

MED. GRAL. DANIEL ARMANDO
MARTINEZ GONZALEZ

*Control glucémico y cambios en el peso corporal en el paciente con
Diabetes Tipo 2 tratado con Metformina - Insulina vs Metformina -
Liraglutida*

2025



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

***Control glucémico y cambios en el peso corporal en el paciente con Diabetes
Tipo 2 tratado con Metformina - Insulina vs Metformina - Liraglutida***

Tesis

Que como parte de los requisitos
para obtener el Diploma de la

ESPECIALIDAD EN MEDICINA FAMILIAR
Presenta:

Med. Gral. Daniel Armando Martínez González

Dirigido por:
MCE. Patricia Flores Bautista.

SANTIAGO DE QUERÉTARO, QRO. FEBRERO 2025

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad en Medicina Familiar

“Control glucémico y cambios en el peso corporal en el paciente con Diabetes Tipo 2 tratado con Metformina - Insulina vs Metformina - Liraglutida”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de la

Especialidad en Medicina Familiar

Presenta:

Med. Gral. Daniel Armando Martínez González.

Dirigido por:

MCE. Patricia Flores Bautista.

MCE. Patricia Flores Bautista
Presidente

Prishila Danae Reyes Chávez
Secretario

Med. Esp. Karla Gabriela Romero Zamora
Vocal

Med. Esp. Verónica Campos Hernandez
Suplente

Med. Esp. M en E. Lilia Susana Gallardo Vidal

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Fecha de aprobación por el Consejo Universitario. Febrero 2025.
México

Resumen

Introducción: Diabetes es una enfermedad crónica, considerada un problema de salud pública, con alta morbilidad y altos costos económicos en los sistemas de salud. Dentro de las principales estrategias farmacológicas se encuentran las terapias duales a base de metformina e insulina y/o liraglutide. **Objetivo:** Comparar el control glucémico y cambios en el peso corporal en el paciente con Diabetes Tipo 2 tratado con Metformina - Insulina vs Metformina – Liraglutide. **Material y métodos:** Estudio observacional, analítico, de cohorte, realizado en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 en tratamiento con metformina más insulina o liraglutide, de las UMF No 9, 13 y 16, OOAD Querétaro, la muestra se calculó con la fórmula para dos proporciones, obteniendo una n=70 participantes por grupo, sin embargo se incluyeron a 194 participantes en total, obtenidos mediante muestreo no probabilístico por conveniencia, se incluyeron variables sociodemográficas, clínicas y bioquímicas. En el análisis incluyó estadística descriptiva e inferencial, por medio de Chi cuadrada, U Mann Whitney y T de Wilcoxon. Se respetaron los lineamientos vigentes de bioética. **Resultados:** El estudio incluyó a 110 participantes tratados con metformina e insulina en quienes se observó una reducción del 1.0% (RIQ 0.3 – 2.17) en HbA1c y 3 kg peso (RIQ 0.5 - 5.0); y 84 participantes tratados con metformina y liraglutida con reducción de 1.39 % (RIQ 0.7 – 2.6) de HbA1c y 5 kg en el peso (RIQ 2 – 7), ambos casos después de 6 meses de tratamiento, con una diferencia estadísticamente significativa solo en la disminución de peso, p valor < 0.05. **Conclusiones:** las terapias evaluadas disminuyen el porcentaje de HbA1c de forma significativa 6 meses después del tratamiento, sin embargo, la terapia a base de metformina- liraglutide es la que contribuye de forma significativa a la pérdida de peso.

Palabras clave: Diabetes, control glucémico, disminución de peso, liraglutida insulina, metformina.

Summary

Introduction: Diabetes is a chronic disease, considered a public health problem, with high morbidity and mortality and high economic costs in health systems. Among the main pharmacological strategies are dual therapies based on metformin and insulin and/or liraglutide **Objective:** Compare glycemic control and changes in body weight in patients with Type 2 Diabetes treated with Metformin - Insulin vs Metformin - Liraglutide. **Material and methods:** Observational, analytical, cohort study, carried out in patients with a diagnosis of type 2 diabetes under treatment with metformin plus insulin or liraglutide, from UMF No. 9, 13 and 16, OOAD Querétaro, the sample was calculated with the formula for two proportions, obtaining n=70 participants per group, however 194 participants in total were included, obtained through non-probabilistic convenience sampling, sociodemographic, clinical and biochemical variables were included. The statistical analysis included descriptive and inferential statistics using Chi square, Mann Whitney U and Wilcoxon T. The current bioethical guidelines were respected. **Results:** The study included 110 participants treated with metformin and insulin in whom a 1.0% reduction (IQR 0.3 - 2.17) in HbA1c and 3 kg weight (IQR 0.5 - 5.0) was observed; and 84 participants treated with metformin and liraglutide with reduction of 1.39% (IQR 0.7 – 2.6) in HbA1c and 5 kg in weight (IQR 2 – 7), both cases after 6 months of treatment, with a statistically significant difference only in the weight decrease, p value < 0.05. **Conclusions:** The therapies evaluated reduce the percentage of HbA1c significantly 6 months after treatment, however, metformin-liraglutide-based therapy is the one that contributes significantly to weight loss.

Keywords: Diabetes, obesity, insulin, vascular, morbidity and mortality, glycemia.

Dedicatorias

Quiero dedicar mi trabajo con todo mi cariño y amor; a mi querida y amada madre Rosalía, a mi padre Daniel, a mi prometida la Dra. Ruth Romero, a mis tíos Esther y Beto, a Jim Fell y a la doctora Patricia Flores; quienes siempre me han procurado, apoyado y guiado en los momentos más importantes de mi vida.

Agradecimientos

Le agradezco con todo mi corazón, cariño, admiración a la doctora Patricia, y profesores que me apoyaron a lo largo de este camino y esta formación, a mi familia, mi mamá, mi papá, mis tíos Beto y Esther, a Jim Fell, a mi prometida la doctora Ruth Arely Romero y a mis amistades.

Índice

Resumen	I
Summary	I
Dedicatorias	II
Agradecimientos	IV
Índice	V
Abreviaturas y siglas	VIII
I. Introducción	1
II. Antecedentes	Error! Bookmark not defined.
III. Fundamentación teórica.	Error! Bookmark not defined.
III.1	Error! Bookmark not defined.
III.2	Error! Bookmark not defined.
III.3	Error! Bookmark not defined.
III.4	Error! Bookmark not defined.
III.5	Error! Bookmark not defined.
III.6	Error! Bookmark not defined.
IV. Hipótesis	Error! Bookmark not defined.
V. Objetivos	Error! Bookmark not defined.
V.1 Objetivo general	Error! Bookmark not defined.
V.2 Objetivos específicos	Error! Bookmark not defined.
VI. Material y métodos	Error! Bookmark not defined.

VI.1 Tipo de investigación	Error! Bookmark not defined.
VI.2 Población	Error! Bookmark not defined.
VI.3 Muestra y tipo de muestreo	Error! Bookmark not defined.
VI. 3.1 Criterios de selección	Error! Bookmark not defined.
VI. 3.2 Variables estudiadas	Error! Bookmark not defined.
VI.4 Técnicas e instrumentos	Error! Bookmark not defined.
VI.5 Procedimientos	Error! Bookmark not defined.
VI.5.1 Análisis estadístico	Error! Bookmark not defined.
VI.5.2 Consideraciones éticas	Error! Bookmark not defined.
VII. Resultados	Error! Bookmark not defined.
IX. Discusión	Error! Bookmark not defined.
X. Conclusiones	Error! Bookmark not defined.
XI. Propuestas	Error! Bookmark not defined.
XII. Bibliografía	Error! Bookmark not defined.
XIII. Anexos	Error! Bookmark not defined.
XIII.1 Hoja de recolección de datos	Error! Bookmark not defined.
XIII.2 Instrumentos	Error! Bookmark not defined.
XIII.3. Carta de consentimiento informado.	Error! Bookmark not defined.
XIII. 4 Registro UAQ.	Error! Bookmark not defined.
XIII. 5 Registro SIRELCIS	Error! Bookmark not defined.
XIII.6 Documento antiplagio.	Error! Bookmark not defined.

Índice de cuadros

Cuadro	Contenido	Pagina
Cuadro VII.1	Variables Sociodemográficas y Esquema de tratamiento.	18
Cuadro VII.2	Características Clínicas al inicio y 6 meses después de Tratamiento.	19
Cuadro VII.3	Variables Bioquímicas al inicio y 6 meses después de Tratamiento.	20
Cuadro VII.4	Diferencia de Medianas en las Variables Clínicas según Esquema de Tratamiento.	21
Cuadro VII.5	Diferencia de Medianas en las Variables Bioquímicas según Esquema de Tratamiento.	22

Abreviaturas y siglas

DT2	Diabetes tipo 2.
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud.
FID	Federación Internacional de Diabetes.
HB A1c	Hemoglobina glicada fracción A1c.
HDL	Lipoproteínas de alta densidad.
IMC	Índice de Masa Corporal.
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social.
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
LDL	Lipoproteínas de baja densidad.
OMS	Organización Mundial de Salud.
OOAD	Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada.
SIMF	Sistema Informático de Medicina Familiar.
UMF	Unidad de Medicina Familiar.

I. Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina (hormona reguladora) o cuando el organismo no puede utilizar con eficacia la insulina que produce. La diabetes tipo 2 (DT2) se ha convertido en uno de los mayores retos de salud pública debido a sus altas cifras en comorbilidades y mortalidad asociada, complicaciones, impacto en la calidad de vida y socio sanitario. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 171 millones de portadores de la enfermedad en el año 2000 y estimó para el año 2030 un incremento en más de 366 millones de personas portadoras. (OMS, 2021).

