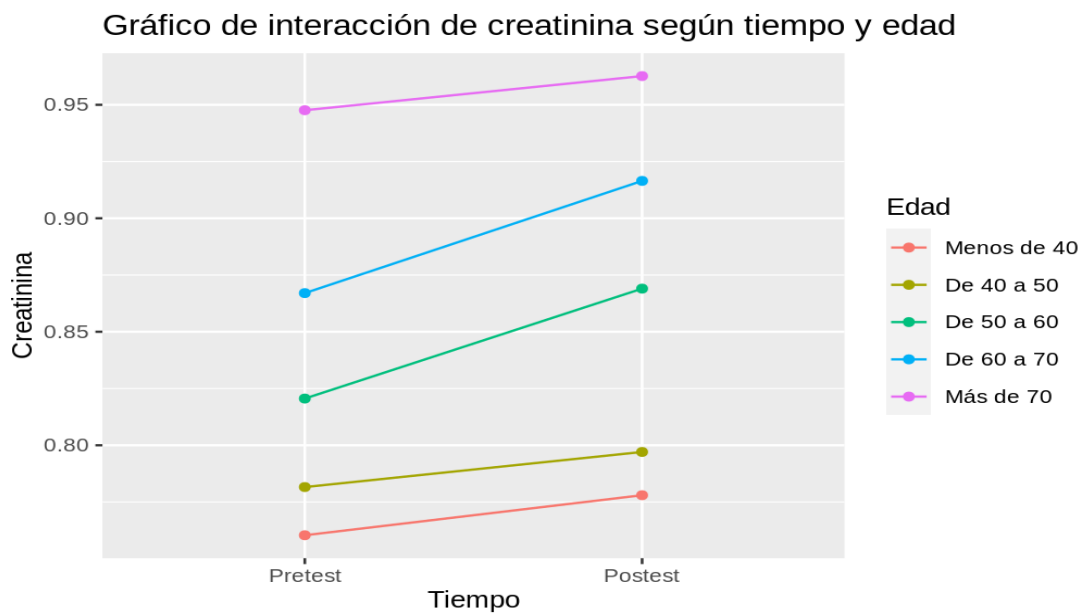


Gráfico 8-139 Creatinina plasmática según grupos de edad: interacción



8.7.4.4 Relación creatinina y tiempo de evolución de DM2

Según el análisis y como se expresa en el gráfico 8-140, más meses de evolución de DM2 tiene un efecto pequeño de aumento de la creatinina plasmática.

Gráfico 8-140 Correlación de creatinina plasmática y tiempo de evolución de DM2



8.7.4.5 Relación creatinina y duración de tratamiento

Según el análisis y como se expresa en el gráfico 8-141, más meses de tratamiento con ar-GLP1 tiene un efecto despreciable sobre el aumento de la creatinina plasmática.

Gráfico 8-141 Correlación de creatinina plasmática y duración del tratamiento con ar-GLP1



8.7.5 Tasa de Filtrado Glomerular estimado (TFGe)

Según la clasificación de la ERC (tabla 8-89), más del 50% de nuestros pacientes tenían TFGe normal y menos del 25% tenían un ligero descenso de la misma.

Clasificación de la ERC por categorías según el filtrado glomerular.

Tabla 8-89 Clasificación de la ERC por categorías según el filtrado glomerular

Categoría ²	TFG (mL/min/1,73 m ²)	Condiciones	
G1	≥90	Daño renal con TFG normal	
G2	60-89	Daño renal y ligero descenso de la TFG	
G3a	ERC 45-59	Descenso ligero-moderado de la TFG	
G3b		30-44	Descenso moderado de la TFG
G4		15-29	Prediálisis
G5	<15	Diálisis	

Adaptada de: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1-150*

8.7.5.1 Interacción entre TFGe y fármaco

La TFGe media osciló entre los 101.7 mL/min/1.73 m² de los pacientes tratados con liraglutida y los 85.98 mL/min/1.73 m² de los tratados con semaglutida, evidenciándose un descenso de la misma con todos los fármacos, salvo un ligero incremento (+ 0.92 mL/min/1.73 m²) de los tratados con semaglutida. Se analizó mediante ANOVA robusto mixto en 858 individuos, que confirmó la significación de las diferencias iniciales ($\eta^2 = 0.009$), pero no respecto a las finales (tabla 8-90 y gráficos 8-142 y 8-143) .

Tabla 8-90 TFGe según fármaco

	Fármaco	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Filtrado glomerular	ALBIGLUTIDA	Pretest	7	78.73	80.41	90.68	93.85	16.94	101.06	124.57
		Postest	5	74.43	75.72	77.06	92.39	22.89	114.96	119.80
	EXENATIDA	Pretest	252	30.98	76.12	94.24	95.57	27.51	110.40	180.00
		Postest	268	29.30	73.56	88.26	89.80	24.58	104.72	179.20
	DULAGLUTIDA	Pretest	450	31.77	74.38	91.18	92.20	25.33	108.36	178.00
		Postest	355	28.16	70.03	85.98	87.32	24.82	103.56	180.00
	LIRAGLUTIDA	Pretest	319	29.09	77.88	97.40	101.70	33.21	118.90	180.00
		Postest	335	25.02	69.68	86.95	86.83	25.06	103.23	179.10
	LIXISENATIDA	Pretest	50	57.80	74.93	92.46	99.06	29.00	117.69	170.70
		Postest	60	40.65	69.20	90.18	91.32	28.48	110.88	161.50
	SEMAGLUTIDA	Pretest	66	26.94	72.65	86.56	85.98	24.59	99.18	149.92
		Postest	29	37.27	72.50	80.34	86.90	28.41	102.00	180.00

Gráfico 8-142 TFGe según fármaco

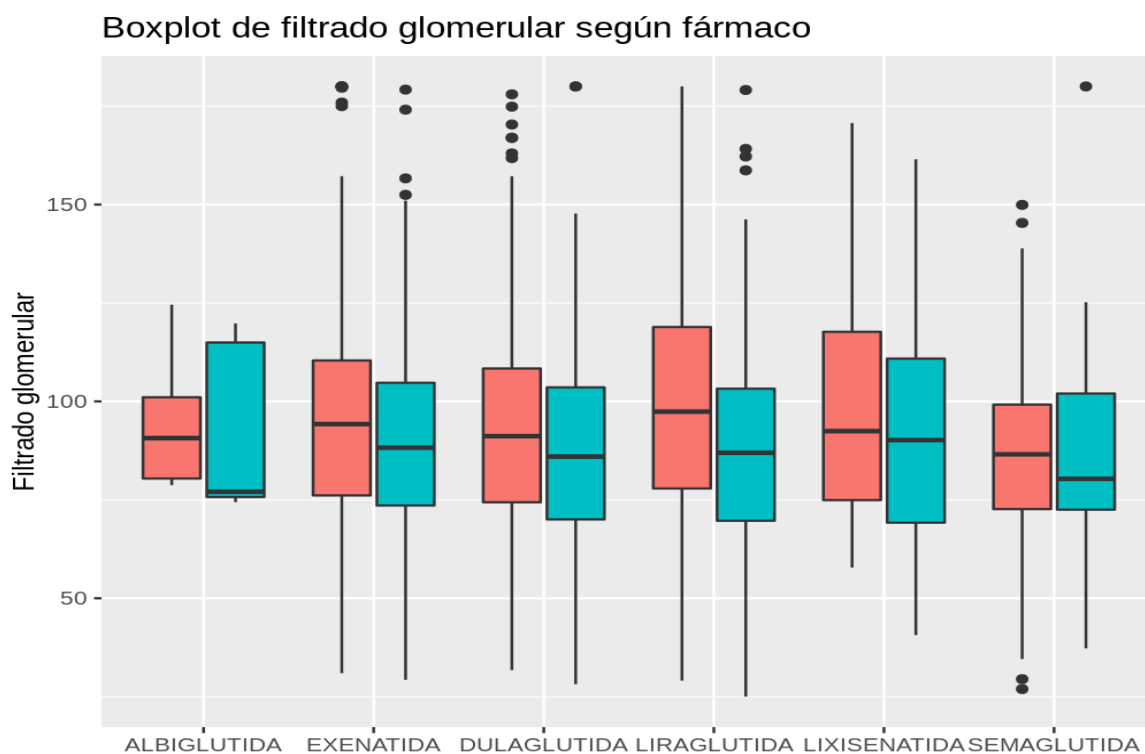
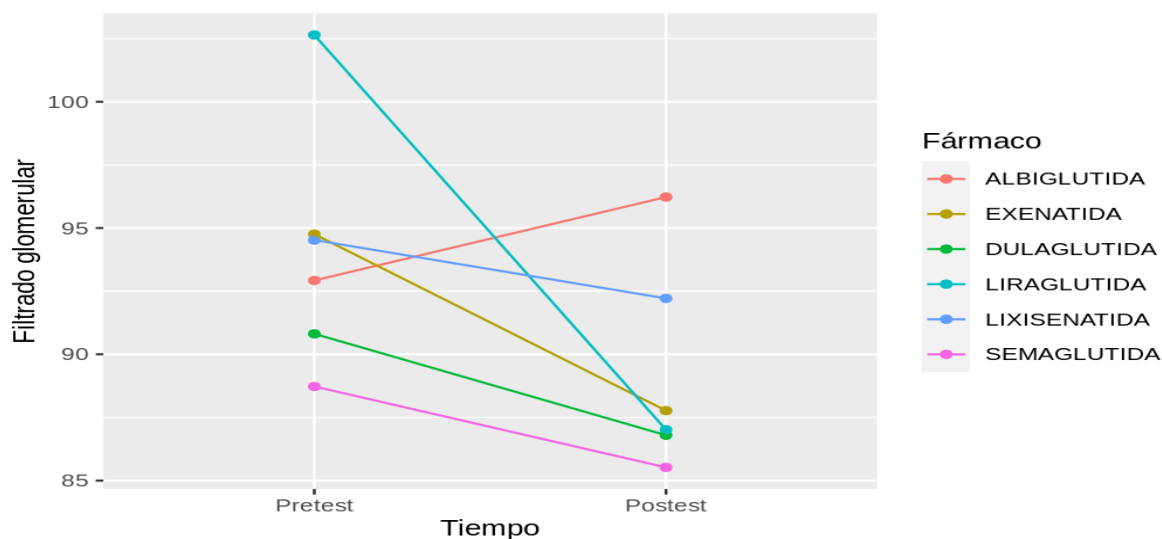


Gráfico 8-143 TFGe según fármaco: interacción



8.7.5.2 Interacción entre TFGe y sexo

Con respecto al sexo, la TFGe media inicial fue inferior en hombres (94.27 mL/min/1.73 m²) respecto a las mujeres (97.00 mL/min/1.73 m²), evidenciándose en ambos sexos un descenso final con significación estadística ($\eta^2 = 0.022$). Si atendemos al cuartil Q2 (50 % de pacientes) no hubo diferencias en las cifras de inicio y final por sexo (tabla 8-91 y gráficos 8-144 y 8-145).

Tabla 8-91 TFGe según sexo

	Sexo	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Filtrado glomerular	Hombre	Pretest	612	26.94	75.79	93.30	94.27	26.10	110.17	178.4
		Postest	546	28.16	70.97	86.59	87.56	24.82	103.12	180.0
	Mujer	Pretest	532	29.09	74.93	93.25	97.00	31.18	113.03	180.0
		Postest	506	25.02	70.44	86.74	88.55	25.49	105.00	180.0

Gráfico 8-144 TFGe según sexo

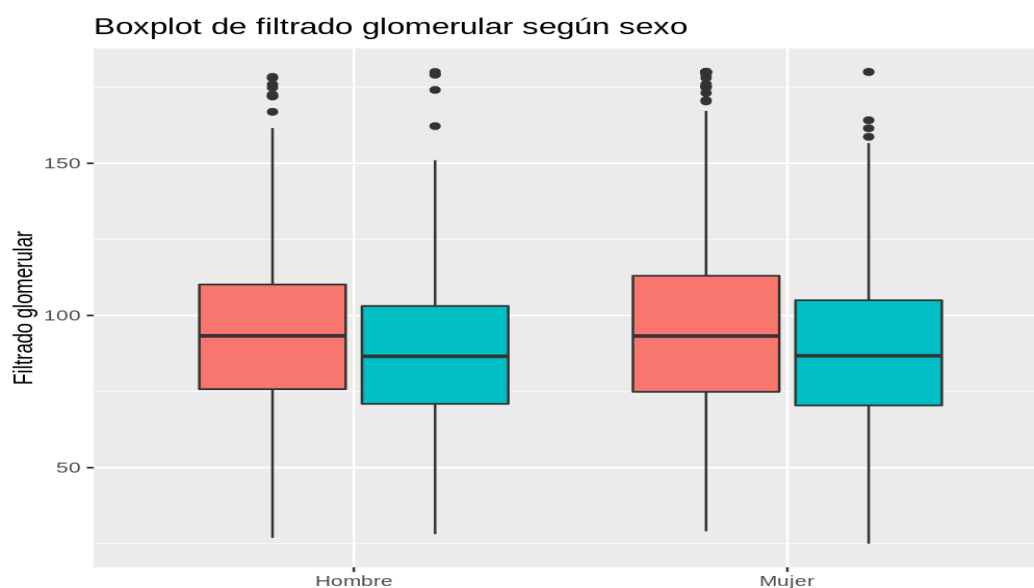
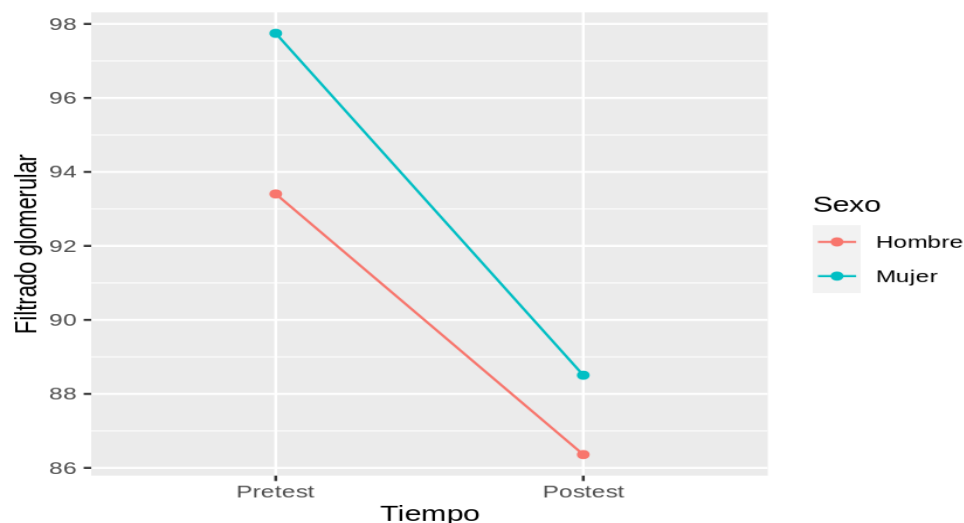


Gráfico 8-145 TFGe según sexo: interacción



8.7.5.3 Interacción entre TFGe y grupos de edad

La TFGe inicial osciló entre los 118.34 mL/min/1.73 m² en los <40 años a los 77.92 mL/min/1.73 m² de los >70 años. Todos los grupos de edad presentaron descensos, el menos acusado con solo -3.81 fue el del grupo de >70 años. El 50% de pacientes <40 años (Q2) mantuvieron la TFGe sin prácticamente descenso final. Se llevó a cabo un

ANOVA mixto que confirmó la significación de estas diferencias respecto a la edad ($\eta^2 = 0.117$) y al tiempo ($\eta^2 = 0.012$) (tabla 8-92 y gráficos 8-146 y 8-147).

Tabla 8-92 TFGe según grupos de edad

	Edad	Tiempo	N	Mín	Q1	Mediana	Media	Sd	Q3	Máx
Filtrado glomerular	Menos de 40	Pretest	51	70.24	101.38	113.00	118.34	27.78	129.59	180.00
		Postest	48	31.05	95.55	113.76	110.92	29.38	120.79	180.00
	De 40 a 50	Pretest	157	52.70	91.43	103.30	108.05	28.26	123.32	180.00
		Postest	143	31.57	85.44	100.86	99.88	24.03	112.22	179.20
	De 50 a 60	Pretest	389	34.56	79.73	96.17	99.59	27.35	115.35	180.00
		Postest	371	25.02	74.59	88.56	90.19	23.28	104.30	180.00
	De 60 a 70	Pretest	407	26.94	71.98	89.54	90.05	27.26	102.80	180.00
		Postest	376	28.16	65.04	81.55	82.68	24.08	98.71	151.02
	Más de 70	Pretest	139	29.09	62.04	78.85	77.92	21.94	91.10	145.06
		Postest	113	34.27	57.45	74.12	74.11	19.81	87.67	129.50