La detección oportuna de factores de riesgo, la promoción a la salud, promoción de la actividad física y alimentación sana, el desarrollo de estrategias establecidas en el sector salud a través de la atención multidisciplinaria para la prevención de complicaciones, la educación y seguimiento continuo, así como el manejo, apego al tratamiento y control metabólico adecuado y óptimo de los pacientes diabéticos es uno de los pilares en la atención primaria, por lo que los profesionales de la salud deben estar en continuo aprendizaje y actualización de los nuevos medicamentos y las nuevas estrategias en el manejo de esta patología. (IMSS, 2021).

La reciente introducción al mercado de antidiabéticos como los análogos de la GLP-1, los inhibidores de la DPP-4, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (iSGT2) han incitado a estudiar e investigar cuáles serían las recomendaciones para cada uno de ellos de acuerdo a la condición clínica del paciente y los riesgos o complicaciones con el uso de las distintas estrategias. En el manejo farmacológico para la diabetes tipo 2 pueden indicarse múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción y diferentes esquemas de tratamiento, sin embargo, ninguno ha demostrado ser completamente útil e inocuo en la totalidad, aun así, la metformina es la base del tratamiento para la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2. (IMSS, 2021).

El presente estudio se planteó la comparación en el control glucémico y cambios en el peso con esquemas duales de uso tradicional como lo es metformina-insulina y comparar el control con el esquema dual metformina-liraglutida; los resultados generados ayudarán en algún momento a la toma de decisiones al implementar uno u otro esquema de tratamiento tomando en cuenta las características clínicas y el contexto familiar, social y económico del paciente. (GPC, 2018).

II. Antecedentes

Diabetes es una enfermedad crónica que tiene un impacto económico importante en todo sistema de salud, con tasas de incidencias crecientes en los últimos años, en México se ha colocado dentro de las 3 principales causas de defunción y morbilidad. La morbilidad se ve reflejada en todas las complicaciones agudas y crónicas por los que un paciente portador de diabetes no controlado, puede llegar a padecer. (ENSANUT, 2023).

Es importante conocer las diversas estrategias en las terapias farmacológicas duales para el control glucémico y estado nutricional del paciente y sus efectos a largo plazo, inclusive hasta el costo o impacto económico en el uso de alguna estrategia. (IMSS, 2021). La reciente introducción de medicamentos antidiabéticos, como los análogos de la GLP-1, los inhibidores de la DPP-4, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa ha incitado a estudiar e investigar cuáles serían las recomendaciones para cada uno de ellos de acuerdo a la condición clínica del paciente y los riesgos o complicaciones con el uso de las distintas estrategias. (GPC, 2018).

La monoterapia con metformina con respecto al peso ha resultado con una disminución del mismo (3-5kg) y con una reducción en la hemoglobina glucosilada A1c (6.9% \pm 1.3). La adición de pioglitazona, sulfonilurea se asocia a aumento de peso, (Mellado-Orellana et al., 2019).

En el caso de los análogos GLP-1, liraglutida contribuye a la reducción en el peso 5 a 7 kg, reduciendo el vaciamiento gástrico, disminuye la síntesis de glucosa en hígado y aumenta la saciedad e inhibe el apetito en hipotálamo. Dentro de sus efectos adversos principalmente se ha reportado náusea y vómito, y en menor medida por hipoglucemia, aumento en el riesgo de desarrollar pancreatitis, sin embargo, no se conoce el riesgo cardiovascular a largo plazo y no es recomendable su uso junto con los inhibidores de la DPP-4 por falta de experiencia

y posible aumento de riesgo en efectos adversos. Se reporta una reducción en la hemoglobina glucosilada con uso de liraglutida con niveles 0.4% hasta 1.8% en tratamientos durante 26 semanas y hasta 4.6% durante periodos de 56 semanas. El promedio en la reducción de peso fue de 2.9 kg con dosis 0.6mg, una reducción de 3.9 kg con dosis de 1.2mg, y una reducción de 5.9 kg con dosis de 1.8mg de liraglutida durante periodos de 26 semanas de tratamiento y fue superior en comparación la monoterapia con metformina (Nauck et al, 2012). Exenatide 2mg una vez por semana, ha demostrado reducir la hemoglobina glucosilada 0.7-0.9% y redujo el peso en promedio a las 26 semanas de tratamiento de 3kg en monoterapia; y una reducción de 3% en la hemoglobina glucosilada con dieta, ejercicio o metformina, (Hernández Rodríguez et al., 2013).

El uso de insulina para el control del paciente diabético ha demostrado que incrementa el riesgo de presentar hipoglucemias, así como incrementa el riesgo de ganar peso en el paciente. La insulina NPH asociada con metformina obtuvo menor aumento de peso a los 3 meses de uso, así como ha resultado ser directamente proporcional la ganancia de peso con mayor dosis de insulina NPH. En un estudio prospectivo durante 10 años en Reino Unido se analizó el efecto de los tratamientos farmacológicos para la diabetes y para tratamiento con monoterapia con insulina hubo un reporte en el incremento de peso en promedio de 6.5kg (LEAD, 2016). El tratamiento dual de insulina glargina con metformina se asoció a una disminución promedio significativa (diferencia de medias ponderada combinada) de HbA1c del 0,3% (IC del 95%: 0,0% a 0,6; P = 0,03) en comparación con monoterapia, (LEAD, 2016).

III. Fundamentación teórica

Diabetes tipo 2 es una de las patologías más frecuentes en el mundo, en el 2014 se registraron 1.5 millones de muertes en el mundo. Para el año 2018, en México se reportaron 8.6 millones de personas que padecen diabetes. Se estima que para el año 2040, 642 millones de personas estarán afectadas. Con altas tasas de morbilidad tanto en sus complicaciones agudas como las crónicas; produciendo alto impacto en la calidad de vida de los pacientes y un alto costo en los tratamientos y cuidados que genera esta patología. Las principales complicaciones que se presentan en la diabetes son alteraciones visuales (retinopatía y ceguera), insuficiencia renal (nefropatía), ataques cardíacos (IAM), insuficiencia cardíaca, los eventos vasculares cerebrales, enfermedad arterial periférica crónica y el pie diabético. En el periodo comprendido del año 2000 al 2016 se registró un aumento de 5% en la mortalidad prematura por diabetes. Para el año 2019, la diabetes fue la 6ta causa de defunción en el continente americano con un registro de 244,084 fallecimientos, (ENSANUT, 2023).

El IMSS cuenta con la mayor parte de la población con diagnóstico de diabetes, así como también la mayor parte de la población que no cuenta con el diagnóstico, pero que si cumple con los factores de riesgo para desarrollarla en los siguientes años. La tendencia en cuanto a la prevalencia y morbilidad es que continúe en aumento, por lo que realizar estudios comparativos evaluar el control glucémico y metabólico de los pacientes es una actividad y estrategia de uso diario en las instituciones de salud. (IMSS, 2021).

La hiperglicemia crónica puede provocar daños a los órganos y afectar con complicaciones macrovasculares, así como microvasculares. Estas complicaciones pueden evitarse estableciendo cambios en el estilo de vida de los pacientes, un tratamiento farmacológico y uno no farmacológico. Las terapias duales se recomiendan en pacientes adultos con diabetes tipo 2 recién diagnosticada con

niveles mayores a 8% de HbA1c o en pacientes con más de 5 años de evolución con el padecimiento y control de HbA1c >7.5%. (GPC,2018).

III.1 Definición y clasificación

Diabetes es una enfermedad grave y crónica, que se caracteriza por hiperglucemia y alteraciones metabólicas que son causadas por una deficiencia por parte del organismo en utilizar la insulina o un déficit en la producción de esta hormona. (ADA, 2023).

La Asociación Americana de Diabetes y la Norma Oficial Mexicana para la prevención tratamiento y control de la diabetes mellitus, la clasifican como se indica:

- Diabetes tipo 1: mediada inmunitariamente e idiopática
- Diabetes tipo 2.
- Otros tipos de Diabetes. Defectos genéticos en la función de las células beta, MODY (Maturity On-Set Diabetes of the Young). Defectos genéticos en la acción de la insulina. Enfermedades del páncreas exocrino. Endocrinopatías. Diabetes inducida por drogas, fármacos, infecciones y asociadas otros síndromes genéticos e inmunitarios.
- Diabetes Gestacional.

III.2 Factores de Riesgo.

Los elementos y condiciones que aumentan la probabilidad de presentar diabetes tipo 2 se clasifican en modificables y no modificables.

Los factores de riesgo modificables en México son: sobrepeso y obesidad, sedentarismo, circunferencia abdominal mayor a 102 cm en hombres y mayor a 88 cm en mujeres, tabaquismo y las dislipidemias.

Los factores de riesgo no modificables son la edad, peso bajo al nacer (menor a 2.5kg) y nacimiento de producto por arriba de 4.5 kg o mayor al percentil 90, edad mayor a 45 años, en mujeres, antecedente de síndrome de ovario poliquístico, antecedentes en mujeres de haber sufrido complicaciones obstétricas en el embarazo como preeclampsia, eclampsia, óbito, polihidramnios, (GPC, 2018). Otras enfermedades como VIH, enfermedades psiquiátricas y síndromes genéticos junto con las endocrinopatías y alteraciones metabólicas por diversas patologías, (Jiménez et al, 2020). Los factores de riesgo que ofrecen mayor influencia en la diabetes son la actividad física y pérdida de peso en las personas con sobrepeso y obesidad. (IMSS, 2021).

Cabe mencionar que muchos factores de riesgo se asocian para desarrollar diabetes tipo 2 son de origen multifactorial y se desconocen con exactitud hasta en un 70-85%, sin embargo, algunos de los factores más importantes en la fisiopatología de esta entidad son la herencia poligénica en donde participan un gran número de genes junto con los factores de riesgo como dieta alta en carbohidratos y grasas, el sedentarismo, sobrepeso y obesidad, la hipertensión arterial, el síndrome metabólico, dislipidemias, tabaquismo, endocrinopatía, etc., (GPC, 2018). (The Medical Care in Diabetes, 2018), publicó que obesidad es una consecuencia de una ingesta continua y desregulada de contenido energético el cual no es aprovechado debido al sedentarismo, así como también un metabolismo disminuido produciendo acumulación y almacenamiento en exceso de tejido graso, alteraciones celulares por glucotoxicidad celular debido a este estado de hiperglucemia generando alteraciones en la señalización celular y en los receptores para insulina en el músculo (alteración del transportador GLUT-4) localizado en vesículas hacia membrana plasmática para llevar a cabo su función de transporte de glucosa de la sangre al interior de la célula. Un exceso en la fosforilación del receptor en los

residuos de serina/treonina induce internalización del receptor GLUT-4, provocando la resistencia a la insulina. Otro factor que contribuye al desarrollo de esta patología es la destrucción de las células beta productoras de insulina en páncreas.

III.3 Diagnóstico.

Los criterios establecidos para realizar el diagnóstico de diabetes propuestos por guías internacionales y nacionales son:

- Presencia de síntomas clásicos de hiperglicemia (poliuria, polifagia, polidipsia) o crisis hiperglucémica y una glucemia plasmática casual mayor a 200mg/dl.
- Glucemia en ayuno mayor 126mg/dl. Ayuno (no ingesta calórica en 8 horas)
- Prueba de tolerancia a la glucosa oral con 75gr y una glucemia mayor a 200mg/dl a las 2 horas.
- Hemoglobina Glucosilada (HBA1c) igual o mayor a 6.5%.

Para el diagnóstico en la persona asintomática, y en caso de duda en el diagnóstico se debe contar con al menos un resultado adicional de glucemia igual o mayor a las cifras que se describen para el caso de glucosa en ayuno y prueba de tolerancia. En estos casos se deben considerar otros factores de riesgo como edad, obesidad, historia familiar, comorbilidades, antes de tomar una decisión diagnóstica o terapéutica. (ADA, 2023, ALAD 2019).

III.4 Tratamiento no farmacológico.

La educación individualizada y participación activa del paciente, aunada a los cambios intensivos en el estilo de vida y adherencia a los programas de prevención y cuidados de la obesidad y alimentación; han demostrado ser los pilares del tratamiento y prevención de esta patología inclusive más eficaces que el tratamiento farmacológico. (IMSS, 2021).

Dentro de las medidas no farmacológicas se encuentran los cambios en estilo de vida, ofreciendo al paciente una educación continua, ordenada y sistematizada; se brinda un asesoramiento continuo e individualizado en la nutrición del paciente, que en general consiste en una reducción en la ingesta de grasas a <30% diario, restricción de hidratos de carbono entre un 55-60% y el consumir entre 20-30gr de fibra. La actividad física se realiza de forma gradual con una intensidad moderada y alcanzando como mínimo 150 minutos por semana. Los pacientes en sobrepeso y obesidad, se les recomienda una pérdida del 5-10% del peso corporal, (IMSS, 2021).

III.4 Tratamiento Farmacológico.

El tratamiento farmacológico consta de medicamentos que solos o combinados son auxiliares terapéuticos, los cuales pueden ser orales o inyectables y se clasifican según su mecanismo de acción como se indica a continuación. (ALAD, 2019).

a. Fármacos que inducen la liberación de insulina en páncreas.

- Inhibidores de la Dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Linagliptina, sitagliptina, alogliptina, vildagliptina. Inhiben la degradación del GLP-1 endógeno, aumentan la secreción de insulina y mejoran la función de la célula beta del páncreas y tiene un efecto inhibitorio en la secreción de glucagón a nivel del hígado. La reducción de HbA1c como monoterapia puede ser de hasta 0,94 % y puede haber una reducción adicional hasta 1,1 % cuando se usa en terapia combinada con insulina en tratamientos de hasta 28 semanas. En monoterapia se ha mostrado que reduce el promedio de peso en 3 kilogramos. (Fármacos Antidiabéticos En La Enfermedad Renal Crónica | Nefrología al Día, 2022).

- Sulfonilureas. Glibenclamida. La estimulación de la secreción de insulina por estos fármacos es independiente de la concentración de glucosa plasmática, y

por ello, aumenta el riesgo de hipoglucemia. Se pueden utilizar como terapia primaria en pacientes que no han cumplido metas terapéuticas con metformina y dieta, (FID, 2022). Se pueden utilizar en pacientes con reserva pancreática conservada y se ha demostrado en el estudio UKPDS a los 6 años de seguimiento que los pacientes sometidos a dieta, insulina o sulfonilureas, sólo el 9.28% y el 24% respectivamente mantenían una HbA1c < 7% así como el 44% de los pacientes que sólo se encontraban en monoterapia con sulfonilureas requirieron otro fármaco para llegar a la meta control. La ganancia de peso en el UKPDS a los 10 años de estudio fue de 1.7kg en 26 semanas de seguimiento y hasta 4 kg a dos años de seguimiento. (Turner et al, 1998).

- Secretagogos de acción rápida (Glinidas y Metiglinidas). La ganancia de peso con el uso de los secretagogos es por su efecto insulínico es decir un mecanismo de acción similar a la utilización de insulinas y análogos (efecto anabólico en tejido adiposo, reducción en la glucosuria, así como aumento en la ingesta de alimentos para prevenir hipoglucemias), (FID, 2021). En el estudio UKPDS se demostró que estos secretagogos puede llegar ocasionar frecuentemente cuadros de hipoglucemias, así como ganancia de peso hasta 4 kg a los dos años de seguimiento. Ofrecen control glucémico posprandial en pacientes que se encuentran utilizando metformina o insulina y que no logran las metas de control glucémico óptimo, (Turner et al, 1998).

- Análogos de GLP 1. Liraglutida. Esta incretina intestinal es una hormona (péptido de 32 aminoácidos) que se secreta en las células L en el enterocito del íleon y colon en el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta de alimentos, finalmente llegando a los receptores de GLP 1 en las células beta del páncreas para estimular la síntesis de insulina de acuerdo y en relación con las concentraciones de glucosa que se detecta en el plasma, ofreciendo menor riesgo de hipoglucemias. Otra de las acciones de los análogos de GLP es suprimir la secreción de glucagón

en el hígado y disminuye la producción de glucosa hepática (gluconeogénesis). Disminuye el vaciamiento gástrico e inhibe la secreción del ácido gástrico aumentando la sensación de saciedad, (Zúñiga-Guajardo et al., 2007). Se clasifican en análogos de GLP de vida media larga o semanal (Liraglutida y Dulaglutida), y de vida media corta o administración diaria (Exenatida). El riesgo de hipoglucemia es bajo, la reducción en los niveles de hemoglobina glucosilada A1c se encuentran dentro de 0.6-1.2% en promedio a lo largo de 1 año de su uso. Sus principales indicaciones son para el manejo de peso en el paciente con diabetes tipo 2 que no alcanzar las metas terapéuticas con otras terapias farmacológicas. Se han realizado estudios y se ha demostrado que el uso de análogos de GLP-1 asociado a metformina, durante periodos de 26 semanas de seguimiento han ofrecido una reducción en el peso de hasta 3 kilogramos y una reducción en la hemoglobina glucosilada hasta de 1%. (ADA, 2024).

b. Inhibidores de la absorción de glucosa en el intestino e incremento en la sensibilidad a la insulina endógena principalmente en el tejido muscular, aumentando la utilización y captación de glucosa; y reducción de la producción hepática de glucosa:

- Inhibidores de la alfa glucosidasas. Acarbosa, miglitol, voglibosa. (Bermejo et al., 2017). Retrasan la conversión de los disacáridos y oligosacáridos en monosacáridos inhibiendo las enzimas en el intestino delgado disminuyendo la glucosa posprandial. Sus principales indicaciones son para el control de pacientes con hiperglucemias posprandiales elevadas, sin embargo, en algunos estudios evaluando acarbosa vs placebo para riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 o enfermedades cardiovasculares en 8000 pacientes se demostró que no ofrece ningún factor protector de desarrollar diabetes tipo 2 y así también no ofrece ningún beneficio cardioprotector, nefroprotector, ni ofrece impacto en el peso. (Fármacos Antidiabéticos En La Enfermedad Renal Crónica | Nefrología al Día, 2022).

- Biguanidas. La metformina es un antidiabético oral del grupo de las biguanidas; es el medicamento más utilizado y establecido como tratamiento inicial para la diabetes tipo 2 debido a que ofrece aumento en la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos y disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad macrovascular. (Bermejo et al. 2017), inhibe la absorción y de glucosa a nivel intestinal e inhibe producción de glucosa en el hígado a través de activación de la proteína cinasa de adenosin monofosfato, además bloquea a la enzima glicerol fosfato deshidrogenasa e impide la utilización de glicerol en la gluconeogénesis y así suprime la formación de ácidos grasos y colesterol, (FID, 2022). El cotransportador glut 4 y los receptores de insulina tirosincinasa son estimulados por la metformina aumentando la sensibilidad a la glucosa y su utilización en tejido muscular. Disminuye 1-2% la hemoglobina glucosilada en un estudio a 6 meses de su uso con un promedio en la reducción en peso de 2kg al año de uso; y se ha relacionado que el tratamiento con este fármaco ha reducido hasta en un 40% el riesgo de complicaciones macrovasculares, reduciendo la mortalidad y riesgo cardiovascular. Es un fármaco que permite indicarlo en pacientes con tasas de filtrado glomerular por arriba de 30ml/min. Dentro de los principales efectos por su uso son náuseas, diarrea, vomito, (Liu et al., 2017).

c. Medicamentos que aumentan en la eliminación de glucosa a nivel renal disminuyendo la reabsorción:

-Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2 o Glifozinas). dapaglifozina, empaglifozina. La inhibición de este cotransportador a nivel de las células epiteliales del túbulo proximal de la nefrona, impide la absorción de glucosa produciendo glucosuria, es decir, diuresis osmótica contribuyendo así a la pérdida de peso de 3 kg en ensayos y metaanálisis de 2 años del estudio. Así también contribuye reduciendo los niveles de glucemia logrando la disminución de la hemoglobina glucosilada de 0.5% a 0.9% con periodos de 1 año de uso. Otros estudios han demostrado que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 ofrecen nefroprotección debido a la reducción de la presión sistólica a través

de la diuresis osmótica y contracción intravascular, así entonces, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 son una buena alternativa en los pacientes con diabetes e hipertensión arterial. Cabe recordar que la diabetes es la causa más importante de enfermedad renal crónica; y juntas son el factor de riesgo cardiovascular más importante de mortalidad para los pacientes. Las principales contraindicaciones son cursar con infecciones urinarias, además se han reportado casos de cetoacidosis, fascitis necrotizante aún sin tener claros los mecanismos en su etiopatogenia. Sus principales indicaciones son pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 y uso de metformina que no alcanzan las metas terapéuticas. (Fármacos Antidiabéticos En La Enfermedad Renal Crónica | Nefrología al Día, 2022).

d. Disminuye la resistencia a la insulina en músculo esquelético y en tejido adiposo:

- Glitazonas (Tiazolidinedionas). Rosiglitazona, pioglitazona. El aumento en la captación de glucosa por los tejidos periféricos ofrece efectos benéficos en el tejido adiposo y redistribuye la grasa corporal de sitios viscerales a subcutáneos. El efecto sensibilizador de la insulina esta mediado por la activación del receptor activado por proliferador de peroxisoma gama, un receptor nuclear presente en altas concentraciones en el adipocito, favoreciendo la redistribución de grasa. (IMSS, 2021).

e. Insulina.