Gráfico 8-146 TFGe según grupos de edad

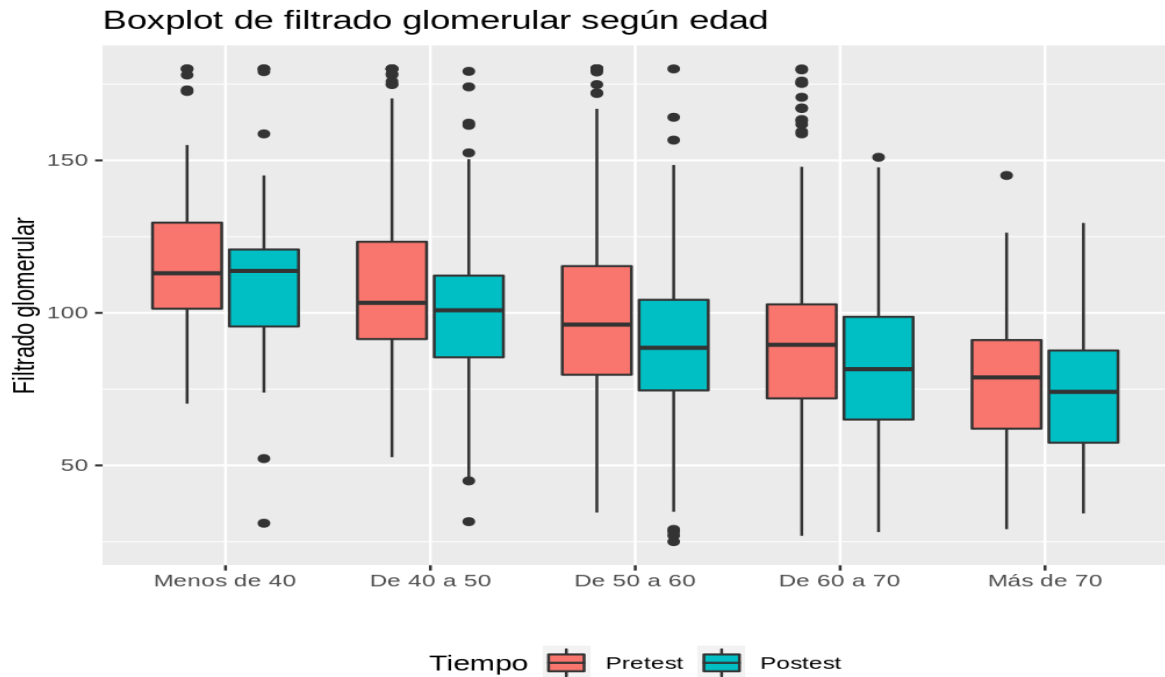
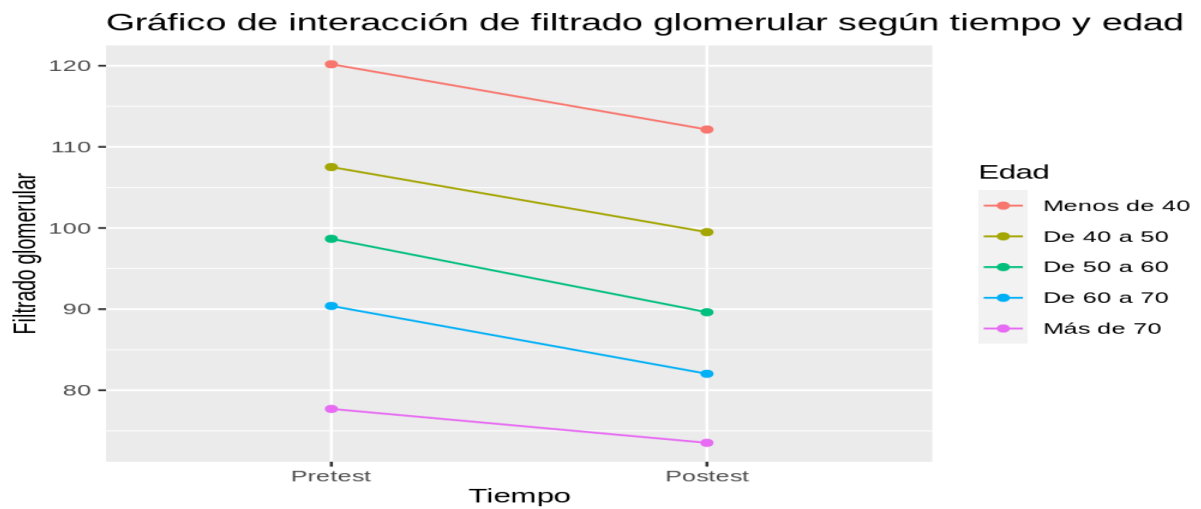


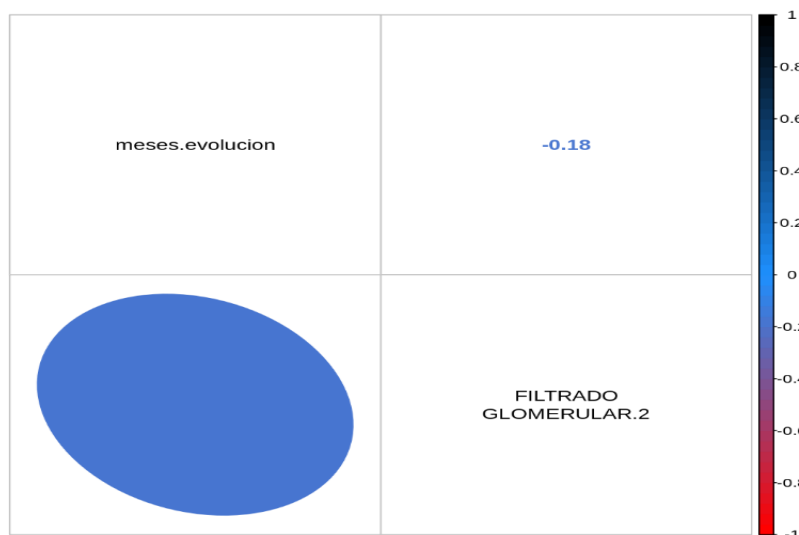
Gráfico 8-147 TFGe según grupos de edad: interacción



8.7.5.4 Relación TFGe y tiempo de evolución de DM2

Según el análisis y como se expresa en el gráfico 8.148, más meses de evolución de DM2 tiene un efecto pequeño en la disminución de la tasa de filtrado glomerular.

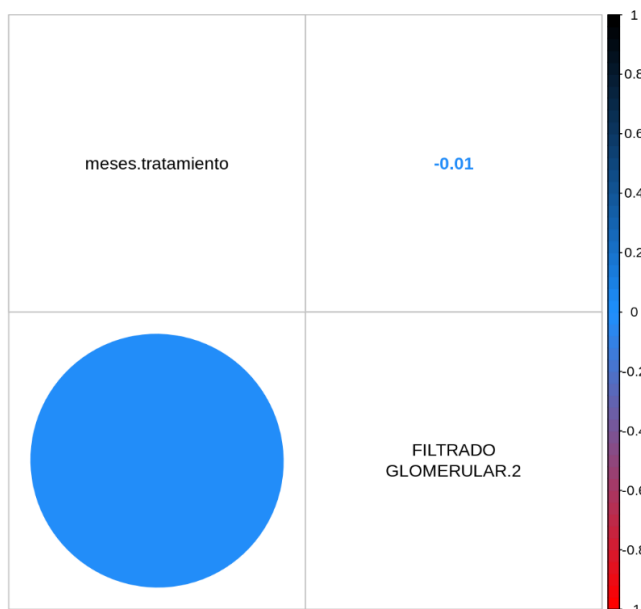
Gráfico 8-148 Correlación TFGe y tiempo de evolución de DM2



8.7.5.4.1 Relación FGe y duración del tratamiento

Según el análisis y como se muestra en el gráfico 8-149, más meses de tratamiento con ar-GLP1 tiene un efecto despreciable de disminución de la tasa de filtrado glomerular.

Gráfico 8-149 Correlación TFGe y duración del tratamiento con ar-GLP1



8.8 COSTE AR-GLP1

Las cifras del gasto del Servicio Murciano de Salud de los años 2017, 2018 y 2019 y total como coste directo exclusivamente por cada fármaco ar-GLP1, se expresan al detalle según concepto por fármaco en los gráficos 8-150 a 155. Los costes totales de todos los ar-GLP1 disponibles en 2017 fue de 1.729.433€, elevándose en 2019 a 1.992.656 €. Este leve incremento no ha sucedido de manera homogénea en todos los fármacos si no que se observaron modificaciones con un claro aumento a favor de dulaglutida en detrimento de lixisenatida (de posología diaria) y de exenatida, y sin modificación en el gasto de la prescripción de liraglutida. De este modo y detallando las cifras, en 2019 el coste según importe fue de 55.994€. para lixisenatida (frente a 113.729€ en 2017), 272.077€. para exenatida (frente a 481.071€ en 2017), 734.643€. para liraglutida (frente a 758.084€ en 2017) y de 929.942€. para dulaglutida (frente a 376.620€ en 2017).