- Es una hormona secretada por las células beta del páncreas. La principal función de la insulina es mantener el equilibrio glucémico (homeostasis glucémica), (CDC, 2022). Es una hormona anabólica, es decir, inhibe la producción de glucosa a nivel hepático, induce lipogénesis, estimula la utilización de glucosa, y cada vez que ingerimos una comida, la insulina induce la formación de triglicéridos en tejido adiposo suprime la liberación de ácidos grasos libres en los tejidos. En el tejido

muscular induce la captación de aminoácidos y la síntesis proteica; fomenta la captación de glucosa, estimula la glucólisis y glucogénesis, (Fármacos antidiabéticos en la Enfermedad Renal Crónica | Nefrología al día, 2022).

La insulina debe indicarse cuando no se han alcanzado las metas de control con las modificaciones en el estilo de vida y el uso de hipoglucemiantes orales; otra indicación es el control glucémico inicial cuando un paciente con diagnóstico de diabetes ya sea tipo 1 o tipo 2 se encuentre cursando una infección grave, acidosis, fiebre significativa, traumatismos, quemaduras, etc. (ALAD, 2019).

El riesgo de hipoglucemias es variable. Todas las insulinas basales son igual de eficaces, insulina NPH, insulina Detemir, insulina glargina, (Liu Y et al, 2017).

Cuando los tratamientos con insulina y metformina no logran controles glucémicos por debajo de 8% de Hb A1c, se puede escalar a una terapia triple farmacológica. (IMSS, 2021).

La terapia dual con metformina y liraglutida (Análogo del GLP-1) ha ofrecido resultados en los estudios LEAD (Liraglutide effect and action in diabetes) demostraron que en monoterapia reduce en forma dosis dependiente significativamente más que las sulfonilureas reportando HbA1c (-0.84% con 1.2mg y -1.14% con 1.8mg vs -0.51% con sulfonilureas), con menor riesgo de hipoglicemia (8% vs. 24%) y con efectos favorables sobre el peso -2,1 y -2,5Kg. vs aumento de 1,1Kg con sulfonilurea en periodos de 26 semanas. En la terapia de liraglutida y sulfonilurea, se reduce la HbA1c 1,1% vs placebo +0,2%, sin diferencias en el peso, (Zúñiga-Guajardo et al, 2011).

III.5 Metas de Control.

El manejo y tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico del paciente con diabetes es multidisciplinario. Uno de los principales objetivos para

evaluar la respuesta de un paciente ante una terapia farmacológica y ante los cambios en el estilo de vida, son los parámetros tanto clínicos como de laboratorio. Dentro de los parámetros de control que más se utilizan son el IMC y peso, la hemoglobina glucosilada A1c (<7%), la glucemia basal y preprandial (70-130mg/dl), glucemia posprandial (<140mg/dl), colesterol total (<200mg), LDL (<100mg/dl), HDL (> 40mg/dl para hombres y >50mg/dl para mujeres, triglicéridos (<150mg/dl), presión arterial (<130/80mmHg), perímetro de cintura (<90cms en hombres, <80cms en mujeres), consumo de tabaco, (ADA, 2023).

Las alteraciones de estos parámetros en la diabetes tipo 2 traen como consecuencia una serie de daños a nivel del endotelio de los vasos sanguíneos que producen a largo plazo complicaciones microvasculares y macrovasculares debido a un incremento en el estrés oxidativo, activación de la proteína c y glicación de los receptores como cardiopatía y enfermedad coronaria, aterosclerosis e hipertensión arterial, accidente cerebral vascular, enfermedades arterial periférica crónica, neuropatía, retinopatía con disminución de la agudeza visual, ceguera, nefropatía y daño renal, úlceras y pie diabético, de ahí la importancia de mantener el control glucémico y metabólico, tomando en cuenta las diversas alternativas de tratamiento, (IMSS, 2018).

IV. Hipótesis

Ho: El porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 en control glucémico tratados con metformina – insulina es igual o menor a 35% comparado con el porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina – liraglutida que es igual o menor a 42%.

Ha: El porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 en control glucémico tratados con metformina - insulina es mayor a 35% comparado con el porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina – liraglutida que es mayor a 42%.

Ho: El promedio de pérdida de peso en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina – liraglutida es igual o menor a 7 kg comparado con el promedio de pérdida de peso en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina – insulina el cual fue igual o menor a 4kg.

Ha: El promedio de pérdida de peso en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina – liraglutida es mayor a 7kg comparado con el promedio de pérdida de peso en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina – insulina que es mayor a 4kg.

V. Objetivos

V.1 Objetivo general

- Comparar el control glucémico y cambios en el peso corporal en el paciente con Diabetes Tipo 2 tratado con Metformina - Insulina vs Metformina – Liraglutida.

V.2 Objetivos específicos

- Determinar el control glucémico en el paciente con diabetes tipo 2 con el uso de metformina - insulina.
- Determinar el control glucémico en el paciente con diabetes tipo 2 con el uso de metformina - liraglutida.
- Determinar el promedio en la disminución de peso corporal en el paciente con diabetes tipo 2 con el uso de metformina - insulina.
- Determinar el promedio en la disminución de peso corporal en el paciente con diabetes tipo 2 con el uso de metformina - liraglutida.

VI. Material y métodos

VI.1 Tipo de investigación

Estudio observacional, analítico, de cohorte.

VI.2 Población

Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2, de las Unidades de Medicina Familiar 9, 13 y 16, OOAD Querétaro.

Grupo 1: pacientes con diagnóstico de Diabetes tipo 2 tratados con metformina e Insulina.

Grupo 2: pacientes con diagnóstico de Diabetes tipo 2 tratados con metformina y liraglutida.

VI.3 Muestra y tipo de muestreo

Se calculó el tamaño de la muestra con base a la fórmula para dos proporciones:

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 (p_1q_1 + p_0q_0)}{(p_1 - p_0)^2}$$

Dónde:

$$Z\alpha = 1.64$$

$$Z\beta = 0.842$$

$$p_0 = 0.56$$

$$q_0 = 1 - 0.56 = 0.44$$

$$p_1 = 0.35$$

$$q_1 = 1 - 0.35 = 0.65$$

$$n = \frac{(1.64 + 0.842) \sqrt{[(0.35)(0.65)] + [(0.42)(0.58)]}}{(0.35 - 0.42)^2}$$

$$n = \frac{(6.1603) (0.055419)}{0.0049}$$

$$n = 0.34139$$

$$n = 70$$

70 participantes por grupo.

Tipo de muestreo, no probabilístico por conveniencia.

VI.3.1 Criterios de selección

El estudio incluyó hombres y mujeres entre 18 años a 75 años de edad, con diagnóstico de diabetes tipo 2 de no más de 15 años de evolución, quienes recibieron tratamiento continuo con esquema dual a base de metformina y liraglutida, y metformina e insulina por un mínimo de seis meses, y que contaran con laboratorios antes de iniciar alguna de las terapias duales antes mencionadas y 6 meses después. Se excluyeron pacientes con alguna complicación aguda. Se eliminaron participantes con expedientes incompletos.

VI.3.2 Variables estudiadas.

Se incluyeron las siguientes variables sociodemográficas: edad, sexo, estado civil, escolaridad y ocupación. En las variables clínicas se consideró tiempo de

evolución del padecimiento, peso, circunferencia de cintura, presión arterial sistólica y diastólica, además del peso e índice de masa corporal. Las variables bioquímicas que se analizaron fueron: glucosa central en ayuno, hemoglobina glicada, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, ácido úrico y creatinina.

VI.4 Técnicas e instrumentos.

Para la presente investigación se utilizó una hoja de recolección de datos creada para tal fin, no se aplicó ningún instrumento validado.

VI.5 Procedimientos.

Posterior a la autorización por el comité local de ética e investigación, se solicitó permiso a las autoridades correspondientes de las Unidades de Medicina Familiar No 9, 13 y 16 OOAD, Querétaro. Posteriormente se acudió al servicio de ARIMAC donde solicito la base de datos de los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 que estuvieran tratados con Metformina e insulina y Metformina y Liraglutide, datos que se corroboraron en el servicio de farmacia para garantizar que los medicamentos antes mencionados se hayan surtido, en un segundo momentos se procedió a la revisión de expedientes para corroborar el cumplimiento de los criterios de selección, las datos que integran las variables sociodemográficas, clínicas y bioquímicas, se registraron e en la hoja de recolección, para la posterior creación de la base de datos y análisis correspondiente.