Gráfico 8-150 Costes de exenatida años 2017,2018,2019 y total

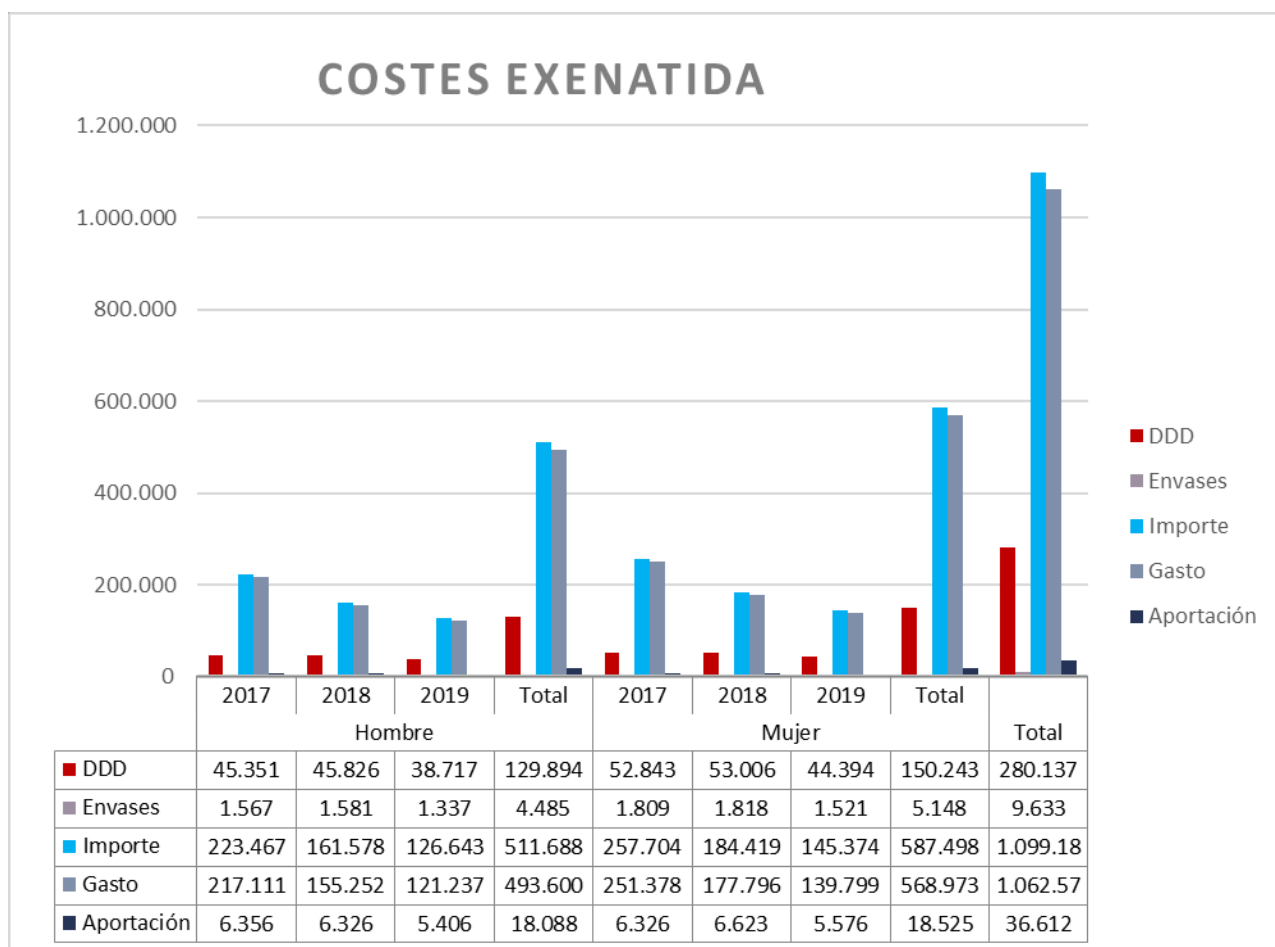


Gráfico 8-151 Costes de liraglutida años 2017,2018,2019 y total

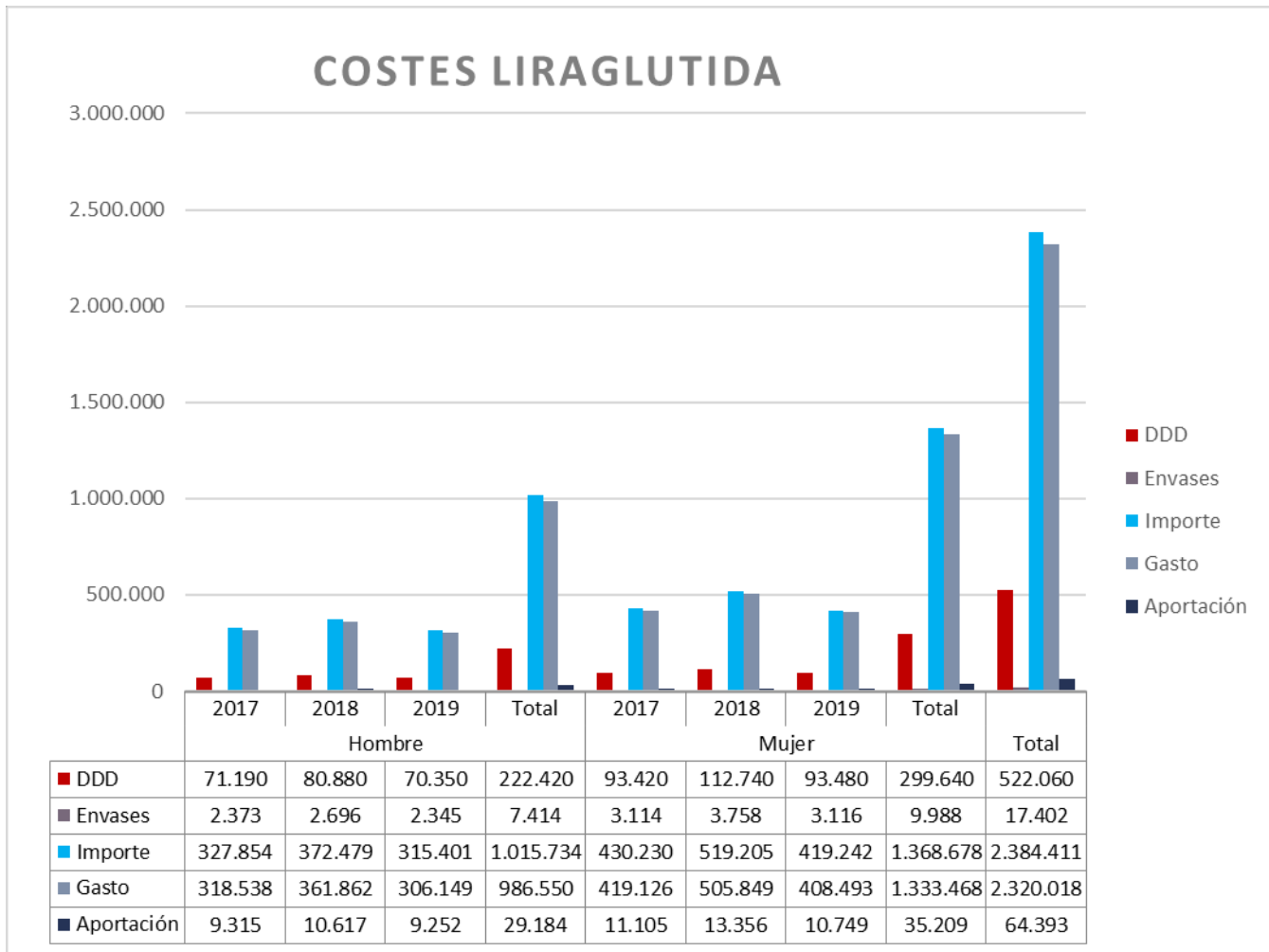


Gráfico 8-152 Costes de lixisenatida años 2017,2018,2019 y total

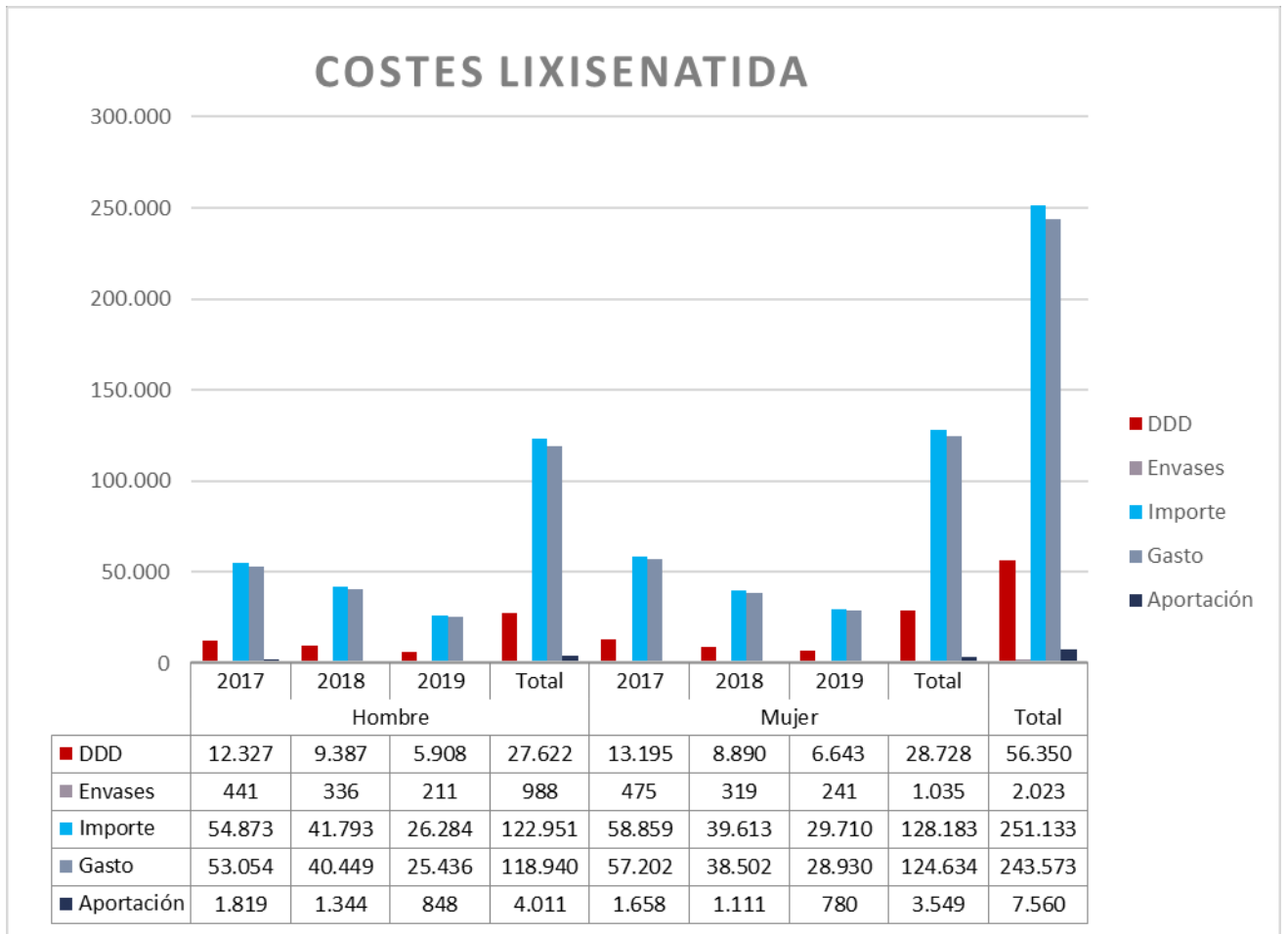


Gráfico 8-153 Costes de albiglutida años 2017,2018,2019 y total

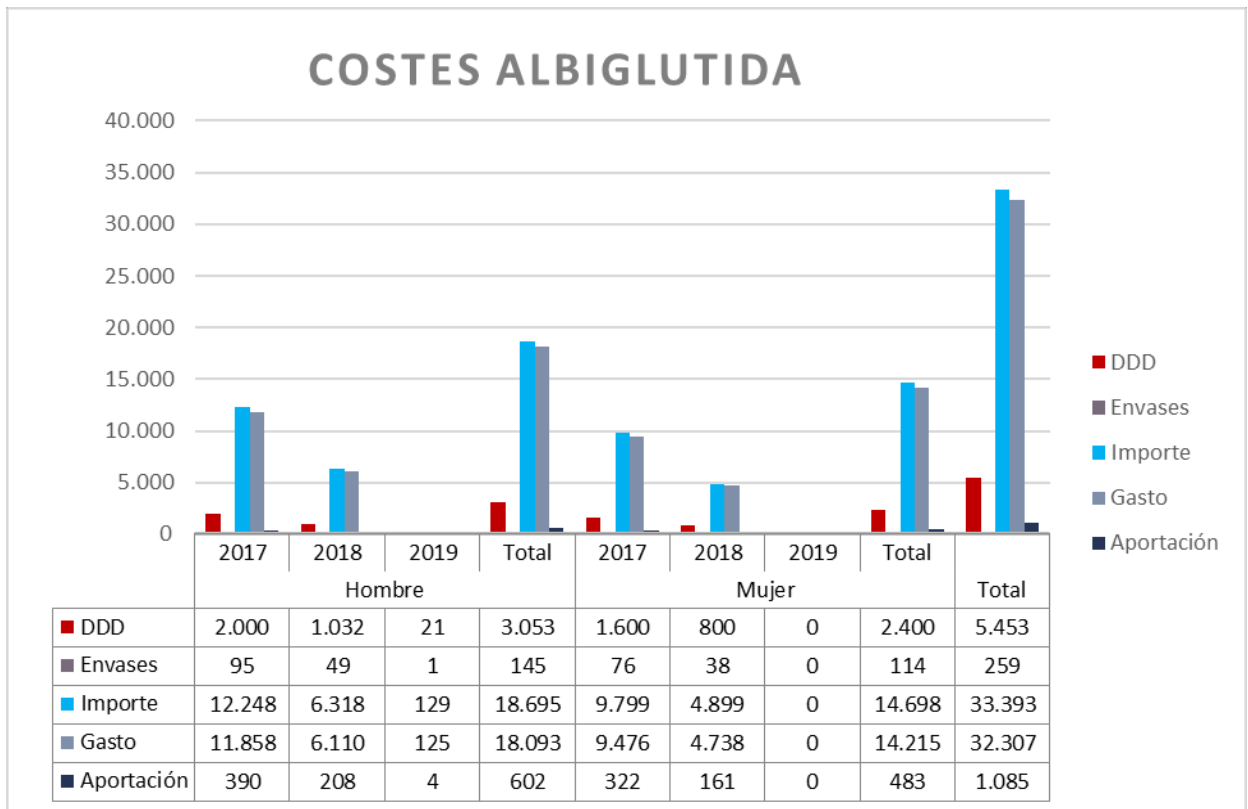


Gráfico 8-154 Costes de dulaglutida años 2017,2018,2019 y total

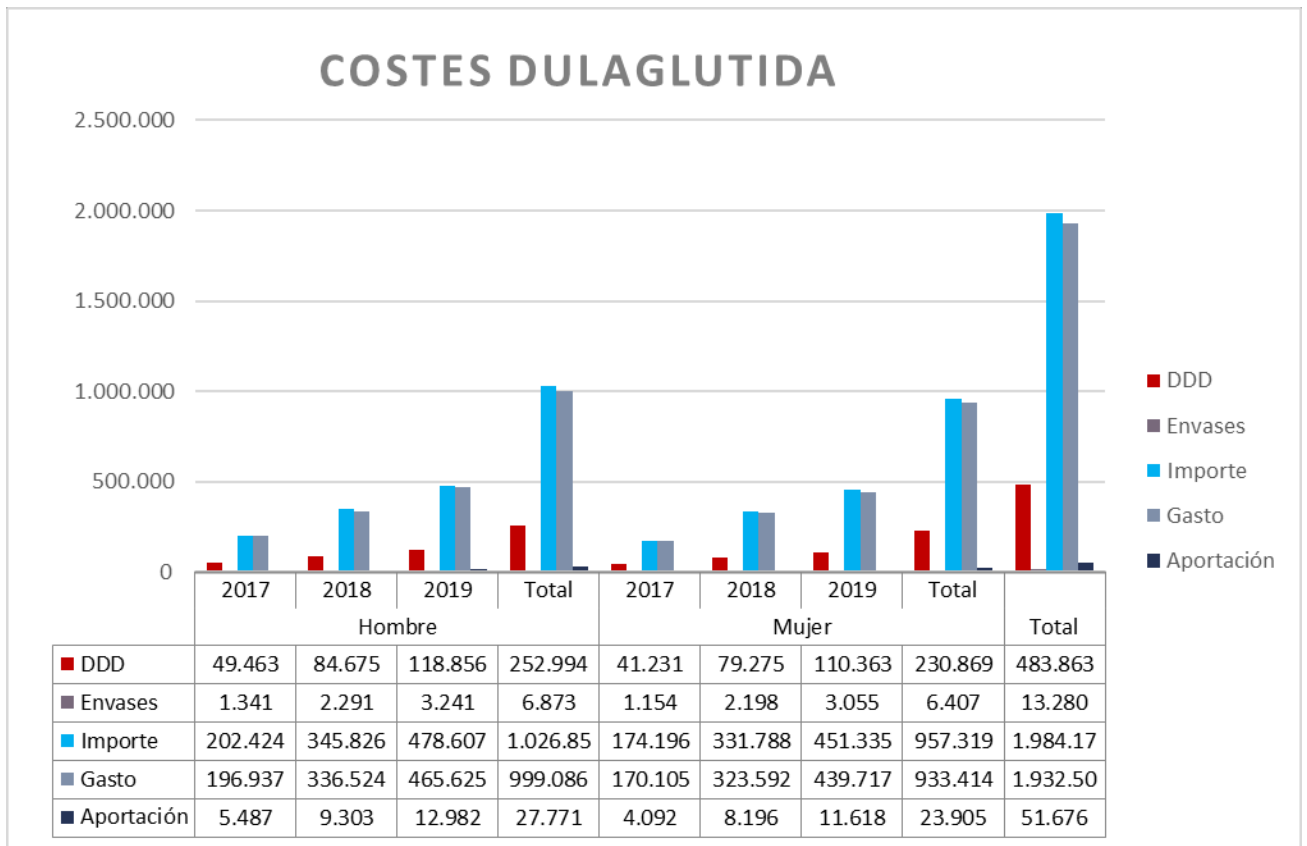
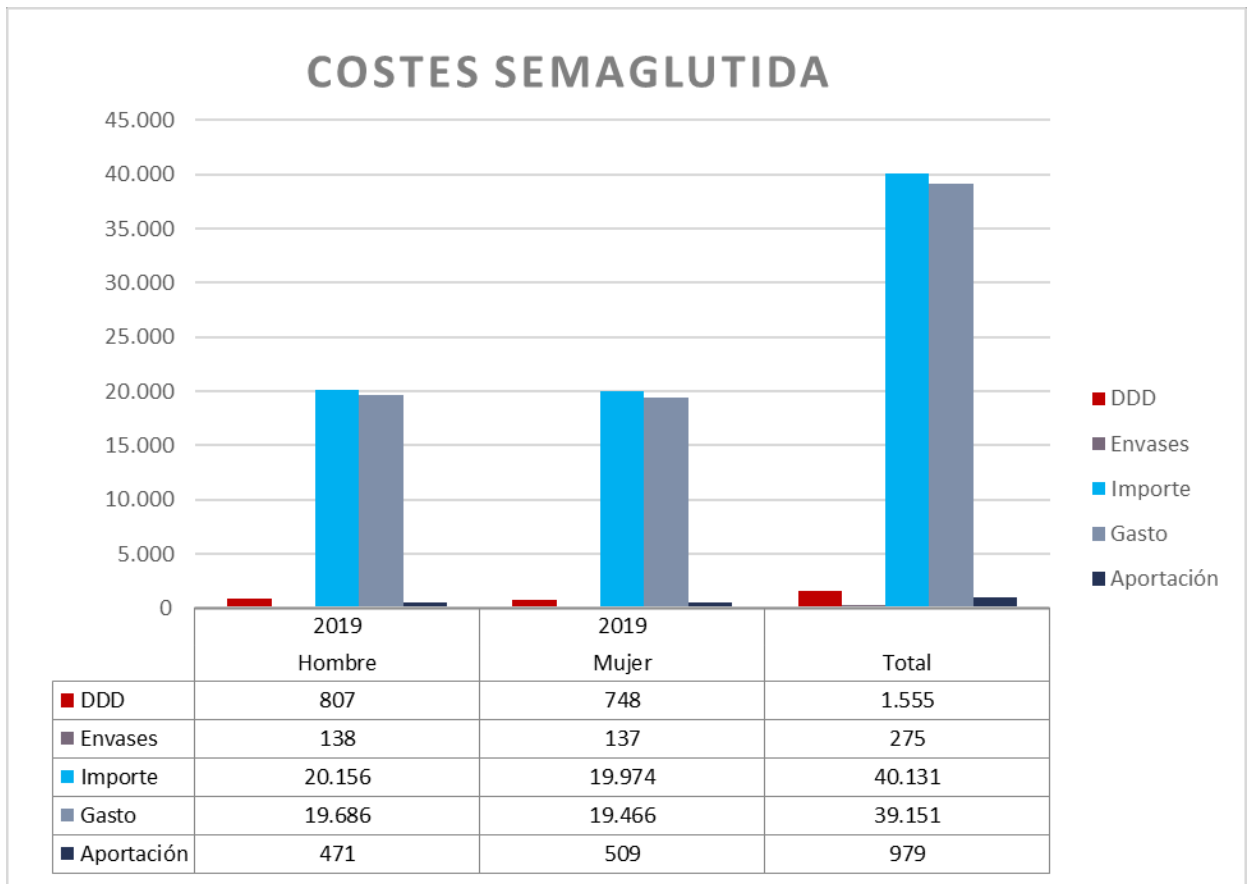


Gráfico 8-155 Costes de semaglutida años 2017,2018,2019 y total



9 DISCUSION

Los pacientes tratados en la práctica clínica habitual, con ar-GLP1 en el Área I de Salud Murcia Oeste de la Región de Murcia, corresponden a un 4.67% de los diabéticos de dicha Área. Estas cifras son similares a las cifras de prescripción recogidas en el estudio BASCORE (90) y más elevadas que las obtenidas en el estudio observacional prospectivo DISCOVER, donde la prescripción de arGLP-1 tras metformina solo se realizó en un 1,9 % de los pacientes. con una variación interregional del 0,1-4,5 %(134). Tenían un tiempo medio de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico de 9.8 años similar al ensayo clínico REDWIND(22) y al estudio en vida real EVIDENCE(40). El tiempo medio de duración en meses de tratamiento fue de 35 meses similar al del estudio LEADER(135).

Respecto a nuestros resultados en práctica clínica habitual, las diferencias del efecto del tratamiento con fármacos ar-GLP1 sobre el peso corporal, el control glucémico y los FRCV en los pacientes DM2 desde el inicio de mismo hasta fecha fin o marzo de 2020 del Área I de Salud de la Región de Murcia, han puesto de manifiesto una disminución significativa tanto del peso, siendo con semaglutida la disminución más elevada con -4.17 Kg, como del IMC y del perímetro abdominal cuyo descenso fue más acusado cuanto más elevado era el perímetro basal. La glucemia plasmática y la HbA1c disminuyeron sin diferencias significativas según fármaco ni según grupos de edad y solo los hombres tuvieron un mayor descenso significativo que las mujeres. Con respecto a los FRCV el colesterol-TOTAL experimentó descensos significativos sin diferencias según fármaco ni sexo, excepto en el grupo de < 40 años donde se evidenció un aumento final. Con respecto a las cifras de HDL-colesterol (considerado FRCV independiente), se evidenció un leve incremento final significativo, sin diferencias para el sexo ni la edad. El LDL-colesterol tuvo un descenso en torno a -10 mg/dL en todas las categorías. Finalmente, los triglicéridos tuvieron descensos finales que solo tuvieron significación estadística en los hombres.

Si establecemos una comparativa de nuestros resultados con liraglutida y el programa LEAD (de comienzo en 2009, serie de seis ensayos controlados aleatorios de fase 3, que se llevaron a cabo en más de 600 sitios en 40 países que incluyeron a más de 4000 pacientes, de los cuales aproximadamente 2700 recibieron liraglutida), los descensos del peso corporal fueron de -1.42 a -4.8 Kg en el 25% de pacientes en nuestra investigación y de -1.38 a -3.75 Kg según dosis de liraglutida en LEAD, con similitud tanto en los pesos basales de ambos estudios (99.85 Kg y 98 Kg) como en los descensos(136). También se evidencian resultados similares respecto al IMC y al PA que, descendió en nuestra investigación sin significación estadística, posiblemente debido a que sólo pudo ser estudiado en 77 pacientes (menos del 5% del total) que tuvieron recogido este dato tan relevante por su relación con la grasa visceral y el RCV. Con respecto al perfil glucémico, los descensos medios de HbA1c (media \pm EE $-1,5 \pm 0,1\%$ para 1,2 y 1,8 mg de liraglutida y $-0,5 \pm 0,1\%$ para placebo) y de la glucemia (-40 mg/dL) del programa LEAD también se han evidenciado en nuestra investigación de forma más modesta con descenso de HbA1c -0.2% y de -8.5 mg/dL de disminución de la glucemia plasmática. Los descensos de la TAS de 6 mmHg aproximadamente no han sido confirmados en nuestro estudio donde sucedió ascenso de la TAS de 1.5 mmHg en los tratados con liraglutida. Estas diferencias pueden estar

relacionadas con las condiciones de vida real y la limitación propia de los estudios retrospectivos donde el dato en ocasiones no está disponible; en el estudio solo se pudo analizar la TAS en el 36% de pacientes y es posible que los resultados fueran distintos de haber podido analizar el 100%. Los eventos adversos gastrointestinales en su mayoría ocurrieron temprano y fueron transitorios con similitud de los resultados con nuestro estudio (137) (138) (139)(140).

El SCALE Maintenance randomized study (publicado 2013 con 422 participantes hasta 56 semanas de duración con liraglutida) reportó una disminución del 6,0% del peso inicial con mantenimiento de la pérdida de peso inicial $\geq 5\%$, en comparación con placebo. La liraglutida produjo mejoras pequeñas, pero estadísticamente significativas en FRCV en comparación con el placebo. En nuestra investigación de los 541 pacientes tratados con liraglutida el 25% (Q1) logró una pérdida de -4.80 Kg. aproximándose al 5% de pérdida de peso inicial y en el cuartil Q3 se encontró ganancia ponderal de 2 Kg. Los efectos adversos fueron principalmente gastrointestinales y la mayoría fueron transitorios y de gravedad leve o moderada (141).

Una revisión sistemática en 2015 (35 ensayos con 13 tratamientos) observó que todos los ar-GLP1 disminuyeron significativamente el LDL-Colesterol versus placebo. También se reportó reducción significativa de TGC con liraglutida versus placebo, pero sin una mejora significativa en el HDL-Colesterol (142). Nuestra investigación también confirma que todos los ar-GLP1 disminuyen el LDL-colesterol y los TGC y en nuestro estudio si se ha obtenido un muy leve incremento final del HDL-colesterol sin diferencias significativas según fármaco.

Una revisión sistemática publicada en 2017 de 34 ECA de duración entre 24 y 32 semanas y comparación de distintos ar-GLP1, demostró que todos redujeron los niveles de HbA1c (0.55-1.21%) asociándose con dulaglutida la mayor reducción de HbA1c. En comparación con el placebo, todos, excepto albiglutida, redujeron el peso y la TAS, y recomienda tener en cuenta las preferencias del paciente y los objetivos individualizados, al seleccionar un ar-GLP1(143). Los resultados obtenidos en nuestra investigación sobre la reducción de los niveles de HbA1c fueron más modestos, oscilando los descensos entre 0.23-0.66% y sin significación estadística. Si se demuestra la pérdida de peso pero no así los efectos de disminución de la TAS.

El estudio ABCD publicado 2015, en condiciones de vida real confirma la efectividad del tratamiento con exenatida o liraglutida incluso cuando los pacientes reales tienen mayor peso corporal y peor control glucémico que en los ensayos clínicos (144). Tras 26 semanas de tratamiento se objetivó descenso del peso corporal y del HbA1c, así como reducción en los niveles de GOT cuando estaban elevados. En nuestro estudio en condiciones de practica clínica habitual también hemos confirmado estos descensos del peso corporal y respecto a la GOT, también se han obtenido descensos que tuvieron significación estadística en hombre y < 40 años coincidiendo que en estos grupos las cifras iniciales de GOT eran más elevadas. Además nuestra investigación tuvo una duración del tratamiento de 35 meses que evidencia la duración del efecto a lo largo del tiempo (145).

El estudio LEADER publicado en 2016, demostró disminución de la mortalidad CV con liraglutida frente a placebo. Es interesante resaltar que el NNT fue de 55 para 3.8 años, y los autores advirtieron que sus hallazgos podrían no aplicarse a los pacientes

de bajo RCV. Al establecer una comparativa con nuestra investigación encontramos que nuestros pacientes son más jóvenes, con igual distribución por sexos, un tiempo de evolución de DM2 inferior y con mayor IMC. Los descensos de HbA1c reportados por LEADER fueron de 0.4% superiores al descenso recogido en la investigación de 0.23% aunque también nuestras cifras iniciales de HbA1c eran inferiores. La diferencia más sustancial es el menor porcentaje de pacientes con ECV de nuestro estudio y de pacientes con alto RCV (135).

El ensayo SUSTAIN-7 publicado 2018 para valorar la eficacia sobre peso corporal y HbA1c de semaglutida versus dulaglutida, en 40 semanas de tratamiento confirmó la superioridad de semaglutida frente a dulaglutida. Si comparamos las características basales de nuestros pacientes, observamos una distribución similar por edad y sexo, pero el peso medio en nuestro estudio es superior (100 Kg.) así como el IMC 37 Kg/m²) y concretamente los tratados con semaglutida tenía el peso medio más elevado con 108.74 Kg. También la duración media del tratamiento se situó en 35 meses (7 meses de duración media en tratados con semaglutida), cuando en SUSTAIN-7 fue como máximo de 14 meses. La disminución de la HbA1c en nuestro estudio fue inferior (0.5% versus 1%) y con respecto a las modificaciones del peso corporal, nuestros resultados en vida real, con significación estadística, confirman de manera bastante aproximada los obtenidos en el ensayo (entre 4 · 6 Kg con semaglutida y 2 · 3 Kg con dulaglutida, según dosis). Los trastornos gastrointestinales fueron los efectos adversos más frecuentes como en nuestra investigación (146).

Un reciente estudio publicado por Wadden en 2021, con 611 participantes de los que el 81% eran mujeres, de edad media 46 años, peso corporal 105,8 kg e IMC 38,0Kg/m², fueron tratados con semaglutida versus placebo durante 68 semanas, reporta un descenso del peso corporal de al menos el 5% del inicial (86,6% frente a 47,6%, respectivamente); incluso se lograron pérdidas de peso de al menos el 10% o el 15% y concluye que, semaglutida utilizada como complemento de la terapia conductual intensiva y la dieta inicial baja en calorías, ayuda en la pérdida de peso y resalta la necesidad de evaluar la durabilidad de estos hallazgos (147). Los resultados de nuestra investigación muestran que el 25.5% de pacientes lograron una pérdida del 5% del peso corporal, inferior incluso a la obtenida con placebo en el estudio. Es cierto que semaglutida obtiene los mayores beneficios sobre el peso corporal teniendo en cuenta que los pacientes tratados con semaglutida parten de pesos más elevados (108.74 Kg.) y que aunque el descenso es notorio y significativo, no se acercaría al objetivo general de tratamiento de la obesidad, de reducir el peso corporal, aproximadamente un 10% y está por debajo del 5% para obtener beneficios en términos de salud. Así mismo, si prestamos atención al cuartil Q3 nos encontramos con que hay ganancia de peso de 1.5 a 2 Kg. más en mujeres y en el grupo de 40-50 años (pacientes jóvenes) y con todos los fármacos, excepto semaglutida que mantiene pérdidas de 0.25 Kg. Los ensayos clínicos realizados hasta el momento evalúan la eficacia de semaglutida mediante la disminución de la HbA1c de $\geq 1\%$, demostrando mejora clínicamente relevante del control glucémico, tras 30, 40 ó 56 semanas de tratamiento. Nuestra investigación con una duración media de tratamiento de 7 meses con semaglutida hasta 43.3 meses con liraglutida (media general de 35 meses, es decir, casi tres años de tratamiento) correlacionó la mayor duración del tratamiento con un incremento muy pequeño del peso corporal, la glucemia y la HbA1c que se podría interpretar como pérdida de eficacia del fármaco en el tiempo.

El estudio AWARD-11, del cual se ha tenido notificación de resultados del estudio en julio 2020, reporta una pérdida de peso con dulaglutida de 1.5 mg. durante 52 semanas de -3.5 Kg, partiendo de un peso basal de 95.9Kg. También informan de reducciones de HbA1c de -1,5%. En nuestro estudio en vida real, la pérdida de peso con dulaglutida 1.5 mg. fue de -2.21 Kg. partiendo nuestros pacientes de un peso inicial de 96.7 Kg, durante 96 semanas y la reducción de la HbA1c fue de -0.66%. Es posible y acorde con nuestros resultados que la mayor duración del tratamiento, así como las circunstancias de práctica clínica habitual, estén relacionadas con estas diferencias.

Tratamiento	Reducción HbA1c (HbA1c media basal=8,6%)	Reducción de peso (Peso medio basal= 95,9 kg)
Dulaglutida 4.5 mg	-1,8% *	-5,0 kg*
Dulaglutida 3 mg	-1,7%*	-4,3 kg*
Dulaglutida 1.5 mg	-1,5%	-3,5 kg

(148)

El ensayo REDWIND publicado 2019 tenía como objetivo evaluar la reducción de eventos CV versus placebo con dulaglutida, demostrando además del beneficio CV, la reducción de la HbA1c un 0,61%, del peso corporal un 1,5 kg y de la TAS en 1,7 mm Hg. El NNT de pacientes a tratar durante 5,4 años para evitar 1 evento de los incluidos en la variable principal fue de 73 (IC95% 38 a 1336). En comparación con este estudio, las características basales difieren en el IMC (bastante más elevado en nuestra investigación) y la edad media (nuestro estudio tiene más del 20% de pacientes menores de 50 años); hay similitud en los resultados obtenidos en nuestra investigación respecto al descenso de HbA1c (en nuestro caso un descenso de 0.66% similar al 0.61% del REDWIND) y al peso corporal en nuestro caso pudiendo cuantificar la significación estadística de efecto pequeño, no encontrando ese descenso de TAS, por el contrario se evidenció un leve ascenso de la misma. El propio estudio resalta la dificultad de atribuir a una razón en particular la mejoría pronóstica, y apunta la posibilidad de que varias acciones combinadas (metabólica, anti inflamatoria, anti ateroesclerótica, protección renal) hayan contribuido a los resultados citados. Es de especial relevancia que la población del REDWIND tuvieran un menor RCV basal y sus resultados abrieron la puerta a un uso más extendido de los ar-GLP1. También apunta a tener en cuenta factores de índole económica en su incorporación a la terapéutica habitual de DM2 (22).

El ensayo DURATION-8 publicado en 2018, de 1.375 pacientes a 28 semanas de duración en tratamiento con combinación de exenatida y dapagliflozina, para valorar cambios en la HbA1c, la glucosa plasmática, el peso corporal y la TAS. Se encontraron mayores reducciones de peso y TAS con la combinación (-3,31 Kg y -4,5 mmHg) en comparación con únicamente exenatida (-1,51 Kg y -0,7 mmHg; ambos $p < 0,001$) (149). En nuestro estudio un 23% de pacientes fueron tratados con exenatida durante 40 meses con resultados similares de descenso de HbA1c y de pérdida de peso corporal (-2.21 Kg) y diferencia en los valores de TAS que aumentan y cuya posible explicación ya se detalló con anterioridad.

El estudio EVIDENCE cuyo objetivo fue investigar si la eficacia de la liraglutida observada en ensayos controlados aleatorizados se traduce en beneficios terapéuticos

en la población francesa durante la práctica clínica habitual. El criterio de valoración principal del estudio fue la proporción de pacientes que todavía recibían liraglutida y presentaban una HbA1c <7,0% después de 2 años de seguimiento. Sus resultados confirman la reducción significativa de la HbA1c media, el peso corporal y el IMC. El principal tipo de evento adverso fue el gastrointestinal, con una frecuencia del 10,9%. La principal conclusión fue que los resultados del estudio EVIDENCE sugerían que la eficacia de la liraglutida en la práctica clínica del mundo real era similar a la observada en los ensayos controlados aleatorios (150). Nuestra investigación ha reportado un 59.3% de pacientes que han logrado una HbA1c <7% tras una duración media de tratamiento de 43 meses (3.58 años) y también coincide en esta línea de resultados incluido el reporte de efectos adversos, con diferencias en las características basales de pacientes teniendo los de nuestro estudio un mayor grado de obesidad y un porcentaje bajo de ECV previa.

En España se han publicado distintos estudios para evaluar la efectividad de los ar-GLP1 en vida real (151)(1)(152). El perfil del paciente tenía una edad media de 59 años, un IMC medio de 38 kg/m² y una HbA1c media del 8-8,5 %. Los resultados de estos estudios son muy homogéneos y muestran un descenso de HbA1c del 1 % y una pérdida de peso de 3,5-4,5 kg en períodos de seguimiento que oscilan entre 6 a 24 meses. Además, se aprecia mejoría de otros FRCV como la TA y el perfil lipídico. Nuestra investigación muestra un perfil de paciente y unos resultados en la misma línea que el resto de estudios.

La restricción administrativa de financiación de arGLP-1 carece de fundamento científico según diferentes opiniones de expertos, sus motivos son exclusivamente económicos y cortoplacistas y es la explicación del elevado IMC de los pacientes . En discrepancia con dicha opinión, nuestra investigación el IMC medio de 38 Kg/m² observado refleja una realidad palpable del incremento de la obesidad y en especial la extrema en la actualidad y está muy alejado del IMC indicado en el visado > 30 Kg/m² para ser considerado una traba en la prescripción de ar-GLP1 que no ha cesado de crecer desde el año 2017 en la Región de Murcia como así lo indican los datos de gasto sanitario ocasionado y número de envases dispensados que en el caso de dulaglutida (el más prescrito hasta hoy día) se incrementó en 2.000 envases más del año 2017 al 2018. Por tanto, lejos de considerar el Visado de Inspección un inconveniente en la prescripción, debería ser valorado como una oportunidad de realizar una buena selección de pacientes que puedan realmente beneficiarse del tratamiento, de revisar a nuestros pacientes comprobando sus avances o puntos débiles y reevaluarlos para ajustar el tratamiento del que tenemos que ser conscientes de su coste para emplearlos y obtener la máxima eficiencia.

Una revisión literaria publicada en 2020 de un total de 29 estudios para comprobar la eficacia, en entornos del mundo real, de dulaglutida ofrece como resultados la reducción de la HbA1c desde el inicio hasta los 3-24 meses en un 0,5-2,2% y del peso corporal con descensos de 2,1 a 6,4 kg en los estudios de 3 a 12 meses (153). Nuestros datos con dulaglutida arrojan un descenso de la HbA1c -0.66% y del peso corporal -2.21Kg, confirmando los datos en condiciones de práctica clínica habitual.

Un estudio descriptivo retrospectivo de registros médicos en la base de datos Big-Pac identificó a 1.402 adultos que comenzaron el tratamiento con dulaglutida), exenatida o liraglutida durante un máximo de 18 meses. Los resultados de este estudio son de una

alta similitud con los de nuestra investigación, tanto en los porcentajes de pacientes tratados según fármaco, dulaglutida [n = 492 versus 533], exenatida [n = 438 versus 361] o liraglutida [n = 472 versus 468], como en la distribución por sexo y edad media. La reducción media de los niveles de HbA1c fue similar a nuestra investigación con descensos respectivos para dulaglutida (- 0,68% versus -0.66%), para exenatida (- 0,54% versus -0.42%) y para los tratados con liraglutida se encontró una ligera diferencia (- 0,50% versus 0.23%)(154).

En todos los estudios consultados los pacientes tenían daño renal en mayor o menor porcentaje establecido como ERC definida según las Guías Clínicas (TFGe y/o albuminuria), y en nuestra investigación la mayoría de los pacientes no padecían ERC según la clasificación de TFGe.

Con respecto al perfil lipídico y DM2, las Guías de la SEC actualizadas han introducido cambios sustanciales extendiendo las recomendaciones sobre la prevención CV a todo el potencial del conocimiento existente y no solo estrictamente a los resultados de los estudios aleatorizados. Es sabido que la reducción en el riesgo relativo de eventos CV es proporcional a la reducción absoluta en las concentraciones de LDL-colesterol, el lema sería “*Cuanto* más bajo es mejor”. La definición del paciente de muy alto RCV por parte de las Guías incluye a los diabéticos con daño en un órgano diana e indica la recomendación de situar las concentraciones de LDL-colesterol por debajo de 55 mg/dL. y reducción de al menos un 50%. Considera de alto RCV la diabetes de ≥ 10 años de evolución o con algún otro factor de RCV sin lesión en órgano diana y establece la recomendación de situar las cifras de LDL-colesterol < 70 mg/dL y reducción de al menos un 50% (155). Se destaca la importancia de considerar las características específicas de la dislipemia en personas con DM y SM, afirmando que la dislipidemia aterogénica es uno de los principales FRCV en personas con DM2 y en personas con obesidad abdominal, RI o GBA. La evidencia disponible no aclara las dudas respecto al nivel arbitrario de LDL-colesterol propuesto como objetivo a alcanzar y son difíciles de lograr en Atención Primaria (156). En estas circunstancias los pacientes de la investigación tenían las cifras de LDL- colesterol alejadas de los objetivos propuestos por las Guías y cumplían el requisito de ser considerados pacientes de alto RCV ya que la media de años de evolución de DM2 se situó en torno a 10 años; no obstante es reseñable la aportación del descenso evidenciado con todos los fármacos ar-GLP1 para intentar acercar las cifras a los objetivos propuestos y cumpliendo el lema “*Cuanto* más bajo es mejor”. En nuestro estudio las cifras medias de TGC al inicio del tratamiento se situaron por encima de los 150mg/dL (cifra diagnóstica de hipertrigliceridemia) y se encontró una mayor presencia de valores elevados llegando en algún caso a los 2500 mg/dL. Así mismo todos los fármacos evidenciaron descensos de TGC que no tuvieron significación estadística. La hipertrigliceridemia es considerada una combinación de factores ambientales (ingesta de alcohol, obesidad, diabetes mal controlada, enfermedad renal crónica o fármacos) y múltiples genes. Su abordaje principal considerado bastante efectivo se basa en medidas no farmacológicas:

- Control de la dieta con restricción de los hidratos de carbono y pérdida de peso.
- Evitar el alcohol.
- Ejercicio físico.
- Control metabólico de DM2.

- Fármacos: interrupción del/ de los fármaco/s.
- Enfermedad renal crónica: control de dicha enfermedad. (157).

En la investigación aparece un perfil de varón joven, con obesidad grado III, estosis hepática y cuyas cifras elevadas de TGC sin descenso final nos señalan la tendencia de los estilos de vida de la sociedad actual y la tremenda dificultad, tanto para el paciente como para el sistema sanitario y cada uno de sus profesionales, para enfrentarse a ellos y modificarlos para mejorar la salud. Así mismo, estos jóvenes con diagnóstico de DM2 a una edad <45 años confiere un riesgo significativamente mayor de ECV y mortalidad por todas las causas (158), lo que eleva aún más la necesidad de la eficacia del tratamiento global y actividades preventivas en un importante grupo de personas con un largo panorama de problemas crónicos en su porvenir, donde no solo hay que actuar para mejorar su calidad de vida sino para evitar o disminuir la importante y letal ECV.

Respecto a nuestros resultados sobre patología acompañante encontramos que el porcentaje de pacientes con diagnóstico de FA al inicio del tratamiento fue del 5%, fue superior en hombres y aumentó conforme a la edad siendo en mayores de 70 años del 11.8%. Estos datos son similares a las cifras de prevalencia total de FA del 4.4% que publicó el estudio OFRECE (159).

La EH está presente en más de la mitad de los pacientes con DM2. Aunque no existe evidencia longitudinal sobre si el hígado graso reduce las posibilidades de remisión de la DM2, algunos estudios pequeños (n <100) han demostrado que las intervenciones de comportamiento saludable pueden mejorar la EH y de forma independiente la DM2 (160). En nuestra investigación la EH en nuestros pacientes al inicio del tratamiento se situó en el 23%, siendo estas cifras similares a las recogidas en varios estudios basados en la población en Europa cuya prevalencia media fue del 23,7%, situándose en España en el 25,8% (161). Así mismo la EH fue más frecuente en varones jóvenes y se evidenció una disminución del porcentaje de pacientes al final con reflejo en la historia clínica de datos analíticos y/o ecográficos que daban testimonio de ese descenso que sucedió con todos los fármacos, sin diferencias por sexo y que sólo tuvo significación estadística en los < 40 años; estos datos vuelven a poner de manifiesto la importante influencia de las recomendaciones sobre dieta y estilos de vida.

Los fármacos ar-GLP1 se posicionan hoy en día en el segundo escalón terapéutico de la DM2, cuyo principal criterio de elección es el RCV o antecedentes como la ECV, la ERC y la IC de nuestros pacientes. En el estudio se encontró un 8.4% de pacientes con antecedente de CI, siendo este porcentaje superior en varones y en los > 70 años. Los datos relativos a IC se situaron en torno al 4.4% de pacientes y también tuvieron más presencia en hombres y en general en > 60 años; podemos decir a la luz de estos resultados que se han tenido en cuenta las recomendaciones avaladas para la correcta prescripción de estos fármacos.

Diversos datos epidemiológicos muestran que el SAOS se relaciona independientemente con el desarrollo de RI e intolerancia a la glucosa, además hay diversos estudios que demuestran una elevada prevalencia de SAOS en pacientes con DM2 por encima del 50%, encontrándose una prevalencia del 86% en diabéticos obesos (162). En la investigación se encontró un 21% de pacientes con diagnóstico de SAOS, elevándose al 28% de varones y un llamativo 12% de pacientes menores de 40

años; estos datos refuerzan la importancia del control glucémico y del descenso del peso corporal a través del incremento de la actividad física para obtener beneficios no sólo para el control de la DM2 sino también para mejorar la gravedad del SAOS.

El 8.44% de nuestros pacientes tenían diagnóstico de CI siendo estas cifras similares a las del estudio PANES (163). Un 4.4% tenían diagnóstico de IC.

9.1 CB

En nuestro estudio 159 pacientes (10%) tienen recogidos en su historia clínica tratamiento con CB (realizado, programado o rechazado), el 68.4% de pacientes con tratamiento previo a CB lo fueron con liraglutida; las mujeres y los pacientes más jóvenes tenían un grado de obesidad susceptible del tratamiento con CB superior al resto de grupos de edad. También se encontró que un 30% de total de pacientes con cirugía bariátrica fueron tratados con fármacos ar-GLP1 con posterioridad a CB. El estudio de Cooper en 2015 ya concluyó que el aumento de peso es una complicación común después de la CB recuperando en promedio entre el 21 y el 29% del peso perdido, con más de un tercio de los pacientes con un aumento de peso excesivo. También se recoge en dicho estudio la edad del procedimiento que fue de $45,6 \pm 9,9$ años, y el porcentaje de mujeres del 80,3%. La recuperación de peso excesiva, definida como $\geq 25\%$ del peso total perdido, ocurrió en el 37% de los pacientes (164). Sandvick en su estudio de 2020 indica que eliminar el exceso de piel tras CB puede reducir la recuperación de peso secundaria. También confirmó el mayor porcentaje de mujeres que se someten a CB, el 46,4% frente al 22,2% de hombres y concluyó que la abdominoplastia se asoció con una reducción de la recuperación de peso secundaria después de BGYR en este estudio. No está claro si esto es causado por una mayor satisfacción corporal y una mejor función física, o una respuesta biológica a la reducción del tejido adiposo. Si la extirpación del tejido adiposo subcutáneo abdominal evita la recuperación de peso secundaria y aumenta la solidez de la cirugía bariátrica, esto debe ofrecerse como parte del tratamiento estándar después de la cirugía bariátrica.(165). La cirugía bariátrica se asocia a una mayor pérdida de peso que los demás procedimientos y tratamientos para la obesidad y, por ello, y posiblemente por otras razones, se asocia con mayores reducciones en los resultados de las ECV y la mortalidad(166).

9.2 EFECTOS ADVERSOS

En nuestra investigación el 9% del total de pacientes presentaron efectos adversos al tratamiento sobre todo con dulaglutida y exenatida siendo el 86% del total de tipo gastrointestinal. También fueron más frecuentes en mujeres y se objetivó su disminución en la revisión final, confirmando como otros estudios ya citados, su carácter leve y transitorio. Aunque otros estudios han mostrado una baja adherencia y persistencia con ar-GLP1 a 12 meses, cuyas causas son multifactoriales e incluyen los

efectos adversos gastrointestinales, las expectativas exageradas de algunos médicos y pacientes, la complejidad del dispositivo de inyección o la frecuencia de administración (167), en la investigación se obtuvo una mayor adherencia al tratamiento, con 35 meses de duración media y si atendemos al cuartil Q1 podemos decir que en menos del 25% de nuestra población de estudio, la duración media fue inferior 16-18 meses sin diferencias de sexo o grupo de edad.