VI.6 Análisis estadístico.

Para las variables cuantitativas se determinaron medianas y rangos intercuantilares; para las variables cualitativas se estimaron frecuencias y porcentajes. Para establecer diferencias se aplicó estadística inferencial por medio de Chi cuadrada para las variables cualitativas y U Mann – Whitney y T de Wilcoxon, para las variables cuantitativas.

VI.7 Consideraciones éticas

En el presente estudio se contempló la reglamentación de ética vigente al someterse a un comité de investigación local en salud, ante el cual se presentó para su evaluación y aceptación.

Dentro de la Declaración de Helsinki 2013 se respeta el artículo 11 “En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. Así como el artículo 23 que refiere “deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.”

Además, se aplicó la reglamentación de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Según lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su Artículo 17, el presente estudio se considera Investigación sin riesgo para los pacientes, no amerito carta de consentimiento informado ya que se trabajó con los datos contenidos en el expediente clínico.

Esta investigación respetó y se rigió bajo los principios bioéticos para la investigación:

Principio de Beneficencia: Los pacientes con diabetes tipo 2 del IMSS pudieron contar con una alternativa para el control de glucosa.

Principio de Maleficencia: En esta investigación sólo se realizó una comparación de los pacientes que se encontraban ya con el uso de la terapia dual farmacológica, por lo que no se hizo ningún tipo de intervención.

Principio de Autonomía: Se respetó la autonomía de los pacientes en participar en la investigación.

Principio de Justicia: Todos los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 que no tuvieron adecuado control con terapias ya establecidas, pueden recibir esta alternativa terapéutica.

Para garantizar confidencialidad no se manejaron los nombres de los pacientes, solo se asignó un folio para identificar al paciente. Los datos son de uso exclusivo por los investigadores, la base de datos se mantendrá bajo resguardo durante 5 años como mínimo, por los investigadores.

VII. Resultados

El estudio incluyó a 194 participantes, divididos en dos grupos, el grupo 1 se integró por 110 participantes tratados con metformina e insulina y el grupo 2 con 84 participantes tratados con metformina y liraglutida.

En el grupo 1, la mediana de edad fue de 58 años (RIQ 47- 68), el sexo femenino estuvo presente en un 65.5% (73), el 77.3%(85) refirió ser casado, la escolaridad media superior predominó en un 31.8%(35), seguido de secundaria en un 30.9% (34), el 32.7% (36) laboraba en el sector público y el 31.8% (35) se dedicaba a labores del hogar. En comparación con el grupo 2 donde la mediana de edad fue de 53 años (RIQ 43 – 63), predominó el sexo femenino en un 72.6% (61), el estado civil casado en un 79.8% (67), escolaridad media superior en un 40.5% (34), seguido de secundaria en un 21.4% (18) y el 38.1% (32) se dedicaban al hogar. Con diferencia estadísticamente significativa solo en escolaridad y ocupación, p valor < 0.05. Cuadro VII.1

Se observó que el 63.6% (70) de los participantes del grupo 1 y 70.2% (59) para el grupo 2 se encontraban bajo seguimiento nutricional. El 67.3% (74) para el grupo 1 realizaba ejercicio, mientras que en el grupo 2 el 66.75% (56) realizaba ejercicio regularmente, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre grupos, p valor > 0.05. Cuadro VII.1

En relación a las variables clínicas. En el grupo 1, los participantes tuvieron las siguientes medianas al inicio del tratamiento: 72 kg (RIQ 66-85) de peso corporal, 29.93 Kg/m² (RIQ 26.1 -32.5) en el IMC, presión arterial sistólica de 120 mmHg (RIQ 115-130) y 80 mmHg (RIQ 74-84); y a los 6 meses del tratamiento: 70 kg (RIQ 62- 82.2) de peso corporal, 28.8 Kg/m² (RIQ 24.9 -31.7) en el IMC, presión arterial sistólica de 120 mmHg (RIQ 114-122) y 78 mmHg (RIQ 70-80); con diferencia estadísticamente significativa en todas las variables, p valor < 0.05. En el grupo 2, los participantes tuvieron las siguientes medianas al inicio del tratamiento:

90 kg (RIQ 82-104) de peso corporal, 35.6 Kg/m² (RIQ 31.3 -39.9) en el IMC, presión arterial sistólica de 119 mmHg (RIQ 115-126) y 78 mmHg (RIQ 70-80); y a los 6 meses del tratamiento: 84.5 kg (RIQ 77.2-97.7) de peso corporal, 33.3Kg/m² (RIQ 29.7-37.5) en el IMC, presión arterial sistólica de 120 mmHg (RIQ 116-122) y 76 mmHg (RIQ 70-80); con diferencia estadísticamente significativa solo en peso e IMC, p valor < 0.05. Cuadro VII.2

En relación a las variables bioquímicas. En el grupo 1 se estimaron las siguientes medianas al inicio del tratamiento: glucosa 179 mg/dl (RIQ 142-236), HbA1c 9.32% (RIQ 7.9-10.9), colesterol total 200 mg/dl (RIQ 168-226), colesterol HDL 44 mg/dl (RIQ 35-52), colesterol LDL 110mg/dl (RIQ 86-132), triglicéridos 183 mg/dl (RIQ 141-248), creatinina 0.7 mg/dl (RIQ 0.6- 0.8), ácido úrico 5 mg/dl (RIQ 4.2-6). Comparado con las siguientes medianas a los 6 meses después del tratamiento: glucosa 126mg/dl (RIQ 101-151), hemoglobina glicada 7.85% (RIQ 7.82 -10.6), colesterol total 180 mg/dl (RIQ 152-202), colesterol HDL 42 mg/dl (RIQ 36-50), colesterol LDL 110 mg/dl (RIQ 79-119), triglicéridos 156 mg/dl (RIQ 128-215), creatinina 0.7 mg/dl (RIQ 0.6-0.7), ácido úrico 5 mg/dl (RIQ 4.2-5.9); con diferencia estadísticamente significativa en los niveles de glucosa, Hb1Ac, colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, p valor < 0.05. Cuadro VII.3

Para el grupo 2 se estimaron las siguientes medianas al inicio del tratamiento: glucosa 180 mg/dl (RIQ 138-229), Hb1Ac 9.7% (RIQ 7.8-10.6), colesterol total 201 mg/dl (RIQ 170-229), colesterol HDL 39 mg/dl (RIQ 36-52), colesterol LDL 119 mg/dl (RIQ 102-132), triglicéridos 183 mg/dl (RIQ 140-255), creatinina 0.7 mg/dl (RIQ 0.6-0.9), ácido úrico 5.8 mg/dl (RIQ 5-6.1). Comparado con las siguientes medianas a los 6 meses después del tratamiento: glucosa 130 mg/dl (RIQ 106-152), Hb1Ac 7.35% (RIQ 6.5-8.35), colesterol total 189 mg/dl (RIQ 159-206), colesterol HDL 40 mg/dl (RIQ 34-46), colesterol LDL 106 mg/dl (RIQ 90-118), triglicéridos 157 mg/dl (RIQ 132-189), creatinina 0.8 mg/dl (RIQ 0.6-1.0), ácido úrico 5.6 mg/dl (RIQ 5-6.1); con diferencia estadísticamente significativa en

prácticamente todos los parámetros, p valor < 0.05 , a excepción del colesterol HDL. Cuadro VII.3

Para las variables clínicas, la diferencia de medianas establecidas según los valores antes y 6 meses después del tratamiento, para el grupo 1 fueron: de 3 kg (RIQ 0.5-5) para el peso corporal, para el IMC 1.12 kg/m² (RIQ 0.22-1.97), para la cifra de presión arterial sistólica 3 mmHg (RIQ 0 a 10) y para presión arterial diastólica de 2 mmHg (RIQ 0 a 10); mientras que para el grupo 2 se reportó con una diferencia de medianas en el peso corporal de 5 kg (RIQ 2-7), en el IMC de 1.89 Kg/m² (RIQ 0.88-2.6), en presión arterial sistólica 0 mmHg (RIQ 0 - 6); y para presión arterial diastólica de 0 mmHg (RIQ 0 a 4), con diferencia estadísticamente significativa en peso corporal, IMC y presión arterial diastólica, p valor < 0.05 . Cuadro VII.4

Para las variables bioquímicas, la diferencia de medianas establecidas según los valores antes y 6 meses después del tratamiento, para el grupo 1 fueron: 42 mg/dl (RIQ 16.7-96.2) para glucosa, Hb1Ac 1.0% (RIQ 0.3-2.17), 15 mg/dl (RIQ 8.5-40.2) para colesterol total, 8 mg/dl (RIQ 2-20) para colesterol DLD y HDL 0 mg/dl (RIQ -2 a 3), triglicéridos 16.5mg/dl (RIQ 10-58), creatinina 0 mg/dl (RIQ -0.1 a 0.1), ácido úrico 0 mg/dl (RIQ -0.2 a 0.2); mientras que para el grupo 2 la diferencia de medianas en glucosa fue de 38 mg/dl (RIQ 14-85), Hb1Ac de 1.39% (RIQ 0.7-2.6), en colesterol total 14 mg/dl (RIQ 2-31), colesterol LDL 10.5 mg/dl (RIQ 4-21.5), colesterol HDL 0 mg/dl (RIQ 2-2), triglicéridos 19 mg/dl (RIQ 5-59), creatinina 0 mg/dl (RIQ 0-0.1), ácido úrico 0.1 mg/dl (RIQ -0.1 a 0.3). Sin diferencia estadísticamente significativa, p valor > 0.05 . Cuadro VII.5

Cuadro VII.1 Variables Sociodemográficas y esquema de tratamiento.

n =194

	Metformina – Insulina n = 110		Metformina – Liraglutide n = 84		p*
Edad	<i>m_e</i> 58.8	RIQ 47-68	<i>m_e</i> 53.3	RIQ 43-63	0.200
	f	%	f	%	p**
Sexo					
Femenino	73	66.4	61	72.6	0.350
Masculino	37	33.6	23	27.4	
Estado civil					
Soltero	11	10.0	21	13.1	0.342
Casado	85	77.3	67	79.8	
Divorciado	5	4.5	4	4.8	
Unión libre	4	3.6	2	2.4	
Viudo	5	4.5	0	0	
Escolaridad					
Primaria	28	25.5	12	14.3	0.026
Secundaria	34	30.9	18	21.4	
Medio Superior	35	31.8	34	40.5	
Licenciatura	11	10.0	19	22.6	
Posgrado	1	0.9	0	0	
Analfabeta	1	0.9	1	1.2	
Ocupación					
Profesionista	0	0	3	3.6	0.036
Ama de casa	35	31.8	32	38.1	
Empleado sector privado	23	20.9	7	8.3	
Empleado sector público	36	32.7	23	27.4	
Oficio o comerciante	9	8.2	4	16.7	
Pensionado o Jubilado	6	5.5	5	6.0	
Nutrición					
Si	70	63.6	59	70.2	0.334
No	40	36.4	25	29.8	
Ejercicio					
Si	74	67.3	56	66.7	0.929
No	36	32.7	28	33.3	

Fuente: Pacientes con diagnóstico de DT2 en Tratamiento Dual con Metformina más Insulina o Liraglutide, de las UMF 16, 13 y 09, IMSS, Querétaro. * U Mann – Whitney, ** Chi cuadrada.