9.3 FACTORES DE RCV

El tabaquismo activo fue reportado en el 21% de pacientes al inicio del estudio, estos datos son similares a los informados por www.epdata.es Ministerio de Sanidad marzo 2021 donde un 22% de la población española declara ser fumadora y concretamente en Murcia el porcentaje de habitantes que fuma a diario se situó en 2017 en un 23,25%. En nuestra investigación hubo un descenso final del tabaquismo, siendo los más jóvenes los que más abandonan el hábito tabáquico. El tabaquismo, un importante FRCV, fue más frecuente en varones jóvenes y el porcentaje de fumadores descendió en la visita final por lo que se evidencia una mejora de ese factor que aunque no esté relacionada directamente con el consumo de ar-GLP1, sin duda lo está con la influencia positiva del seguimiento médico que estos pacientes tienen y que supone una oportunidad de educación para la salud y consejo de estilos de vida.

La TAS solo descendió 1 mmHg. en los pacientes < 40 años, y la TAD no experimentó descensos significativos. Es preciso subrayar que sólo el 36% del total de pacientes tenía recogido en la historia clínica los datos referentes a la Tensión Arterial al inicio y final de tratamiento siendo esta circunstancia habitual en los estudios retrospectivos y la dificultad de localización de los datos que dependen de su registro en la historia clínica, que en ocasiones puede ser deficiente o simplemente no realizado. Diferentes ensayos clínicos han puesto de manifiesto descensos moderados de la TAS (2-8 mmHg) y no tan claro beneficio en la TAD(168). Los resultados coinciden con los obtenidos tanto un estudio británico en vida real (41), como con el ensayo clínico de Nauck et al en el cual también hay coincidencia en las cifras basales de TAS, en torno a 133 mm Hg. Los posibles mecanismos implicados además de la pérdida ponderal, serían el efecto vasodilatador y la estimulación de la natriuresis (169). Respecto al perfil lipídico se obtienen resultados favorables similares a otras investigaciones y estudios en práctica clínica habitual como eDiabet-Monitor(170). En definitiva, se objetivó una mejora modesta de los FRCV estudiados.

9.4 FUNCIÓN HEPÁTICA Y RENAL

En nuestra investigación se demostró un descenso de todas las transaminasas que también ha sido reportado en otros estudios anteriores con lixisenatida (171) o con liraglutida (172) confirmando beneficios hepáticos que también aporten mejoría de la EH previa o incluso puedan prevenir su aparición (173).

La función renal experimentó un discreto incremento de las cifras de creatinina y descenso de FGe lo que supone un cierto deterioro. La evolución natural de la DM2

conlleva un empeoramiento que también hemos confirmado y no se ha podido confirmar, en vida real, que la mayor duración del tratamiento con ar-GLP1 mejore la función renal. Estos resultados difieren de los reportados en otros ensayos clínicos donde se objetivó mejora de la albuminuria frente a placebo (135), en nuestra investigación retrospectiva en vida real, no se incluyó la determinación de albuminuria y nuestros pacientes en su mayoría tenían previamente la función renal normal.

9.5 APLICABILIDAD Y REFLEXION FINAL

De los 1566 pacientes DM2 sólo había control del peso recogido en la historia clínica de 1020 individuos, en los 332 pacientes con SAOS este control es llevado por Neumología de donde se han podido recabar los datos con fiabilidad y en fecha prevista, también se han obtenido datos en las revisiones llevadas a cabo por Endocrinología; con respecto al seguimiento en Atención Primaria, pese a ser preciso en este nivel, renovar el Visado de Inspección Médica de forma anual para la dispensación de la medicación, no se ha podido encontrar el dato del peso corporal y de la TAS en la historia clínica en el 35% y el 64% respectivamente. Cabe preguntarse si estos individuos que continúan el tratamiento con ar-GLP1 sin constancia de su peso y de su TAS, tendrían su propia influencia en los datos obtenidos en el estudio, bien en que la disminución sea más patente, bien en que fuera mayor el número de individuos con ganancia de peso. Esta situación es una debilidad habitual en los estudios retrospectivos en práctica clínica habitual que pone de manifiesta la posibilidad de mejora en la correcta cumplimentación de la historia clínica por parte de todos los profesionales implicados en el seguimientos de patologías crónicas como son la obesidad y la DM2. Como indica una revisión narrativa publicada en 2021 (166), que incluyó ensayos clínicos clave de los últimos 5 años y resume la evidencia contemporánea de los efectos de diferentes enfoques de pérdida de peso individualmente, el manejo de la obesidad a través de la pérdida de peso se asocia con mejoras en los FRCV, y concluyen con la necesidad de ensayos futuros y estudios del mundo real de mayor duración para informar a los proveedores y pacientes sobre cómo individualizar el enfoque para modificar los riesgos de trastornos cardio metabólicos a través del manejo de la obesidad.

En el estudio se han recogido datos sobre el cambio de ar-GLP1 a semaglutida semanal, que como se expresa en la tabla 9-1, alcanza hasta el 14% de los tratados con liraglutida.

Tabla 9-1 Cambio a semaglutida semanal según fármaco

Fármaco	Inicio semaglutida			
	No		Sí	
	n	pct	n	pct
ALBIGLUTIDA	10	100.00	0	0.00
EXENATIDA	324	89.75	37	10.25
DULAGLUTIDA	497	93.25	36	6.75
LIRAGLUTIDA	404	86.32	64	13.68
LIXISENATIDA	91	91.00	9	9.00
SEMAGLUTIDA	94	100.00	0	0.00

Esta circunstancia puede estar basada en la posibilidad de que las diferencias entre los ar-GLP1 en la farmacocinética, los regímenes de dosificación y los efectos clínicos, reporten beneficios al cambiar de uno a otro. Sin embargo, se carece de orientación clínica sobre el cambio y los datos de los ensayos clínicos son limitados. Un artículo reciente sobre el cambio a semaglutida de otros ar-GLP1, proporciona una perspectiva clínica y un consenso sobre los beneficios clínicos, así como de los posibles factores desencadenantes del cambio, como serían el incumplimiento de los objetivos de HbA1c, la necesidad de una pérdida de peso adicional, pacientes que aumenten su RCV y una adherencia deficiente (179).

Otra posible explicación puede estar relacionada, como indica un reciente estudio en Reino Unido, con la posibilidad de que semaglutida semanal representaría una buena relación calidad-precio, ya que, aunque el costo anual por paciente fue similar para todos, semaglutida evidenció un costo de control superior frente a exenatida, dulaglutida y liraglutida en términos de lograr criterios de valoración de HbA1c (< 7,0 % y < 7,5 %) y pérdida de peso \geq 5 % de reducción del peso corporal (180).

En opinión de la autora se deberían modificarse las condiciones del Visado de Inspección para hacer obligatorio el reflejo del peso y otros datos analíticos antes de decidir continuar la prescripción o plantearse alternativas más adecuadas, además de comprometer al paciente para la asistencia a las revisiones programadas e intentar su adhesión no solo al fármaco si no a las recomendaciones de alimentación y ejercicio físico absolutamente imprescindibles para lograr el máximo rendimiento del tratamiento global del paciente. Esta opción sería una clara oportunidad de mejora del acto clínico para aprovechar una tarea administrativa en una atención efectiva de toma de decisiones y lograr nuestro objetivo final de luchar contra la ECV.

Durante la revisión de historias clínicas para la recogida de datos, no siendo objeto de la investigación, han destacado datos de los pacientes que por su frecuencia me han permitido hacer un mejor esbozo de las personas y de sus circunstancias y de esa

forma alcanzar a comprender mejor lo que sucede en sus vidas reales. Cabe destacar el perfil del varón entre 50 y 60 años que es transportista, es decir, su trabajo le obliga al sedentarismo, a comer fuera de casa la mayor parte del tiempo, con la dificultad que eso supone para comer saludable; también el perfil de mujer < 50 años que comenzó su obesidad con su primer embarazo en el que ya apareció la diabetes gestacional con dificultad para controlar la ingesta y con tratamientos farmacológicos para procesos ansioso-depresivos que le dificultan la pérdida de peso e incluso le favorecen la ganancia ponderal. Los pacientes reconocen y así está reflejado en numerosas historias clínicas “que les pierde el dulce” y que no hacen ninguna actividad física. Como se aprecia en el siguiente esquema, nuestros pacientes son también un fiel reflejo de los pasos que desembocan en la obesidad y finalmente en la DM2.

Este trabajo se fue gestando durante largo tiempo en el día a día de consulta fruto de mis propias dificultades para enfrentarme al paciente obeso y gestionar de forma adecuada los recursos a mi alcance para lograr los objetivos de salud. Cuando en nuestras recomendaciones al paciente le hablamos de “estilos de vida” estamos reforzando la idea de una decisión voluntaria sobre el comportamiento, cuando en verdad son “las condiciones de vida” las que determinan el comportamiento. La teoría del balance energético: “*engordamos porque comemos más y nos movemos menos*” describe, pero no explica, lo que sucede. Comer puede atenuar la ansiedad y dar satisfacción de forma inmediata para evitar el malestar. El comer compulsivo es una respuesta evolutiva ancestral, mediada por el circuito apetito/saciedad, que, en la sociedad actual, se ha convertido en una respuesta al stress. El cortisol, incrementado en el stress crónico, promueve la adiposidad, su distribución abdominal, hiperinsulinemia, la RI, la HTA, la DM2 y cambios conductuales que aumentan el hambre y orientan la selección de alimentos hacia los de más alta densidad calórica denominados “*comfort foods*” en inglés por su efecto ansiolítico de corta duración.

La pérdida de peso puede ser positiva y en pacientes con DM2 se asocia con la mejora de FRCV, pero no está tan claro si este efecto es debido a la pérdida de peso o a los cambios asociados al estilo de vida(174). Una vez que se ha producido la ganancia de peso los mecanismos neuroendocrinos defienden al cuerpo contra la pérdida de peso lo que dificulta su mantenimiento a largo plazo. Los estudios longitudinales en personas obesas indican que no es habitual que se mantenga la pérdida de peso o que regresen a un rango de peso menor(175). Además, la salud y el bienestar pueden mejorar incluso sin la reducción de peso; la actividad física puede influir positivamente sobre la capacidad cardiorrespiratoria, la salud mental y el control glucémico incluso si el peso de la persona no cambia(176). Por otro lado, la promoción del físico delgado como patrón de belleza aumenta la insatisfacción corporal y la presión psicológica sobre la persona obesa, creando un estigma en su vida cotidiana cuya influencia disminuye las oportunidades de hacer ejercicio físico y favorece conductas evitativas incluso para acudir a consultas médicas. (177).

10 ASPECTOS ÉTICOS

La investigadora principal no declara ningún conflicto de interés y no ha sido financiado con fuentes externas de ningún tipo.

El estudio posee certificado del Comité ético del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia.

11 CONCLUSIONES

1. La respuesta clínica de los pacientes de Área I de Salud de la Región de Murcia con DM2 y obesidad, tratados con fármacos ar-GLP1 en la práctica clínica habitual en nuestro trabajo confirma la eficacia de todos los ar-GLP1. Los varones jóvenes con pesos más elevados obtienen mayores beneficios del tratamiento con ar-GLP1, siendo en este grupo los tratados con semaglutida los que logran los mayores descensos del peso corporal, -4.17 Kg. en condiciones de práctica clínica habitual. El IMC desciende sin diferencias según fármaco, sexo o grupo de edad. El PA descendió sin alcanzar significación estadística.

2. Se ha objetivado un descenso significativo tanto para la glucemia basal como la HbA1c sin diferencias según fármaco ni edad. Los varones experimentaron mayor descenso. Nuestros resultados no han podido confirmar el descenso de la TAS reportado en distintos estudios, es probable que este hecho esté relacionado con que el 64% de pacientes no tenían recogido este dato en su historia clínica.

3. Los pacientes que alcanzan un descenso de al menos 5% de peso corporal corresponden al 25.5% del total

4. Las características basales de nuestros pacientes en práctica clínica habitual son similares a los de otros estudios en vida real, a diferencia de que en nuestra investigación hay un 20% de pacientes menores de 50 años, con IMC > 37Kg/m² sin ECV establecida y función renal normal.

5. El descenso del colesterol total sucedió con todos los fármacos y los pacientes < 40 años con cifras iniciales más elevadas no presentaron descenso de las mismas. No se evidenció aumento del HDL-colesterol. El LDL-colesterol descendió sin diferencias con todos los fármacos y respecto a los triglicéridos descendieron con todos los fármacos, salvo en los < 40 años que experimentaron un aumento.

6. Nuestros resultados confirman la mejora del perfil hepático y de la EH, lo que refuerza su uso en pacientes DM2 y EH. La creatinina plasmática y la tasa FGe no han mostrado mejoras significativas, si bien es cierto que nuestra población tenía de inicio la función renal normal y las mejoras recogidas en otros estudios eran sobre pacientes con IRC establecida.

7. Los efectos adversos más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal y no influyeron en la tasa de abandono.

8.La correlación entre la duración del tratamiento y el peso corporal, la HbA1c según nuestro análisis indica un muy leve aumento de ambos parámetros.

9.El gasto farmacéutico anual generado por el tratamiento con fármacos ar-GLP1 Área I de Salud de la Región de Murcia, como coste directo en 2017 fue de 1.729.433€, elevándose en 2019 a 1.992.656 €. Este leve incremento no ha sucedido de manera homogénea en todos los fármacos si no que se observó un claro aumento de la prescripción de dulaglutida en detrimento de lixisenatida y exenatida principalmente.

12 BIBLIOGRAFÍA

1. Gorgojo-Martínez JJ. Características de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. *Diabetes Práctica* 2020;11(Supl Extr 1):1-48.
<https://doi.org/10.26322/2013.7923.1505400535.03>.
2. INFORME MUNDIAL SOBRE LA DIABETES 2021 [Internet]. 2021. Diabetes. (s/f). Who.int. Recuperado el 11 de enero de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Rojo-Martínez, G., Valdés, S., Soriguer, F., Vendrell, J., Urrutia, I., Pérez, V., Ortega, E., Ocón, P., Montanya, E., Menéndez, E., Lago-Sampedro, A., González-Frutos, T., Gomis, R., Goday, A., García-Serrano, S., García-Escobar, E., Galán-García, J. L., Castell, C., Badía-Guillén, R., Calle-Pascual, A. (2020). Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Scientific Reports*, 10(1), 2765. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59643-7>
4. Mata M, Menéndez S, Díez J, Loiola P, Nadal J, García J. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica*. 2020;11(02):42–3.
5. Huelgas, G., Peralta, G., Fernández, C., Galve, L., Casanueva, E., & Domingo, P. (2015). Position statement of the SEMI. *Rev Clin Esp*, 215(9), 505–514.
6. Efendic, S., & Portwood, N. (2004). Overview of incretin hormones. *Hormone and Metabolic Research*, 36(11–12), 742–746. <https://doi.org/10.1055/s-2004-826157>
7. Perfetti, R. (2011). Combining basal insulin analogs with glucagon-like peptide-1 mimetics. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 13(9), 873–881.
<https://doi.org/10.1089/dia.2010.0250>.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21711120>
8. Boillos M, Pereg V, Burguera B. Novedades en terapia hipoglucemiante. Fármacos con acción incretina. *Endocrinol y Nutr*. 2008 Jan 31;55.
9. Silveira Rodríguez, M. B., Gómez-Pan, A., & Carraro Casieri, R. (2006). Nuevas perspectivas en el tratamiento de la obesidad: el aparato digestivo como órgano endocrino. *Medicina clinica*, 127(8), 300–305. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(06\)72238-2](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(06)72238-2)
<http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-nuevas-perspectivas-el-tratamiento-obesidad-13091955>
10. Tahrani, A. A., Piya, M. K., & Barnett, A. H. (2008). Management of type 2 diabetes: the GLP-1 pathway. *Future prescriber*, 9(3), 18–24. <https://doi.org/10.1002/fps.39>
11. Bao, W., Holt, L. J., Prince, R. D., Jones, G. X., Aravindhan, K., Szapacs, M., Barbour, A. M., Jolivet, L. J., Lepore, J. J., Willette, R. N., DeAngelis, E., & Jucker, B. M. (2013). Novel fusion of GLP-1 with a domain antibody to serum albumin prolongs protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in the rat. *Cardiovascular Diabetology*, 12(1), 148. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-148>

12. Bose, A. K., Mocanu, M. M., Carr, R. D., Brand, C. L., & Yellon, D. M. (2005). Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes*, 54(1), 146–151. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.1.146>
13. Zhao, T., Parikh, P., Bhashyam, S., Bolukoglu, H., Poornima, I., Shen, Y.-T., & Shannon, R. P. (2006). Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 317(3), 1106–1113. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.100982>
14. Ghosh-Swaby, O. R., Goodman, S. G., Leiter, L. A., Cheng, A., Connelly, K. A., Fitchett, D., Jüni, P., Farkouh, M. E., & Udell, J. A. (2020). Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 8(5), 418–435. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30038-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30038-3)
15. Grupo de Trabajo de Diabetes de la semFYC y de la Fundación redGDPS. Agonistas del receptor de GLP-1 en la diabetes tipo 2 [Internet]. <https://e-documentossemfyc.es/>. E-documentossemfyc.es. Recuperado el 10 de enero de 2022, de <https://e-documentossemfyc.es/>
16. Vilsbøll, T., Christensen, M., Junker, A. E., Knop, F. K., & Gluud, L. L. (2012). Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 344(jan10 2), d7771. <https://doi.org/10.1136/bmj.d7771>
17. National Diabetes Statistics Report, 2020. (2020, septiembre 28). Cdc.Gov. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>
18. Sharma, A., & Verma, S. (2020). Mechanisms by which glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors reduce cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus. *Canadian Journal of Diabetes*, 44(1), 93–102. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.09.003>
19. Nauck, M. A., Heimesaat, M. M., Orskov, C., Holst, J. J., Ebert, R., & Creutzfeldt, W. (1993). Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*, 91(1), 301–307. <https://doi.org/10.1172/JCI116186>
20. Nauck, M. A., Kleine, N., Orskov, C., Holst, J. J., Willms, B., & Creutzfeldt, W. (1993). Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 36(8), 741–744. <https://doi.org/10.1007/bf00401145>
21. Gomez-Peralta, F., Escalada San Martín, F. J., Menéndez Torre, E., Mata Cases, M., Ferrer García, J. C., Ezkurra Loiola, P., Ávila Lachica, L., Fornos Pérez, J. A., Artola Menéndez, S., Álvarez-Guisasola, F., Rica Echevarría, I., & Girbés Borrás, J. (2018). Spanish Diabetes Society (SED) recommendations for the pharmacologic treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes: 2018 Update.

- Endocrinología Diabetes y Nutrición (English Ed), 65(10), 611–624. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2018.11.010>
22. Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Lakshmanan, M., Pais, P., Probstfield, J., Riesenmeyer, J. S., Riddle, M. C., Rydén, L., Xavier, D., Atisso, C. M., Dyal, L., Hall, S., Rao-Melacini, P., Wong, G., Avezum, A., Basile, J., Chung, N., ... REWIND Investigators. (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 394(10193), 121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
 23. Bettge, K., Kahle, M., Abd El Aziz, M. S., Meier, J. J., & Nauck, M. A. (2017). Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 19(3), 336–347. <https://doi.org/10.1111/dom.12824>
 24. Hinnen, D. (2017). Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum: A Publication of the American Diabetes Association*, 30(3), 202–210. <https://doi.org/10.2337/ds16-0026>
 25. Egan, A. G., Blind, E., Dunder, K., de Graeff, P. A., Hummer, B. T., Bourcier, T., & Rosebraugh, C. (2014). Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *The New England Journal of Medicine*, 370(9), 794–797. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1314078>
 26. Monami, M., Nreu, B., Scatena, A., Cresci, B., Andreozzi, F., Sesti, G., & Mannucci, E. (2017). Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 19(9), 1233–1241. <https://doi.org/10.1111/dom.12926>
 27. FICHA TECNICA BYDUREON 2 MG SUSPENSION INYECTABLE DE LIBERACION PROLONGADA EN PLUMA PRECARGADA. (s/f). Aemps.es. Recuperado el 11 de enero de 2022, de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111696005/FT_111696005.html
 28. Marso, S. P., Holst, A. G., & Vilsbøll, T. (2017). Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 376(9), 891–892. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1615712>
 29. Husain, M., Birkenfeld, A. L., Donsmark, M., Dungan, K., Eliaschewitz, F. G., Franco, D. R., Jeppesen, O. K., Lingvay, I., Mosenson, O., Pedersen, S. D., Tack, C. J., Thomsen, M., Vilsbøll, T., Warren, M. L., Bain, S. C., & PIONEER 6 Investigators. (2019). Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 381(9), 841–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
 30. Ficha técnica semaglutida. (S/f). Europa.eu. Recuperado el 10 de enero de 2022, de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>
 31. Revisión de los arGLP-1 a la luz de los ensayos clínicos cardiovasculares S/f-b). Euskadi.eus. Recuperado el 10 de enero 2022 https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2020/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_28_5_castellano_def.pdf

32. Webb, D. R., Htike, Z. Z., Swarbrick, D. J., Brady, E. M., Gray, L. J., Biglands, J., Gulsin, G. S., Henson, J., Khunti, K., McCann, G. P., Waller, H. L., Webb, M. A., Sargeant, J. A., Yates, T., Zaccardi, F., & Davies, M. J. (2020). A randomized, open-label, active comparator trial assessing the effects of 26 weeks of liraglutide or sitagliptin on cardiovascular function in young obese adults with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 22(7), 1187–1196. <https://doi.org/10.1111/dom.14023>
33. Marsico, F., Paolillo, S., Gargiulo, P., Bruzzese, D., Dell'Aversana, S., Esposito, I., Renga, F., Esposito, L., Marciano, C., Dellegrottaglie, S., Iesu, I., & Perrone Filardi, P. (2020). Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*, 41(35), 3346–3358. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa082>
34. Giugliano, D., Bellastella, G., Longo, M., Scappaticcio, L., Maiorino, M. I., Chiodini, P., & Esposito, K. (2020). Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: A meta-analysis with meta-regression. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 22(8), 1397–1405. <https://doi.org/10.1111/dom.14047>
35. Mosenzon, O., Blicher, T. M., Rosenlund, S., Eriksson, J. W., Heller, S., Hels, O. H., Pratley, R., Sathyapalan, T., Desouza, C., & PIONEER 5 Investigators. (2019). Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 7(7), 515–527. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30192-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30192-5)
36. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug 30;377(9):839–48. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>
37. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2021 Mar;397(10278):971–84.
38. Frías, J. P., Davies, M. J., Rosenstock, J., Pérez Manghi, F. C., Fernández Landó, L., Bergman, B. K., Liu, B., Cui, X., & Brown, K. (2021). Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 385(6), 503–515. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107519>
39. Aroda, V. R., Rosenstock, J., Terauchi, Y., Altuntas, Y., Lalic, N. M., Morales Villegas, E. C., Jeppesen, O. K., Christiansen, E., Hertz, C. L., Haluzík, M., & PIONEER 1 Investigators. (2019). PIONEER 1: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 42(9), 1724–1732. <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>
40. Gautier J-F, Martinez L, Penfornis A, Eschwège E, Charpentier G, Huret B, et al.

- Effectiveness and Persistence with Liraglutide Among Patients with Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice—EVIDENCE: A Prospective, 2-Year Follow-Up, Observational, Post-Marketing Study. *Adv Ther* [Internet]. 2015;32(9):838–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0245-x>
41. Feher, M., Vega-Hernandez, G., Mocevic, E., Buysse, B., Myland, M., Power, G. S., Nystrup Husemoen, L. L., Kim, J., & Witte, D. R. (2017). Effectiveness of liraglutide and lixisenatide in the treatment of type 2 diabetes: Real-world evidence from The Health Improvement Network (THIN) database in the United Kingdom. *Diabetes Therapy: Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders*, 8(2), 417–431. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0241-z>
 42. Temelkova, N., Vladeva, S., Delchev, A., Ivanova, K., Gerasimova-Zheleva, Y., Kuneva, T., Pehlivanova, V., & Popivanov, P. (2019). Real-world effectiveness and safety of lixisenatide as add-on to oral antidiabetic drugs as part of routine clinical practice in Bulgaria: LIXODAR study. *Diabetes Therapy: Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders*, 10(3), 981–993. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0603-9>
 43. Professional practice committee: Standards of medical care in diabetes-2020. (2020). *Diabetes Care*, 43(Suppl 1), S3. <https://doi.org/10.2337/dc20-Sppc>
 44. REDGDPS. (s/f). Redgdps.Org. Agonistas del receptor de GLP1 en la diabetes tipo 2 Recuperado el 10 de enero de 2022, de <https://www.redgdps.org/>
 45. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diabetes* [Internet]. 2021;15(1):31–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004>
 46. Reyes-García, R., Moreno-Pérez, Ó., Tejera-Pérez, C., Fernández-García, D., Bellido-Castañeda, V., López de la Torre Casares, M., Rozas-Moreno, P., Fernández-García, J. C., Marco Martínez, A., Escalada-San Martín, J., Gargallo-Fernández, M., Botana-López, M., López-Fernández, J., González-Clemente, J. M., Jódar-Gimeno, E., & Mezquita-Raya, P. (2019). A comprehensive approach to type 2 diabetes mellitus – A recommendation document. *Endocrinología Diabetes y Nutrición* (English Ed), 66(7), 443–458. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2018.10.013>
 47. Buse, J. B., Wexler, D. J., Tsapas, A., Rossing, P., Mingrone, G., Mathieu, C., D'Alessio, D. A., & Davies, M. J. (2020). 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 43(2), 487–493. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
 48. Álvarez-Guisasola, F., Orozco-Beltrán, D., Cebrián-Cuenca, A. M., Ruiz Quintero, M. A., Angullo Martínez, E., Ávila Lachica, L., Ortega Millán, C., Caride Miana, E., Navarro-Pérez, J., Sagredo Perez, J., Barrot de la Puente, J., & Cos Claramunt, F. X. (2019). Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. *Atencion primaria*, 51(7), 442–451. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.05.014>

49. Holst, J. J. (2019). From the incretin concept and the discovery of GLP-1 to today's diabetes therapy. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 260. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00260>
50. Ivers, N. M., Jiang, M., Alloo, J., Singer, A., Ngui, D., Casey, C. G., & Yu, C. H. (2019). Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines: Key messages for family physicians caring for patients living with type 2 diabetes. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*, 65(1), 14–24.
51. Australian Diabetes Society. Australian Type 2 Diabetes Glycaemic Management Algorithm. 2021;4–5. <http://t2d.diabetessociety.com.au/plan/> Australian Blood Glucose Treatment Algorithm for type 2 diabetes. (s/f). Com.Au. Recuperado el 10 de enero de 2022, de <http://t2d.diabetessociety.com.au/plan/>
52. Ortega-Marlasca Manuel-María como miembro del Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica del Servicio Nacional de Salud. 2016;166. (S/f-c). *Guiasalud.es*. Recuperado el 10 de enero de 2022, de http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_559_ERC_IACS_compl.pdf
53. Reyes-García, R., Moreno-Pérez, Ó., Tejera-Pérez, C., Fernández-García, D., Bellido-Castañeda, V., de la Torre Casares, M. L., Rozas-Moreno, P., Fernández-García, J. C., Marco Martínez, A., Escalada-San Martín, J., Gargallo-Fernández, M., Botana-López, M., López-Fernández, J., González-Clemente, J. M., Jódar-Gimeno, E., Mezquita-Raya, P., & en representación del Grupo de trabajo de Diabetes-SEEN. (2019). Document on a comprehensive approach to type 2 diabetes mellitus. *Endocrinología Diabetes y Nutrición (English Ed)*, 66(7), 443–458. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.10.010>
54. Natalino VF, Alberto S, Sara M, Carmela B, Luciano V, Lorena Z, et al. Clinical Impact of 5 Years of Liraglutide Treatment on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in a Real-Life Setting in Italy: An Observational Study. *Diabetes Ther* [Internet]. 9. Disponible en: <https://doi.org/10.6084/>
55. Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *Lancet* [Internet]. 2021 Jul 17;398(10296):262–76. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00536-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00536-5)
56. American Diabetes Association. (2008). Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care*, 31(3), 596–615. <https://doi.org/10.2337/dc08-9017>
57. Hunt, B., McConnachie, C. C., Gamble, C., & Dang-Tan, T. (2017). Evaluating the short-term cost-effectiveness of liraglutide versus lixisenatide in patients with type 2 diabetes in the United States. *Journal of Medical Economics*, 20(11), 1117–1120. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1347793>
58. Hansen, B. B., Nuhoho, S., Ali, S. N., Dang-Tan, T., Valentine, W. J., Malkin, S. J. P., & Hunt, B. (2020). Oral semaglutide versus injectable glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a cost of control analysis. *Journal of Medical Economics*, 23(6), 650–658. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1722678>

59. Raya, P. M., Blasco, F. J. A., Hunt, B., Martin, V., Thorsted, B. L., Basse, A., & Price, H. (2019). Evaluating the long-term cost-effectiveness of fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) for type 2 diabetes in Spain based on real-world clinical evidence. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 21(6), 1349–1356. <https://doi.org/10.1111/dom.13660>
60. Jiménez, E. (2021, septiembre 16). Informe sobre el impacto económico de la diabetes tipo 2 en España. Federación Española de Diabetes FEDE. <https://fedesp.es/documentacion/informe-impacto-economico-diabetes-espana/>
61. Crespo, C., Brosa, M., Soria-Juan, A., López-Alba, A., López-Martínez, N., & Soria, B. (2013). Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av en Diabetol*, 29, 182–189.
62. Tirzepatida, L. D., & De, L. (2021). demuestra superioridad frente a insulina glargina en la reducción de hemoglobina glicosilada y peso en personas con diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular aumentado. 1, 1–5.
63. Lopez, A. D., & Murray, C. C. (1998). The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Medicine*, 4(11), 1241–1243. <https://doi.org/10.1038/3218>
64. Díez-Espino, J., Buil-Cosiales, P., Babio, N., Toledo, E., Corella, D., Ros, E., Fitó, M., Gómez-Gracia, E., Estruch, R., Fiol, M., Lapetra, J., Alonso-Gómez, A., Serra-Majem, L., Pintó, X., Sorlí, J. V., Muñoz, M. A., Basora, J., & Martínez-González, M. Á. (2020). Impacto de Life's Simple 7 en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en adultos españoles con alto riesgo de la cohorte del estudio PREDIMED. *Revista española de cardiología*, 73(3), 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.05.010>
65. Rodriguez, C. J., Swett, K., Agarwal, S. K., Folsom, A. R., Fox, E. R., Loehr, L. R., Ni, H., Rosamond, W. D., & Chang, P. P. (2014). Systolic blood pressure levels among adults with hypertension and incident cardiovascular events: the atherosclerosis risk in communities study. *JAMA Internal Medicine*, 174(8), 1252–1261. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.2482>
66. Vázquez, C., Alvira, F., & Fuster, J. M. (2020). Primordial prevention: paramount in cardiovascular prevention. *Rev Esp Cardiol*, 73(3), 194–196.
67. Gavin, J. R., Alberti, K., Davidson, M. B., Defronzo, R. A., Drash, A., & Gabbe, S. G. (2002). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 25, 5–20.
68. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S9-30.
69. Lahsen, M., & Reyes, S. (2009). Enfoque nutricional en la Diabetes Mellitus. *Rev Med Clini Condes*, 20(5), 589–591.
70. Fink, R. I., Kolterman, O. G., Griffin, J., & Olefsky, J. M. (1983). Mechanisms of insulin resistance in aging. *The Journal of Clinical Investigation*, 71(6), 1523–1535. <https://doi.org/10.1172/jci110908>

71. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation*. 2009 Oct;120(16):1640–5.
72. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008 Dec;29(7):777–822.
73. Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & van Haeften, T. W. (2008). Type 2 diabetes: pathogenesis and treatment. *Lancet*, 371(9631), 2153–2156. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60932-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60932-0)
74. Ridderstråle, M., & Groop, L. (2009). Genetic dissection of type 2 diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 297(1–2), 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.10.002>
75. Unger, R. H. (2008). Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention: Pathogenesis, treatment, and prevention. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 299(10), 1185–1187. <https://doi.org/10.1001/jama.299.10.1185>
76. Del Prato S, Wishner WJ, Gromada J, Schluchter BJ. Beta-cell mass plasticity in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2004 Sep;6(5):319–31.
77. Brun T, Gauthier BR. A focus on the role of Pax4 in mature pancreatic islet beta-cell expansion and survival in health and disease. *J Mol Endocrinol*. 2008 Feb;40(2):37–45.
78. Molina-Montes, E., Coscia, C., Gómez-Rubio, P., Fernández, A., Boenink, R., Rava, M., Márquez, M., Molero, X., Löhr, M., Sharp, L., Michalski, C. W., Farré, A., Perea, J., O'Rorke, M., Greenhalf, W., Iglesias, M., Tardón, A., Gress, T. M., Barberá, V. M., ... PanGenEU Study Investigators. (2021). Deciphering the complex interplay between pancreatic cancer, diabetes mellitus subtypes and obesity/BMI through causal inference and mediation analyses. *Gut*, 70(2), 319–329. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319990>
79. American Diabetes Association. (2020). Addendum. 8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes care* 2020;43(suppl. 1):S89-S97. *Diabetes Care*, 43(8), 1980. <https://doi.org/10.2337/dc20-ad08b>
80. Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., Colagiuri, S., Guariguata, L., Motala, A. A., Ogurtsova, K., Shaw, J. E., Bright, D., Williams, R., & IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157(107843), 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
81. Alustiza, E., Perales, A., Mateo-Abad, M., Ozcoidi, I., Aizpuru, G., Albaina, O., Vergara, I., & en representación del Grupo PRE-START Euskadi. (2021). Tackling risk factors for type 2 diabetes in adolescents: PRE-START study in Euskadi. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*, 95(3), 186–196. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.11.001>

82. Tönnies, T., Rathmann, W., Hoyer, A., Brinks, R., & Kuss, O. (2021). Quantifying the underestimation of projected global diabetes prevalence by the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 9(1), e002122. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002122>
83. Rojo-Martínez, G., Valdés, S., Soriguer, F., Vendrell, J., Urrutia, I., Pérez, V., Ortega, E., Ocón, P., Montanya, E., Menéndez, E., Lago-Sampedro, A., González-Frutos, T., Gomis, R., Goday, A., García-Serrano, S., García-Escobar, E., Galán-García, J. L., Castell, C., Badía-Guillén, R., ... Calle-Pascual, A. (2020). Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Scientific Reports*, 10(1), 2765. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59643-7>
84. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. (s/f). Gob.es. Recuperado el 11 de enero de 2022, de https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cuidadospaliativos-diabetes/DIABETES/Estrategia_en_diabetes_del_SNS_Accesible.pdf
85. Costo-Muriel, C., Martín-Carmona, J., & Pérez-Belmonte, L. M. (2020). Complicaciones macrovasculares de la diabetes. *Medicine*, 13(16), 891–899. <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.09.011>
86. Lee, C., Joseph, L., Colosimo, A., & Dasgupta, K. (2012). Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis. *Diabetes & Metabolism*, 38(5), 420–427. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2012.04.002>
87. Fox, C. S., Sullivan, L., D'Agostino, R. B., Sr, Wilson, P. W. F., & Framingham Heart Study. (2004). The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*, 27(3), 704–708. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.704>
88. Kengne, A. P., Patel, A., Marre, M., Travert, F., Lievre, M., Zoungas, S., Chalmers, J., Colagiuri, S., Grobbee, D. E., Hamet, P., Heller, S., Neal, B., Woodward, M., & ADVANCE Collaborative Group. (2011). Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 18(3), 393–398. <https://doi.org/10.1177/1741826710394270>
89. Piniés, J. A., González-Carril, F., Arteagoitia, J. M., Irigoien, I., Altzibar, J. M., Rodríguez-Murua, J. L., Echevarriarteun, L., & Sentinel Practice Network of the Basque Country. (2014). Development of a prediction model for fatal and non-fatal coronary heart disease and cardiovascular disease in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: the Basque Country Prospective Complications and Mortality Study risk engine (BASCORE). *Diabetologia*, 57(11), 2324–2333. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3370-1>
90. Piniés, J. A., Gonzalez-Carril, F., & Arteagoitia, J. M. (2015). Cardiovascular risk scores in patients with diabetes. What are they and what are they worth? *Avances en Diabetologia*, 31, 102–112.