Cuadro VII.2 Variables clínicas al inicio y 6 meses después del tratamiento.

n =194

Esquema de Tratamiento

	Metformina - Insulina n=110					Metformina – Liraglutide n=84				
	Al inicio		A los 6 meses			Al inicio		A los 6 meses		
	m_e	RIQ	m_e	RIQ	p*	m_e	RIQ	m_e	RIQ	P*
Peso (kg)	72	66-85	70	62-82.2	0.001	90	82-104	84.5	77.2-97.7	0.001
IMC (Kg/m2)	29.93	26.1-32.5	28.8	24.9-31.7	0.001	35.6	31.3-39.9	33.3	29.7-37.5	0.001
PA Sistólica	120	115-130	120	114-122	0.002	119	115-126	120	116-122	0.273
PA Diastólica	80	74-84	78	70-80	0.001	78	70-80	76	70-80	0.406

Fuente: Pacientes con diagnóstico de DT2 en tratamiento dual con metformina más Insulina o Liraglutide más Metformina, de las UMF 16, 13 y 09, IMSS, Querétaro, * T de Wilcoxon.

Cuadro VII.3 Variables bioquímicas al inicio y 6 meses después del tratamiento.

n =194

Esquema de Tratamiento										
	Metformina - Insulina					Metformina - Liraglutide				
	n = 110					n = 84				
	Al inicio		A los 6 meses		p	Al inicio		A los 6 meses		p*
	<i>m_e</i>	RIQ	<i>m_e</i>	RIQ		<i>m_e</i>	RIQ	<i>m_e</i>	RIQ	
Glucosa(mg/dl)	179	142 – 236	126	101-151	0.001	180	138-229	130	106-152	0.001
Hb1Ac(%)	9.32	7.9-10.9	7.85	7.82-10.6	0.001	9.7	7.8-10.6	7.35	6.5-8.35	0.001
Colesterol total(mg/dl)	200	168-226	180	152-202	0.001	201	170-229	189	159-206	0.001
Colesterol LDL (mg/dl)	110	86-132	110	79-119	0.001	119	102-132	106	90-118	0.001
Colesterol HDL (mg/dl)	44	35-52	42	36-50	0.878	39	36-52	40	34-46	0.323
Triglicéridos (mg/dl)	183	141-238	156	128-215	0.001	183	140-255	157	132-189	0.001
Creatinina (mg/dl)	0.7	0.6-0.8	0.7	0.6-0.7	0.697	0.7	0.6-0.9	0.8	0.6-1.0	0.007
Ácido úrico(mg/dl)	5	4.2-6.0	5	4.2-5.9	0.660	5.8	5.0-6.5	5.6	5-6.1	0.001

Fuente: Pacientes con diagnóstico de DT2 en tratamiento dual con Metformina más Insulina o Liraglutide, de las UMF 16, 13 y 09, IMSS, Querétaro. * T de Wilcoxon.

Cuadro VII.4 Diferencia de medianas en las variables clínicas, según esquema de tratamiento.

n = 194

	Esquema de Tratamiento				
	Metformina - Insulina		Metformina - Liraglutide		p*
	n = 110		n = 84		
	<i>m_e</i>	RIQ	<i>m_e</i>	RIQ	
Peso (kg)	3	0.5-5	5	2-7	
IMC (Kg/m²)	1.12	0.22-1.97	1.89	31.3-39.9	0.001
PA	3	0-10	0	0-6	0.019
Sistólica(mmHg)					
PA	2	0-10	0	0-4	0.208
Diastólica(mmHg)					

Fuente: Pacientes con diagnóstico de DT2 en Tratamiento Dual con metformina más Insulina o Liraglutide, de las UMF 16, 13 y 09, IMSS, Querétaro. * U Mann- Whitney.

Cuadro VII.5 Diferencia de medianas en las variables bioquímicas, según esquema de tratamiento.

n =194

		Esquema de Tratamiento				p
		Metformina - Insulina		Metformina - Liraglutide		
		n = 110		n = 84		
		m_e	RIQ	m_e	RIQ	
Glucosa (mg/dl)		42	16.7-96.2	38	14-85	0.469
Hb1Ac(%)		1.0	0.3-2.17	1.39	0.7-2.6	0.493
Colesterol total(mg/dl)		15	8.5-40.2	14	2-31	0.916
Colesterol LDL (mg/dl)	LDL	8	2-20.5	10.5	4.0-21.5	0.214
Colesterol HDL (mg/dl)	HDL	0	3.0-2.0	0	2.0-2.0	0.596
Triglicéridos (mg/dl)		16.5	10.0-58.0	19	5.0-59.0	0.885
Creatinina (mg/dl)		0	0.1-0.1	0	0.1-0	0.629
Ácido úrico(mg/dl)		0	0.2-0.2	0.1	0.1-0.3	0.135

Fuente: Pacientes con diagnóstico de DT2 en Tratamiento Dual con metformina más Insulina o Liraglutide, de las UMF 16, 13 y 09, IMSS, Querétaro. * U Mann- Whitney.

VIII. Discusión

En un estudio realizado por la FID en el 2022, en pacientes tratados con metformina e insulina durante 6 meses continuos, reportó una disminución promedio de hemoglobina glucosilada de 1-2% y 2kg en la reducción de peso, e IMC de 1.12 kg/m², además se observaron reducciones en los perfiles lipídicos del colesterol total, LDL, y triglicéridos (Pu et al., 2020), dato que corresponde a lo encontrado en la presente investigación donde la mediana en la disminución de triglicéridos 16.5 mg/dl, y 15mg/dl en el colesterol total, 8 mg/dl para Colesterol LDL; respecto al peso coincide con la literatura reportada con reducción en el peso con mediana de 3 kg (RIQ 0.5-5) e IMC 1.12 kg/m² resultados estadísticamente significativos después de 6 meses de tratamiento ($p < 0.001$); sin embargo, cabe mencionar que a pesar de la disminución los pacientes no lograron alcanzar metas de control glucémico y normo peso, de ahí la importancia de dar un seguimiento por un tiempo más prolongado.

Además, en el estudio realizado (Liakos et al., 2018), (Zhao et al., 2019) sobre los efectos cardiovasculares con el uso de la terapia dual con liraglutida y metformina se observó una reducción en el promedio de las cifras tensionales de hasta 9mmHg en la presión arterial sistólica y 5mmHg en la presión arterial diastólica, y un mejoramiento en el metabolismo lipídico (Larysa Zhuravlyova et al., 2021), obteniendo una reducción en los niveles de colesterol total de hasta 10% y 5 % para los niveles de triglicéridos sin obtener cambios los valores de creatinina; cifras que se comparten y coinciden con esta investigación realizada en donde se encontró una reducción de 3mmHg para la tensión arterial sistólica y 2 mmHg para la presión arterial diastólica, así como una reducción y una mediana 15mg/dl en colesterol total, 8mg/dl en el colesterol LDL, 16.5 mg/dl en los niveles de triglicéridos y sin encontrarse cambios los niveles de colesterol HDL, creatinina y ácido úrico.

La terapia farmacológica dual con metformina y análogos del (GLP-1) dosis con 1.8 mg de liraglutida disminuyó 1.5 % de la hemoglobina glicada, con una

HbA1c basal de 8.5 %, y ha resultado una pérdida de 3 kg de peso en un periodo durante 6 meses, (ADA 2024), (Garvey et al., 2020). Otros estudios importantes como lo es LEAD-2 (Liraglutide effect and action in diabetes), (Komatsu et al., 2021), han demostrado que esta terapia dual ha disminuido los promedios de hemoglobina glicada en 1.1 % y hasta 2.2 % durante periodos de 6 meses de tratamiento y seguimiento, así como la reducción en peso de 3 a 5 kg, y durante 1 año de tratamiento o 52 semanas podrían alcanzar una reducción de 2.2 % a 3.4 % en la hemoglobina glicada, y una reducción de 7- 12 kg respectivamente, (LEAD-2, 2019), (Wadden et al., 2020). En la investigación realizada se observó en el uso de la terapia dual liraglutida y metformina una reducción estadísticamente sin significancia ($p = 0.493$) en la hemoglobina glucosilada 1.39 % (RIQ 0.7-2.6), y una reducción en el peso con una mediana estadísticamente significativa ($p = 0.001$) de 5 kg (RIQ 2-7) y una reducción de 1.89 kg/m² en el índice de masa corporal. Además, se han encontrado efectos deseables sobre otros factores de riesgo cardiovascular (Liu et al., 2023): disminución de la tensión arterial sistólica de 7.9 mm Hg y 22 mg/dl de reducción de los triglicéridos, con un bajo potencial de efectos adversos como hipoglucemia y efectos gastrointestinales, (Helmstädter et al., 2020), sin embargo, a pesar de esta disminución; no hubo un cambio en la categoría del estado nutricional por lo que se mantuvo y predominó la obesidad en esta población; además en este estudio no se observó cambios estadísticamente significativos en las cifras de la presión arterial, lo que contrasta con las investigaciones previas (Huang et al., 2021), sin embargo, si se encontró reducción en los niveles de colesterol total con 14mg/dl, una reducción en los niveles de colesterol LDL de 10.5mg/dl y de 19 mg/dl en los triglicéridos; no hubo cambios en los niveles de colesterol HDL, ni se observaron cambios en los niveles de creatinina ni ácido úrico, (LEAD-2, 2019), (ADA 2024).