91. Pylypchuk R. Cardiovascular risk prediction in type 2 diabetes before and after widespread screening: a derivation and validation study. *Lancet*. 2021;397(10291):2264–74.
92. American Diabetes Association. (2021). Summary of revisions: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(Suppl 1), S4–S6. <https://doi.org/10.2337/dc21-Srev>
93. Matthews, D. R., Paldánus, P. M., Proot, P., Chiang, Y., Stumvoll, M., Del Prato, S., & VERIFY study group. (2019). Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 394(10208), 1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)
94. Suárez-Carmona, W., & Sánchez-Oliver, A. J. (2017). Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr*, 44(3), 226–233.
95. Venus de Willendorf. Wikipedia, The Free Encyclopedia. https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Venus_de_Willendorf&oldid=139524001
96. González Jiménez, E. (2013). Obesidad: análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinología y Nutricion: Organo de La Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutricion*, 60(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.03.006>
97. Cummings, D. E., & Schwartz, M. W. (2003). Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annual Review of Medicine*, 54(1), 453–471. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.54.101601.152403>
98. Grundy, S. M. (2016). Overnutrition, ectopic lipid and the metabolic syndrome. *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 64(6), 1082–1086. <https://doi.org/10.1136/jim-2016-000155>
99. Gallagher, E. J., & LeRoith, D. (2010). Insulin, insulin resistance, obesity, and cancer. *Current Diabetes Reports*, 10(2), 93–100. <https://doi.org/10.1007/s11892-010-0101-y>
100. Juonala, M., Magnussen, C. G., Berenson, G. S., Venn, A., Burns, T. L., Sabin, M. A., Srinivasan, S. R., Daniels, S. R., Davis, P. H., Chen, W., Sun, C., Cheung, M., Viikari, J. S. A., Dwyer, T., & Raitakari, O. T. (2012). Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 67(3), 156–158. <https://doi.org/10.1097/ogx.0b013e3182483780>
101. Tounian, P. (2011). Programming towards childhood obesity. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 58 Suppl 2(s2), 30–41. <https://doi.org/10.1159/000328038>
102. McCormack, G. R., Hawe, P., Perry, R., & Blackstaffe, A. (2011). Associations between familial affluence and obesity risk behaviours among children. *Paediatrics & Child Health*, 16(1), 19–24. <https://doi.org/10.1093/pch/16.1.19>

103. Baturin, A. K., Pogozeva, A. V., Sorokina, E. I., Makurina, O. N., & Tutel'ian, V. A. (2011). The study of polymorphism rs9939609 FTO gene in patients with overweight and obesity. *Voprosy pitaniia*, 80(3), 13–17.
104. McTaggart, J. S., Lee, S., Iberl, M., Church, C., Cox, R. D., & Ashcroft, F. M. (2011). FTO is expressed in neurones throughout the brain and its expression is unaltered by fasting. *PLoS One*, 6(11), e27968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027968>
105. Ramirez-Garcia, S. A., Cabrera-Pivaral, C. E., Huacuja-Ruiz, L., Flores-Alvarado, L. J., Pérez-García, G., González-Rico, J. L., López-Velázquez, A., Topete-González, L. R., Rosales-Góme, R. C., Candelario-Mejía, G., & Villa-Ruano, N. (2013). Implications in primary health care of medical genetics and genomic in type 2 diabetes mellitus. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 51(3), e6-26.
106. Tehrani, A. B., Nezami, B. G., Gewirtz, A., & Srinivasan, S. (2012). Obesity and its associated disease: a role for microbiota? *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc. Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*, 24(4), 305–311.
107. Hamad EM, Sato M, Uzu K, Yoshida T, Higashi S, Kawakami H, et al. Milk fermented by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. *Br J Nutr*. 2009 Mar;101(5):716–24.
108. Welsh, J. A., Cogswell, M. E., Rogers, S., Rockett, H., Mei, Z., & Grummer-Strawn, L. M. (2005). Overweight among low-income preschool children associated with the consumption of sweet drinks: Missouri, 1999-2002. *Pediatrics*, 115(2), e223-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1148>
109. Serra-Majem, L., Bartrina, J. A., Pérez-Rodrigo, C., Ribas-Barba, L., & Delgado-Rubio, A. (2006). Prevalence and determinants of obesity in Spanish children and young people. *The British Journal of Nutrition*, 96(S1), S67–S72. <https://doi.org/10.1079/bjn20061703>
110. Swift, D. L., McGee, J. E., Earnest, C. P., Carlisle, E., Nygard, M., & Johannsen, N. M. (2018). The effects of exercise and physical activity on weight loss and maintenance. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(2), 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.014>
111. McGlashan, J., Hayward, J., Brown, A., Owen, B., Millar, L., Johnstone, M., Creighton, D., & Allender, S. (2018). Comparing complex perspectives on obesity drivers: action-driven communities and evidence-oriented experts: Comparing complex obesity systems maps. *Obesity Science & Practice*, 4(6), 575–581. <https://doi.org/10.1002/osp4.306>
112. Blüher, M., & Mantzoros, C. S. (2015). From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 64(1), 131–145. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.016>
113. Suárez-Carmona W, Jesús Sánchez-Oliver A, Antonio González-Jurado J, Dirigir Correspondencia SE, González A, Facultad J. ARTÍCULOS ORIGINALES Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual Pathophysiology of obesity: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182017000300226>

114. Klötting, N., & Blüher, M. (2014). Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 15(4), 277–287. <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9301-0>
115. Coll AP, Farooqi IS, O’Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell*. 2007 Apr;129(2):251–62.
116. Robertson SA, Leininger GM, Myers MGJ. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav*. 2008 Aug;94(5):637–42.
117. Arner P, Spalding KL. Fat cell turnover in humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 May;396(1):101–4.
118. MacLean, P. S., Higgins, J. A., Giles, E. D., Sherk, V. D., & Jackman, M. R. (2015). The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16 Suppl 1, 45–54. <https://doi.org/10.1111/obr.12255>
119. Palma, J.-A., & Iriarte, J. (2012). Regulación del apetito: bases neuroendocrinas e implicaciones clínicas. *Medicina clinica*, 139(2), 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.11.024>
120. Morton, G. J., Meek, T. H., & Schwartz, M. W. (2014). Neurobiology of food intake in health and disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 15(6), 367–378. <https://doi.org/10.1038/nrn3745>
121. de Git, K. C. G., & Adan, R. A. H. (2015). Leptin resistance in diet-induced obesity: the role of hypothalamic inflammation: Leptin resistance and inflammation. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(3), 207–224. <https://doi.org/10.1111/obr.12243>
122. Näslund, E., King, N., Mansten, S., Adner, N., Holst, J. J., Gutniak, M., & Hellström, P. M. (2004). Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *The British Journal of Nutrition*, 91(3), 439–446. <https://doi.org/10.1079/BJN20031064>
123. Spahlholz J, Baer N, König H-H, Riedel-Heller SG, Luck-Sikorski C. Obesity and discrimination - a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes*. 2016 Jan;17(1):43–55.
124. Obesidad y sobrepeso. (s/f). Who.int. Recuperado el 10 de enero de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
125. Salas-Salvadó, J., Rubio, M. A., Barbany, M., & Moreno, B. (2007). Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Medicina clinica*, 128(5), 184–196. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(07\)72531-9](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(07)72531-9)
126. UNICEF. Estado mundial de la infancia Alimentos y Nutrición. Fondo las Nac Unidas por la Infanc [Internet]. 2019;2–9. (S/f-f). Unicef.org. Recuperado el 10 de enero de 2022, de <https://www.unicef.org/lac/media/8441/file/PDF>
127. Estudio sobre la Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2019 Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Recuperado el 10 de enero de 2022, de

https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/subseccion/vigilancia_obesidad_infantil.htm

128. Calle, E., Thun, M. J., & Petrelli, J. M. (2000). Current literature: Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.s. adults. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 15(1), 50–51. <https://doi.org/10.1177/088453360001500112>
129. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999 Oct;282(16):1523–9.
130. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US). *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998 Sep. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2003/>
131. Hill, J. O., & Billington, C. J. (2002). American journal of hypertension. *American journal of hypertension*. United States, 15, 655–656.
132. Garvey, W. T., Mechanick, J. I., Brett, E. M., Garber, A. J., Hurley, D. L., Jastreboff, A. M., Nadolsky, K., Pessah-Pollack, R., Plodkowski, R., & Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. (2016). AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITYEXECUTIVE SUMMARYComplete guidelines available at <https://www.Aace.Com/publications/guidelines:> EXECUTIVE SUMMARYComplete guidelines available at <https://www.Aace.Com/publications/guidelines>. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 22(7), 842–884. <https://doi.org/10.4158/EP161356.ESGL>
133. Miguel-Soca, P. E. (2013). Vínculos entre la obesidad y la diabetes mellitus. *Semergen*, 39(7), 402. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2013.01.018>
134. Nicolucci, A., Charbonnel, B., Gomes, M. B., Khunti, K., Kosiborod, M., Shestakova, M. V., Shimomura, I., Watada, H., Chen, H., Cid-Ruzafa, J., Fenici, P., Hammar, N., Surmont, F., Tang, F., & Pocock, S. (2019). Treatment patterns and associated factors in 14 668 people with type 2 diabetes initiating a second-line therapy: Results from the global DISCOVER study programme. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 21(11), 2474–2485. <https://doi.org/10.1111/dom.13830>
135. Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F. E., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Poulter, N. R., Ravn, L. S., Steinberg, W. M., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R. M., & Buse, J. B. (2016). Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 375(4), 311–322. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603827>
136. Marre, M., Shaw, J., Brändle, M., Bebakar, W. M. W., Kamaruddin, N. A., Strand, J., Zdravkovic, M., Le Thi, T. D., Colagiuri, S., & LEAD-1 SU study

- group. (2009). Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 26(3), 268–278. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02666.x>
137. Zinman, B., Gerich, J., Buse, J. B., Lewin, A., Schwartz, S., Raskin, P., Hale, P. M., Zdravkovic, M., Blonde, L., & LEAD-4 Study Investigators. (2009). Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*, 32(7), 1224–1230. <https://doi.org/10.2337/dc08-2124>
 138. Buse, J. B., Rosenstock, J., Sesti, G., Schmidt, W. E., Montanya, E., Brett, J. H., Zychma, M., Blonde, L., & LEAD-6 Study Group. (2009). Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 374(9683), 39–47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60659-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60659-0)
 139. Garber, A., Henry, R., Ratner, R., Garcia-Hernandez, P. A., Rodriguez-Pattzi, H., Olvera-Alvarez, I., Hale, P. M., Zdravkovic, M., Bode, B., & LEAD-3 (Mono) Study Group. (2009). Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*, 373(9662), 473–481. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61246-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61246-5)
 140. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046–55.
 141. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Nov;37(11):1443–51.
 142. Sun F, Wu S, Wang J, Guo S, Chai S, Yang Z, et al. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2015 Jan;37(1):225-241.e8.
 143. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Apr;19(4):524–36.
 144. Ryder, B., & Thong, K. (s/f). Findings from the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) nationwide exenatide and liraglutide audits. (2011). Org.uk. http://www.diabetologists-abcd.org.uk/GLP1_Audits/ABCD_Hot_Topics_2012.pdf
 145. Crabtree TS, Rowles S, Tarpey S, Kennedy A, Chalmers J, Nayar R, et al. Reductions in alanine aminotransferase levels with liraglutide treatment are greatest in those with raised baseline levels and are independent of weight loss: real-world outcome data from the ABCD Nationwide Liraglutide Audit. *Br J Diabetes*. 2019;19(2):118–23.

146. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarra A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Apr;6(4):275–86.
147. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;325(14):1403–13.
148. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care.* 2021 Mar;44(3):765–73.
149. Jabbour SA, Frías JP, Hardy E, Ahmed A, Wang H, Öhman P, et al. Safety and Efficacy of Exenatide Once Weekly Plus Dapagliflozin Once Daily Versus Exenatide or Dapagliflozin Alone in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy: 52-Week Results of the DURATION-8 Randomized Controlle. *Diabetes Care.* 2018 Oct;41(10):2136–46.
150. Gautier JF, Martinez L, Penfornis A, Eschwège E, Charpentier G, Huret B, et al. Effectiveness and Persistence with Liraglutide Among Patients with Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice—EVIDENCE: A Prospective, 2-Year Follow-Up, Observational, Post-Marketing Study. *Adv Ther.* 2015;32(9):838–53.
151. Gorgojo-Martínez, J. J., Gargallo-Fernández, M. A., Brito-Sanfiel, M., & Lisbona-Catalán, A. (2018). Real-world clinical outcomes and predictors of glycaemic and weight response to exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes: The CIBELES project. *International Journal of Clinical Practice*, 72(3), e13055. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13055>
152. Gorgojo-Martínez, J. J., Péptido, D., Al, S., & Tipo, G. (2020). Características de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. *Experiencia en vida real*, 11, 5–17.
153. Robinson S, Boye KS, Mody R, Strizek AA, König M, Malik RE, et al. Real-World Effectiveness of Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Literature Review. *Diabetes Ther Res Treat Educ diabetes Relat Disord.* 2020 Jul;11(7):1437–66.
154. Norrbacka K, Sicras-Mainar A, Lebrech J, Artime E, Díaz S, Tofé-Povedano S, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus: Data from a Real-World Study in Spain. *Diabetes Ther Res Treat Educ diabetes Relat Disord.* 2021 May;12(5):1535–51.
155. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J [Internet].* 2020 Jan 1;41(1):111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
156. Lago, F., Escribano, D., & Párraga, I. (2020). Guía de dislipemias. *Comentarios desde la perspectiva del médico de familia.* semFYC. 1–23.
157. Simha, V. (2020). Management of hypertriglyceridemia. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 371, m3109. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3109>

158. Zhao, M., Song, L., Sun, L., Wang, M., Wang, C., Yao, S., Li, Y., Yun, C., Zhang, S., Sun, Y., Hou, Z., Wu, S., & Xue, H. (2021). Associations of type 2 diabetes onset age with cardiovascular disease and mortality: The Kailuan Study. *Diabetes Care*, 44(6), 1426–1432. <https://doi.org/10.2337/DC20-2375>
159. Gómez-Doblas, J. J., Muñiz, J., Martín, J. J. A., Rodríguez-Roca, G., Lobos, J. M., Awamleh, P., Permanyer-Miralda, G., Chorro, F. J., Anguita, M., & Roig, E. (2014). Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Revista española de cardiología*, 67(4), 259–269. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2013.07.015>
160. Hajime Yamazaki. Inverse Association Between Fatty Liver at Baseline Ultrasonography and Remission of Type 2 Diabetes Over a 2-Year Follow-up Period. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;1;19:55656.
161. Muthiah, M. D., & Sanyal, A. J. (2020). Burden of disease due to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 49(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.09.007>
162. Foster, G. D., Borradaile, K. E., Sanders, M. H., Millman, R., Zammit, G., Newman, A. B., Wadden, T. A., Kelley, D., Wing, R. R., Pi-Sunyer, F. X., Reboussin, D., Kuna, S. T., & Sleep AHEAD Research Group of Look AHEAD Research Group. (2009). A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Archives of Internal Medicine*, 169(17), 1619–1626. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.266>
163. López-Bescós, L., Cosín, J., Elosua, R., Cabadés, A., de los Reyes, M., Arós, F., Diago, J. L., Asín, E., Castro-Beiras, A., & Marrugat, J. (1999). Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Revista española de cardiología*, 52(12), 1.045-1.056. [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(99\)75035-9](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(99)75035-9)
164. Cooper, T. C., Simmons, E. B., Webb, K., Burns, J. L., & Kushner, R. F. (2015). Trends in weight regain following Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) bariatric surgery. *Obesity Surgery*, 25(8), 1474–1481. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1560-z>
165. Sandvik, J., Hole, T., Klöckner, C., Kulseng, B., & Wibe, A. (2020). The impact of post-bariatric abdominoplasty on secondary weight regain after roux-en-Y gastric bypass. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 459. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00459>
166. Iwamoto, S. J., Abushamat, L. A., Zaman, A., Millard, A. J., & Cornier, M.-A. (2021). Obesity management in cardiometabolic disease: State of the art. *Current Atherosclerosis Reports*, 23(10), 59. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00953-0>
167. Mody, R., Huang, Q., Yu, M., Zhao, R., Patel, H., Grabner, M., & Landó, L. F. (2019). Adherence, persistence, glycaemic control and costs among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with liraglutide or exenatide once weekly at 12-month follow-up in a real-world setting in the United States. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 21(4), 920–929. <https://doi.org/10.1111/dom.13603>

168. Salvador, J., & Andrada, P. (2014). Efectos extrapancreáticos de los agonistas del receptor de GLP-1: una ventana hacia nuevos objetivos del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicina clinica*, 143, 28–34. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(14\)70106-x](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(14)70106-x)
169. Nauck, M., Frid, A., Hermansen, K., Shah, N. S., Tankova, T., & Mitha, I. H. (2009). Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 32, 84–90.
170. Mezquita-Raya, P., Reyes-Garcia, R., Moreno-Perez, O., Escalada-San Martin, J., Ángel Rubio Herrera, M., & Lopez de la Torre Casares, M. (2015). Clinical effects of liraglutide in a real-world setting in Spain: eDiabetes-Monitor SEEN diabetes mellitus working group study. *Diabetes Therapy: Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders*, 6(2), 173–185. <https://doi.org/10.1007/s13300-015-0112-4>
171. Gluud, L. L., Knop, F. K., & Vilsbøll, T. (2014). Effects of lixisenatide on elevated liver transaminases: systematic review with individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials on patients with type 2 diabetes. *BMJ Open*, 4(12), e005325. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005325>
172. Armstrong, M. J., Gaunt, P., Aithal, G. P., Barton, D., Hull, D., Parker, R., Hazlehurst, J. M., Guo, K., LEAN trial team, Abouda, G., Aldersley, M. A., Stocken, D., Gough, S. C., Tomlinson, J. W., Brown, R. M., Hübscher, S. G., & Newsome, P. N. (2016). Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*, 387(10019), 679–690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)
173. Reyes-García, R., Rozas-Moreno, P., Llamaza-Torres, C. J., & Mezquita-Raya, P. (2017). Hígado graso no alcohólico y diabetes. *Medicina clinica*, 148(1), 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.08.005>
175. Wing, R. R., Espeland, M. A., Clark, J. M., Hazuda, H. P., Knowler, W. C., Pownall, H. J., Unick, J., Wadden, T., Wagenknecht, L., & Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Study Group. (2016). Association of weight loss maintenance and weight regain on 4-year changes in CVD risk factors: The Action for Health in diabetes (Look AHEAD) clinical trial. *Diabetes Care*, 39(8), 1345–1355. <https://doi.org/10.2337/dc16-0509>
176. Fildes, A., Charlton, J., Rudisill, C., Littlejohns, P., Prevost, A. T., & Gulliford, M. C. (2015). Probability of an obese person attaining normal body weight: Cohort study using electronic health records. *American Journal of Public Health*, 105(9), e54-9. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2015.302773>
177. Lantz, P. M., Golberstein, E., House, J. S., & Morenoff, J. (2010). Socioeconomic and behavioral risk factors for mortality in a national 19-year prospective study of U.S. adults. *Social Science & Medicine* (1982), 70(10), 1558–1566. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.02.003>
178. Brewis, A. A. (2014). Stigma and the perpetuation of obesity. *Social Science & Medicine* (1982), 118, 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.08.003>

179. Jain, A. B., Ali, A., Gorgojo Martínez, J. J., Hramiak, I., Kavia, K., Madsbad, S., Potier, L., Prohaska, B. D., Strong, J. L., & Vilsbøll, T. (2021). Switching between GLP-1 receptor agonists in clinical practice: Expert consensus and practical guidance. *International Journal of Clinical Practice*, 75(2), e13731. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13731>
180. Johansen, P., Sandberg, A., & Capehorn, M. (2020). A relative cost of control analysis of once-weekly semaglutide versus exenatide extended-release, dulaglutide and liraglutide in the UK. *Advances in Therapy*, 37(3), 1248–1259. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01242-z>

13 ANEXOS

13.1 Índice de tablas

Tabla 2-1 Características ar-GLP1	18
Tabla 2-2 Características de Ensayos CV	21
Tabla 2-3 Características Ensayos ER	22
Tabla 2-4 Costes fármacos	31
Tabla 3-1 Parámetros de SM.....	35
Tabla 3-2 Clasificación de la obesidad según el IMC y la OMS	54
Tabla 3-3 Clasificación de la obesidad en grados según IMC y criterios de la SEEDO	55
Tabla 3-4 Relación obesidad-DM2	62
Tabla 7-1 Esquema de criterios de recogida de datos	69
Tabla 7-2 Definición y características de variables de estudio	69
Tabla 8-1 Pacientes con diagnóstico de GBA	74
Tabla 8-2 Pacientes no diabéticos	75
Tabla 8-3 Pacientes con diagnóstico de DM2	76
Tabla 8-4 Distribución de pacientes según fármaco	76
Tabla 8-5 Distribución según sexo	77
Tabla 8-6 Distribución según grupos de edad.....	78
Tabla 8-7 Principales valores medios de variables según grupos de edad	79
Tabla 8-8 Meses de evolución de DM2 según fármaco	79
Tabla 8-9 Meses de evolución de DM2 según sexo	80
Tabla 8-10 Meses de evolución de DM2 según grupos de edad	81
Tabla 8-11 Duración del tratamiento según fármaco	82
Tabla 8-12 Duración del tratamiento según sexo	83
Tabla 8-13 Duración del tratamiento según grupos de edad	84
Tabla 8-14 FA según fármaco.....	85
Tabla 8-15 FA según sexo.....	86
Tabla 8-16 FA según grupos de edad	87
Tabla 8-17 EH según fármaco	88
Tabla 8-18 EH según sexo	89
Tabla 8-19 EH según grupos de edad.....	90
Tabla 8-20 SAOS según fármaco	91
Tabla 8-21 SAOS según sexo	92
Tabla 8-22 SAOS según grupos de edad	93
Tabla 8-23 CI según fármaco.....	94
Tabla 8-24 CI según sexo.....	95
Tabla 8-25 CI según grupos de edad	95
Tabla 8-26 IC según fármaco.....	96
Tabla 8-27 IC según sexo.....	98
Tabla 8-28 IC según grupos de edad	98
Tabla 8-29 CB según fármaco	100
Tabla 8-30 CB según sexo	101
Tabla 8-31 CB según grupos de edad.....	102
Tabla 8-32 Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB según fármaco	103
Tabla 8-33 Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB según sexo	104
Tabla 8-34 Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB según grupos de edad.....	105
Tabla 8-35 Efectos adversos según fármaco.....	106
Tabla 8-36 Efectos adversos según sexo.....	107

Tabla 8-37 Efectos adversos según grupos de edad	108
Tabla 8-38 Peso según fármaco	110
Tabla 8-39 Diferencias de pérdida de peso según fármaco.....	111
Tabla 8-40 Peso según sexo	112
Tabla 8-41 Diferencias de pérdida de peso según sexo.....	113
Tabla 8-42 Peso según grupos de edad	114
Tabla 8-43 Diferencias de pérdida de peso según grupos de edad	115
Tabla 8-44 IMC según fármaco	119
Tabla 8-45 IMC según sexo	120
Tabla 8-46 IMC según grupos de edad.....	121
Tabla 8-47 PA según fármaco	124
Tabla 8-48 PA según sexo	125
Tabla 8-49 PA según grupos de edad.....	126
Tabla 8-50 Glucemia plasmática según fármaco	128
Tabla 8-51 Glucemia plasmática según sexo	130
Tabla 8-52 Glucemia plasmática según grupos de edad.....	131
Tabla 8-53 HbA1c según fármaco	134
Tabla 8-54 HbA1c según sexo	136
Tabla 8-55 HbA1c según grupos de edad	137
Tabla 8-56 Tabaquismo según fármaco	140
Tabla 8-57 Tabaquismo según sexo	142
Tabla 8-58 Tabaquismo según grupos de edad	143
Tabla 8-59 Colesterol total plasmático según fármaco	144
Tabla 8-60 Colesterol total plasmático según sexo	146
Tabla 8-61 Colesterol total plasmático según grupos de edad.....	147
Tabla 8-62 HDL-Colesterol según fármaco.....	149
Tabla 8-63 HDL-Colesterol según sexo.....	150
Tabla 8-64 HDL-Colesterol según grupos de edad.....	151
Tabla 8-65 LDL-Colesterol según fármaco	153
Tabla 8-66 LDL-Colesterol según sexo	155
Tabla 8-67 LDL-Colesterol según grupos de edad.....	156
Tabla 8-68 TGC según fármaco	157
Tabla 8-69 TGC según sexo	159
Tabla 8-70 TGC según grupos de edad	160
Tabla 8-71 TAS según fármaco.....	162
Tabla 8-72 TAS según sexo.....	163
Tabla 8-73 TAS según grupos de edad	165
Tabla 8-74 TAD según fármaco	166
Tabla 8-75 TAD según sexo	167
Tabla 8-76 TAD según grupos de edad	168
Tabla 8-77 GOT según fármaco.....	170
Tabla 8-78 GOT según sexo.....	171
Tabla 8-79 GOT según grupos de edad	173
Tabla 8-80 GPT según fármaco	174
Tabla 8-81 GPT según sexo	176
Tabla 8-82 GPT según grupos de edad.....	177
Tabla 8-83 GGT según fármaco.....	179
Tabla 8-84 GGT según sexo.....	180
Tabla 8-85 GGT según grupos de edad	182
Tabla 8-86 Creatinina plasmática según fármaco.....	183

Tabla 8-87 Creatinina plasmática según sexo.....	185
Tabla 8-88 Creatinina plasmática según grupos de edad	186
Tabla 8-89 Clasificación de la ERC por categorías según el filtrado glomerular	189
Tabla 8-90 TFGe según fármaco	190
Tabla 8-91 TFGe según sexo	192
Tabla 8-92 TFGe según grupos de edad.....	193
Tabla 9-1 Cambio a semaglutida semanal según fármaco.....	212

13.2 Índice de gráficos

Gráfico 2-1 Costes médicos.....	30
Gráfico 3-1 Fases de la DM2	36
Gráfico 3-2 Mecanismos de homeostasis de la célula β	36
Gráfico 3-3 Países con mayor número de enfermos de DM2 en 2019.....	40
Gráfico 3-4 Prevalencia mundial de DM2 en población adulta 2019	41
Gráfico 3-5 Porcentaje de adultos con DM2 en España desde 2010 a 2019.....	42
Gráfico 3-6 Actualización Tratamiento DM2 ADA 2020.....	45
Gráfico 3-7 Esquema Tratamiento ADA 2020.....	47
Gráfico 3-8 Aspectos fundamentales en el desarrollo de la obesidad	52
Gráfico 3-9 Prevalencia de obesidad según CCAA en España.....	56
Gráfico 3-10 Principales complicaciones asociadas con la obesidad.....	58
Gráfico 3-11 Esquema de tratamiento peso normal	60
Gráfico 3-12 Esquema de tratamiento Sobrepeso	60
Gráfico 3-13 Esquema de tratamiento Obesidad 0	60
Gráfico 3-14 Esquema de tratamiento Obesidad 1	61
Gráfico 3-15 Esquema de tratamiento Obesidad 2	61
Gráfico 8-1 Pacientes no diabéticos.....	75
Gráfico 8-2 Pacientes con diagnóstico de GBA	75
Gráfico 8-3 Pacientes con diagnóstico de DM2	76
Gráfico 8-4 Distribución de pacientes según fármaco	77
Gráfico 8-5 Distribución según sexo	77
Gráfico 8-6 Distribución según grupos de edad.....	78
Gráfico 8-7 Meses de evolución de DM2 según fármaco	80
Gráfico 8-8 Meses de evolución de DM2 según sexo	81
Gráfico 8-9 Meses de evolución de DM2 según grupos de edad	82
Gráfico 8-10 Duración del tratamiento según fármaco.....	83
Gráfico 8-11 Duración del tratamiento según sexo.....	83
Gráfico 8-12 Duración del tratamiento según grupos de edad	84
Gráfico 8-13 FA según fármaco.....	85
Gráfico 8-14 FA según sexo.....	86
Gráfico 8-15 FA según grupos de edad	87
Gráfico 8-16 EH según fármaco	88
Gráfico 8-17 EH según sexo	89
Gráfico 8-18 EH según grupos de edad.....	90
Gráfico 8-19 SAOS según fármaco	91
Gráfico 8-20 SAOS según sexo	92
Gráfico 8-21 SAOS según grupos de edad.....	93
Gráfico 8-22 CI según fármaco.....	94
Gráfico 8-23 CI según sexo.....	95
Gráfico 8-24 CI según grupos de edad	96

Gráfico 8-25 IC según fármaco.....	97
Gráfico 8-26 IC según sexo.....	98
Gráfico 8-27 IC según grupos de edad	99
Gráfico 8-28 CB según fármaco	100
Gráfico 8-29 CB según sexo	101
Gráfico 8-30 CB según grupos de edad.....	102
Gráfico 8-31 Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB según fármaco	103
Gráfico 8-32 Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB según sexo	104
Gráfico 8-33 Tratamiento con ar-GLP1 previo a CB según grupos de edad	105
Gráfico 8-34 Efectos adversos según fármaco.....	107
Gráfico 8-35 Efectos adversos según sexo.....	108
Gráfico 8-36 Efectos adversos según grupos de edad	109
Gráfico 8-37 Peso según fármaco	110
Gráfico 8-38 Peso según fármaco: interacción	110
Gráfico 8-39 Diferencias de pérdida de peso según fármaco.....	111
Gráfico 8-40 Peso según sexo	112
Gráfico 8-41 Peso según sexo: interacción	112
Gráfico 8-42 Diferencias de pérdida de peso según sexo.....	113
Gráfico 8-43 Peso según grupos de edad	114
Gráfico 8-44 Peso según grupos de edad: interacción	115
Gráfico 8-45 Diferencias de pérdida de peso según grupo de edad.....	116
Gráfico 8-46 Correlación peso y tiempo de evolución de DM2.....	117
Gráfico 8-47 Correlación de peso y duración de tratamiento con ar-GLP1.....	118
Gráfico 8-48 IMC según fármaco	119
Gráfico 8-49 IMC según fármaco: interacción	119
Gráfico 8-50 IMC según sexo	120
Gráfico 8-51 IMC según fármaco: interacción	121
Gráfico 8-52 IMC según grupos de edad.....	122
Gráfico 8-53 IMC según grupos de edad: interacción.....	122
Gráfico 8-54 IMC relación entre grupos de edad y sexo.....	123
Gráfico 8-55 PA según fármaco	124
Gráfico 8-56 PA según fármaco: interacción	124
Gráfico 8-57 PA según sexo	125
Gráfico 8-58 PA según sexo: interacción	126
Gráfico 8-59 PA según grupos de edad.....	127
Gráfico 8-60 PA según grupos de edad: interacción.....	127
Gráfico 8-61 Glucemia plasmática según fármaco	129
Gráfico 8-62 Glucemia plasmática según fármaco: interacción	129
Gráfico 8-63 Glucemia plasmática según sexo	130
Gráfico 8-64 Glucemia plasmática según sexo: interacción	131
Gráfico 8-65 Glucemia plasmática según grupos de edad.....	132
Gráfico 8-66 Glucemia plasmática según grupos de edad: interacción.....	132
Gráfico 8-67 Correlación de glucemia plasmática y tiempo de evolución de DM2.....	133
Gráfico 8-68 Correlación de glucemia plasmática y duración del tratamiento con ar-GLP1.....	134
Gráfico 8-69 HbA1c según fármaco	135
Gráfico 8-70 HbA1c según fármaco: interacción.....	135
Gráfico 8-71 HbA1c según sexo	136
Gráfico 8-72 HbA1c según fármaco: interacción	136
Gráfico 8-73 HbA1c según grupos de edad.....	137
Gráfico 8-74 HbA1c según grupos de edad: interacción	138

Gráfico 8-75 Correlación entre HbA1c y tiempo de evolución de DM2	139
Gráfico 8-76 Correlación entre HbA1c y duración del tratamiento con ar-GLP1	139
Gráfico 8-77 Tabaquismo según fármaco	141
Gráfico 8-78 Tabaquismo según sexo	142
Gráfico 8-79 Tabaquismo según grupos de edad	143
Gráfico 8-80 Colesterol total plasmático según fármaco	145
Gráfico 8-81 Colesterol total plasmático según fármaco: interacción	145
Gráfico 8-82 Colesterol total plasmático según sexo	146
Gráfico 8-83 Colesterol total plasmático según sexo: interacción	146
Gráfico 8-84 Colesterol total plasmático según grupos de edad	147
Gráfico 8-85 Colesterol total plasmático según grupos de edad: interacción	148
Gráfico 8-86 HDL-Colesterol según fármaco	149
Gráfico 8-87 HDL-Colesterol según fármaco: interacción	149
Gráfico 8-88 HDL-Colesterol según sexo	150
Gráfico 8-89 HDL-Colesterol según sexo: interacción	151
Gráfico 8-90 HDL-Colesterol según grupos de edad	152
Gráfico 8-91 HDL-Colesterol según grupos de edad: interacción	152
Gráfico 8-92 LDL-Colesterol según fármaco	154
Gráfico 8-93 LDL-Colesterol según fármaco: interacción	154
Gráfico 8-94 LDL-Colesterol según sexo	155
Gráfico 8-95 LDL-Colesterol según sexo: interacción	155
Gráfico 8-96 LDL-Colesterol según grupos de edad	156
Gráfico 8-97 LDL-Colesterol según grupos de edad: interacción	156
Gráfico 8-98 TGC según fármaco	158
Gráfico 8-99 TGC según fármaco: interacción	158
Gráfico 8-100 TGC según sexo	159
Gráfico 8-101 TGC según sexo: interacción	160
Gráfico 8-102 TGC según grupos de edad	161
Gráfico 8-103 TGC según grupos de edad: interacción	161
Gráfico 8-104 TAS según fármaco	162
Gráfico 8-105 TAS según fármaco: interacción	163
Gráfico 8-106 TAS según sexo	164
Gráfico 8-107 TAS según sexo: interacción	164
Gráfico 8-108 TAS según grupos de edad	165
Gráfico 8-109 TAS según grupos de edad: interacción	165
Gráfico 8-110 TAD según fármaco	166
Gráfico 8-111 TAD según fármaco: interacción	167
Gráfico 8-112 TAD según sexo	167
Gráfico 8-113 TAD según sexo: interacción	168
Gráfico 8-114 TAD según grupos de edad	169
Gráfico 8-115 TAD según grupos de edad: interacción	169
Gráfico 8-116 GOT según fármaco	170
Gráfico 8-117 GOT según fármaco: interacción	171
Gráfico 8-118 GOT según sexo	172
Gráfico 8-119 GOT según sexo: interacción	172
Gráfico 8-120 GOT según grupos de edad	173
Gráfico 8-121 GOT según grupos de edad: interacción	174
Gráfico 8-122 GPT según fármaco	175
Gráfico 8-123 GPT según fármaco: interacción	175
Gráfico 8-124 GPT según sexo	176

Gráfico 8-125 GPT según sexo: interacción	177
Gráfico 8-126 GPT según grupos de edad.....	178
Gráfico 8-127 GPT según grupos de edad: interacción.....	178
Gráfico 8-128 GGT según fármaco.....	179
Gráfico 8-129 GGT según fármaco: interacción.....	180
Gráfico 8-130 GGT según sexo.....	181
Gráfico 8-131 GGT según sexo: interacción.....	181
Gráfico 8-132 GGT según grupos de edad	182
Gráfico 8-133 GGT según grupos de edad: interacción	183
Gráfico 8-134 Creatinina plasmática según fármaco.....	184
Gráfico 8-135 Creatinina plasmática según fármaco: interacción.....	184
Gráfico 8-136 Creatinina plasmática según sexo	185
Gráfico 8-137 Creatinina plasmática según sexo: interacción.....	185
Gráfico 8-138 Creatinina plasmática según grupos de edad	186
Gráfico 8-139 Creatinina plasmática según grupos de edad: interacción	187
Gráfico 8-140 Correlación de creatinina plasmática y tiempo de evolución de DM2	188
Gráfico 8-141 Correlación de creatinina plasmática y duración del tratamiento con ar-GLP1	189
Gráfico 8-142 TFGe según fármaco.....	191
Gráfico 8-143 TFGe según fármaco: interacción	191
Gráfico 8-144 TFGe según sexo.....	192
Gráfico 8-145 TFGe según sexo: interacción	192
Gráfico 8-146 TFGe según grupos de edad.....	193
Gráfico 8-147 TFGe según grupos de edad: interacción.....	194
Gráfico 8-148 Correlación TFGe y tiempo de evolución de DM2	194
Gráfico 8-149 Correlación TFGe y duración del tratamiento con ar-GLP1	195
Gráfico 8-150 Costes de exenatida años 2017,2018,2019 y total	196
Gráfico 8-151 Costes de liraglutida años 2017,2018,2019 y total	197
Gráfico 8-152 Costes de lixisenatida años 2017,2018,2019 y total.....	198
Gráfico 8-153 Costes de albiglutida años 2017,2018,2019 y total	199
Gráfico 8-154 Costes de dulaglutida años 2017,2018,2019 y total	200
Gráfico 8-155 Costes de semaglutida años 2017,2018,2019 y total	201

13.3 Índice de ilustraciones

Ilustración 2-1 Mejora de la disfunción endotelial	17
Ilustración 3-1 Métrica de Salud Cardiovascular y comportamientos saludables.....	33
Ilustración 3-2 Métrica de Salud Cardiovascular y factores de salud	33
Ilustración 7-1 Población de estudio.....	66
Ilustración 7-2 Mapa Del Área I de Salud Murcia Oeste de la Región de Murcia	68
Ilustración 7-3 Modelo del cuestionario electrónico de recogida de datos en base Access	71

13.4 Certificado del Comité Ético



Arrixaca
Hospital Universitario
"Virgen de la Arrixaca"
Ctra. Madrid - Cartagena • Tel. 968 36 95 00
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 24/11/2020, acta 10/2020 ha evaluado la propuesta de la investigadora **Dra. Ángeles Aragón Martínez** referida al estudio:

Título: Efecto en la vida real sobre el peso y factores de riesgo cardiovascular del tratamiento con agonistas GLP1 en la Región de Murcia desde enero 2017 a enero 2020

Código Promotor: AAM-LIX-2020-01 **Código Interno:** 2020-10-6-HCUVA
Versión Protocolo Evaluada: 07/09/2020

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Orden SAS/3470/2009 del 16 de diciembre de 2009 y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, las instalaciones y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta la realización del estudio por la **Dra. Ángeles Aragón Martínez**.

Lo que firmo en Murcia, a 24 de noviembre de 2020

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