Dentro de las fortalezas del estudio se puede considerar que se evaluaron las Unidades de Medicina Familiar con mayor población en la OOAD Querétaro (9, 13 y 16), lo que permitió observar el comportamiento de los pacientes con DT2

tratados con dos diferentes esquemas farmacológicos, metformina con insulina y metformina con liraglutida, encontrando que ambas terapias disminuyen de forma significativa las cifras de glucosa, hemoglobina glicada y peso corporal. Además de observar el comportamiento de otros indicadores de control metabólico como son la creatinina sérica, la respuesta en los niveles de colesterol total, colesterol HDL, LDL, triglicéridos, ácido úrico, presión arterial sistólica y diastólica.

Una de las áreas de oportunidad en el estudio, podría considerarse dar seguimiento y observar el comportamiento de las variables clínicas y bioquímicas por lo menos a un año con tratamiento continuo y observar si después de este tiempo existe diferencia estadísticamente significativa entre las diferentes terapias.

IX. Conclusiones

En relación al control glucémico, existe una diferencia estadísticamente significativa después de 6 meses de tratamiento con ambas terapias; sin embargo, no existió diferencia al comparar las medianas, por lo que se acepta la hipótesis nula.

En relación al control de peso, existe una diferencia estadísticamente significativa después de 6 meses de tratamiento con ambas terapias; de igual forma al comparar las medianas al final del seguimiento, por lo que se rechaza la hipótesis nula.

X. Propuestas

Tomando en consideración los resultados obtenidos y el perfil del Médico Familiar que incluye actividades asistenciales, docentes, administrativas, y de investigación se propone lo siguiente:

Iniciando con el campo asistencial se propone:

Continuar atendiendo de forma integral y con estrecho seguimiento a los pacientes con diagnóstico de DT2, para realizar un control más óptimo de su patología y reforzar esta área de oportunidad con la utilización de estas nuevas terapias farmacológicas para el mejoramiento de la calidad de la atención médica que ejercemos durante la práctica médica y así evitar las complicaciones macrovasculares y microvasculares que limita la calidad de vida del paciente y contribuyen a un alto gasto y costo sanitario para el país. De acuerdo a los resultados obtenidos en la presente investigación ambas terapias evaluadas son benéficas para el control glucémico, sin embargo, la terapia con metformina-liraglutida se debe considerar en los pacientes con obesidad y alto riesgo cardiovascular.

En relación al ámbito docente se propone lo siguiente:

Difundir en las sesiones generales dirigidas al personal médico los resultados de la presente investigación, y promover el uso de las diferentes terapias y esquemas disponibles con medicamentos antidiabéticos y la efectividad sobre el control glucémico y metabólico, con el fin de afrontar esta patología con mayor eficiencia; y reducir en un segundo momento la incidencia de complicaciones agudas y crónicas en DT2. Además de implementar estrategias educativas en

consulta (trípticos, esquemas videos, audios), que sean de interés para el paciente para que comprenda el mecanismo de acción de los fármacos que utiliza y la importancia de mantenerse en control metabólico.

En el ámbito administrativo se propone:

Abastecimiento eficiente, suficiente para aumentar la accesibilidad de estas terapias farmacológicas, disminuir los procesos administrativos como la autorización de segundo nivel de atención en el abasto de medicamentos en las unidades de medicina familiar optimizando la cadena de suministro, lo que llevaría a garantizar el acceso a estos fármacos sin tener que cambiar o suplirlos, lo que podría ayudar a los pacientes con diabetes tipo 2 a obtener un mejoramiento clínico más óptimo con una calidad de vida más placentera y digna.

Por último, en el campo de la investigación se propone lo siguiente:

Continuar con esta línea de investigación, y valorar el impacto sobre el control glucémico y metabólico de las terapias duales por un tiempo mayor a 6 meses, además de tomar en cuenta el control estricto nutricional y el plan de ejercicio.

X. Bibliografía.

American Diabetes Association. (2024). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42 (Supplement 1), S13–S28.

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Encuestas. Ensanut 2023.

Fármacos antidiabéticos en la Enfermedad Renal Crónica | Nefrología al día. (2022). Nefrologiaaldia.org.

Federación Internacional de Diabetes 2024.

Garvey, W. T., Birkenfeld, A. L., Dicker, D., Mingrone, G., Pedersen, S. D., Satyrganova, A., Skovgaard, D., Sugimoto, D., Jensen, C., & Mosenzon, O. (2020). Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 43(5), 1085–1093.

Gebrie, D., Manyazewal, T., Ejigu, D. A., & Makonnen, E. (2021). Metformin-Insulin versus Metformin-Sulfonylurea Combination Therapies in Type 2 Diabetes: A Comparative Study of Glycemic Control and Risk of Cardiovascular Diseases in Addis Ababa, Ethiopia. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Volume 14, 3345–3359. <https://doi.org/10.2147/dmso.s312997>

Harris, S., Abrahamson, M. J., Ceriello, A., Charpentier, G., Evans, M., Lehmann, R., Liebl, A., Linjawi, S., Holt, R. I. G., Hosszúfalusi, N., Rutten, G., & Vilsbøll, T. (2020). Clinical Considerations When Initiating and Titrating Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) in People with Type 2 Diabetes. *Drugs*, 80(2), 147–165. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01245-3>

- Herman, R., Kravos, N. A., Jensterle, M., Janež, A., & Dolžan, V. (2022). Metformin and Insulin Resistance: A Review of the Underlying Mechanisms behind Changes in GLUT4-Mediated Glucose Transport. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1264. <https://doi.org/10.3390/ijms23031264>.
- Hirotsu Nakaguchi, Kondo, Y., Mayu Kyohara, Konishi, H., Koji Oiwa, & Yasuo Terauchi. (2020). Effects of liraglutide and empagliflozin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled study. *Journal of Diabetes Investigation*, 11(6), 1542–1550. <https://doi.org/10.1111/jdi.13270>
- Huang, W.-C., Chen, Y.-C., Wu, C.-H., & Ko, Y. (2021). Cardiovascular outcomes and healthcare costs of liraglutide versus basal insulin for type 2 diabetes patients at high cardiovascular risk. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80753-9>
- IMSS. (2018). *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC Diagnóstico y Tratamiento Farmacológico de la DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN Evidencias y Recomendaciones Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: gpc-IMSS-718-18*.
- Informe Mundial de la Diabetes. Organización Mundial de la Salud (OMS,2022).
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI 2021.
- Jiménez, P. G., Martín-Carmona, J., & Hernández, E. L. (2020). Diabetes mellitus. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(16), 883–890.
- Kaku, K., Araki, E., Tanizawa, Y., Ross Agner, B., Nishida, T., Ranthe, M., & Inagaki, N. (2019). Superior efficacy with a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with insulin degludec and liraglutide in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes in a phase 3, open-label,

- randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(12), 2674–2683.
<https://doi.org/10.1111/dom.13856>
- Kamenova, P. (2020). Therapeutic potential of metformin in normal glucose tolerant persons with metabolic syndrome. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 34(1), 30–37. <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1711184>
- Kaneto, H., Kimura, T., Obata, A., Shimoda, M., & Kaku, K. (2021). Multifaceted Mechanisms of Action of Metformin Which Have Been Unraveled One after Another in the Long History. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2596. <https://doi.org/10.3390/ijms22052596>
- Keskin, L., & Yaprak, B. (2022). Comparison of the effect of liraglutide and metformin therapy on the disease regulation and weight loss in obese patients with Type 2 diabetes mellitus. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(18), 6813–6820. https://doi.org/10.26355/eurrev_202209_29783
- Komatsu, M., Hirotaka Watada, Kaneko, S., Agner, R., Nishida, T., & Kaku, K. (2021). Efficacy and safety of the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide by baseline glycated hemoglobin, body mass index and age in Japanese individuals with type 2 diabetes: A subgroup analysis of two phase III trials. *Journal of Diabetes Investigation*, 12(9), 1610–1618.
<https://doi.org/10.1111/jdi.13525>
- Larysa Zhuravlyova, Tetyana Rogachova, Nelya Sokolnikova, & Maryna Filonenko. (2021). THE INFLUENCE OF LIRAGLUTIDE ON THE LEVEL OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AGAINST THE BACKGROUND OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *Journal of Hypertension*, 39(Supplement:1), e207–e207.
<https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746772.11336.ec>

- Liakos, A., Lambadiari, V., Bargiota, A., Kitsios, K., Avramidis, I., Kotsa, K., Gerou, S., Boura, P., Tentolouris, N., Dimitriadis, G., & Tsapas, A. (2018). Effect of liraglutide on ambulatory blood pressure in patients with hypertension and type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(3), 517–524. <https://doi.org/10.1111/dom.13541>
- Liu, J., Aylor, K. W., & Liu, Z. (2023). Liraglutide and Exercise Synergistically Attenuate Vascular Inflammation and Enhance Metabolic Insulin Action in Early Diet-Induced Obesity. *Diabetes*, 72(7), 918–931. <https://doi.org/10.2337/db22-0745>
- Liu, H., Zhan, Y., Luo, G., Zou, L., Li, Y., & Lu, H. (2020). Liraglutide and Insulin Have Contrary Effects on Adipogenesis of Human Adipose-Derived Stem Cells via Wnt Pathway. *Volume* 13, 3075–3087. <https://doi.org/10.2147/dmso.s253097>
- Lv, Q., Shen, J., Miao, L., Ye, B., Schepers, C., Plat, A., & Shi, Y. (2020). Early Combination Therapy with Linagliptin and Metformin in People with Type 2 Diabetes Improves Glycemic Control to $HbA1c \leq 6.5\%$ without Increasing Hypoglycemia: Pooled Analysis of Two Randomized Clinical Trials. *Diabetes Therapy*, 11(6), 1317–1330. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00819-9>
- Mellado-Orellana, R., Salinas-Lezama, E., Sánchez-Herrera, D., Guajardo-Lozano, J., Díaz-Greene, E. J., Rodríguez-Weber, F. L., Mellado-Orellana, R., Salinas-Lezama, E., Sánchez-Herrera, D., Guajardo-Lozano, J., Díaz-Greene, E. J., & Rodríguez-Weber, F. L. (2019). Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad. *Medicina Interna de México*, 35(4), 525–536.
- Mertes, B., Gödde, S., Piorkowski, M., Kramer, G., Müller, U. A., & Kuniss, N. (2020). Successful Treatment with Bedtime Basal Insulin Added to Metformin without

Weight Gain or Hypoglycaemia over Three Years. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 1153. <https://doi.org/10.3390/jcm9041153>

Mirabelli, M., Chiefari, E., Tocci, V., Caroleo, P., Giuliano, S., Greco, E. A., Luque, R. M., Puccio, L., Foti, D., Aversa, A., & Brunetti, A. (2021). Clinical Effectiveness and Safety of Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide as Add-On to Metformin or Metformin Plus Insulin Secretagogues in Obesity and Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Medicine*, 10(5), 985–985. <https://doi.org/10.3390/jcm10050985>

Moelands, S. V., Lucassen, P. L., Akkermans, R. P., De Grauw, W. J., & Van de Laar, F. A. (2018). Alpha-glucosidase inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Mohajan, D., & Mohajan, H. K. (2023). Metformin: An Oral Anti-Hyperglycaemic Agent for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Journal of Innovations in Medical Research*, 2(11), 1–8. <https://www.paradigmpress.org/jimr/article/view/857/735>

Monoterapia con insulina versus combinaciones de insulina con hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. (n.d.). [Www.cochrane.org](https://www.cochrane.org). https://www.cochrane.org/es/CD003418/ENDOC_monoterapia-con-insulina-versus-combinaciones-de-insulina-con-hipoglucemiantes-orales-en-pacientes.

Moreno-Cabañas A, Morales-Palomo F, Alvarez-Jimenez L, Ortega JF, Mora-Rodriguez R. Effects of chronic metformin treatment on training adaptations in men and women with hyperglycemia: A prospective study. *Obesity*. 2022 May 17;30(6):1219–30

NOM-015-ssa2-2010 para la prevención tratamiento y control de la diabetes mellitus.

Organización Panamericana para la Salud. Asociación Latinoamericana de Diabetes. ALAD 2019.

Ott, C., Jung, S., Korn, M., Kannenkeril, D., Bosch, A., Kolwelter, J., Striepe, K., Bramlage, P., Schiffer, M., & Schmieder, R. E. (2021). Renal hemodynamic effects differ between antidiabetic combination strategies: randomized controlled clinical trial comparing empagliflozin/linagliptin with metformin/insulin glargine. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01358-8>

Petrie, J. R. (2024). Metformin beyond type 2 diabetes: Emerging and potential new indications. *Diabetes, Obesity & Metabolism/Diabetes, Obesity and Metabolism*. <https://doi.org/10.1111/dom.15756>

Pu, R., Shi, D., Gan, T., Ren, X., Ba, Y., Huo, Y., Bai, Y., Zheng, T., & Cheng, N. (2020). Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 11. <https://doi.org/10.1177/2042018820926000>

Sáenz Calvo, A., Fernández Esteban, I., Mataix Sanjuán, A., Ausejo Segura, M., Roqué, M., & Moher, D. (2005). Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Atención Primaria*, 36(4), 183–191.

Sesti, G., Bardtrum, L., Dagdelen, S., Halladin, N., Haluzík, M., Örsy, P., Rodríguez, M., & Aroda, V. R. (2020). A greater proportion of participants with type 2 diabetes achieve treatment targets with insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine 100 units/mL at 26 weeks: DUAL VIII, a randomized trial designed to resemble clinical practice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(5), 873–878. <https://doi.org/10.1111/dom.13957>

Sivitz, W. I., Phillips, L. S., Wexler, D. J., Fortmann, S. P., Camp, A. W., Tiktin, M., Perez, M., Craig, J., Hollander, P. A., Cherrington, A., Aroda, V. R., Tan, M. H.,

- Krakoff, J., Rasouli, N., Butera, N. M., Younes, N., & GRADE Research Group. (2020). Optimization of Metformin in the GRADE Cohort: Effect on Glycemia and Body Weight. *Diabetes Care*, 43(5), 940–947. <https://doi.org/10.2337/dc19-1769>
- Szymczak-Pajor, I., Wenclewska, S., & Śliwińska, A. (2022). Metabolic Action of Metformin. *Pharmaceuticals*, 15(7), 810. <https://doi.org/10.3390/ph15070810>
- THE JOURNAL OF CLINICAL AND APPLIED RESEARCH AND EDUCATION*
STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES-2018. (2018).
<https://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf>
- Tibaldi, J., Mercado, M. E., & Strong, J. (2020). How Effective Is the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira) in Different Patient Populations, and When Should It Be Used in Clinical Practice? *Clinical Diabetes*, 38(4), 339–347. <https://doi.org/10.2337/cd20-0014>
- Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, et al. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial. *Obesity*. 2020 Feb 24;28(3):529–36
- Wilke, T., Mueller, S., Fuchs, A., Kaltoft, M. S., Kipper, S., & Cel, M. (2020). Diabetes-Related Effectiveness and Cost of Liraglutide or Insulin in German Patients with Type 2 Diabetes: A 5-Year Retrospective Claims Analysis. *Diabetes Therapy*, 11(10), 2357–2370. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00903-0>
- Zenari, L., Andrea Da Porto, Lorena De Moliner, Lugli, F., Guazzoni, V., Gropelli, G., Molteni, L., Massimo Bracaccia, Frison, V., Natalino Simioni, Bonsembiante, B., Miranda, C., & Lapolla, A. (2020). Real-World Evaluation of Glycemic

Outcomes and Extra-Glycemic Parameters in Diabetic Patients Treated with the Combined Formulation Degludec–Liraglutide (Ideglira). *Diabetes Therapy*, 12(1), 197–209. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00945-4>

Zhao, D., Liu, H., & Dong, P. (2019). Liraglutide reduces systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *Clinical and Experimental Hypertension*, 42(5), 393–400. <https://doi.org/10.1080/10641963.2019.1676771>

Симаненкова, А. В., Минасян, С. М., Каронова, Т., Власов, Т. Д., Timkina, N., Oksana Shpilevaya, Aleksandra Khalzova, Anzhelika Shimshilashvili, Тимофеева, В. А., Daniil Samsonov, Yury Borshchev, & Galagudza, M. M. (2021). Comparative evaluation of metformin and liraglutide cardioprotective effect in rats with impaired glucose tolerance. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86132-2>


XI. Anexos

XI.1 Hoja de recolección de datos

NSS:		
FOLIO:		
Sexo: 1. Femenino 2. Masculino	Edad: _____ años	Estado civil: 1. Soltero 2. Casado 3. Divorciado 4. Union libre 5. Viudo
Escolaridad: 1. Primaria	Ocupación:	Tiempo de evolución de Diabetes Tipo 2:

2.Secundaria 3.Medio superior 4.Licenciatura 5.Posgrado	1.Desempleada 2.Profesionista 3.Estudiante 4.Ama de casa 5.Empleada en sector privado 6.Empleada en sector publico 7. Oficio o Comerciante	_____años
1.Peso (kg) del paciente al inicio de tratamiento. 2.Peso (kg) a los 6 meses de inicio del tratamiento con liraglutida y metformina. 3. Peso (kg) a los 6 meses de inicio del tratamiento con insulina y metformina. 4. Índice de masa corporal inicial y final para cada terapia dual. 5.- presión arterial sistólica y diastólica inicial y final de ambas terapias duales.	Control glucémico: 1. Porcentaje de Hb A1c inicial. 2. Porcentaje de Hb A1c a los 6 meses con liraglutida y metformina. 3. Porcentaje de Hb A1c a los 6 meses con insulina y metformina.	Colesterol total: Triglicéridos: Colesterol LDL: Colesterol HDL: Ácido úrico: Creatinina sérica: Inicial y final de cada variable bioquímica.

XI.2 Carta de consentimiento informado. (no aplica).



IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	_____
Patrocinador externo (si aplica):	_____
Lugar y fecha:	_____
Justificación y objetivo del estudio:	_____
Procedimientos:	_____
Posibles riesgos y molestias:	_____
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	_____
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	_____
Participación o retiro:	_____
Privacidad y confidencialidad:	_____

NO APLICA

En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica
Beneficios al término del estudio:	Informar sobre los resultados obtenidos.
En caso de dudas o aclaraciones (Investigadores Responsables del proyecto de investigación)	
relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Colaboradores: (Nombre del Médico Residente)	
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: localizado en la Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud del Hospital General Regional No. 1, ubicado en avenida 5 de Febrero 102, Colonia centro, CP 76000, Querétaro, Querétaro, de lunes a viernes de 08 a 16 horas. Teléfono 442 2112337 en el mismo horario o al correo electrónico: comiteticainvestigacionhgr1@gmail.com	
Nombre y firma del adolescente	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Nombre y firma del padre de familia:	Testigo:
Clave: 2810-009-013	

XI.3 Registro UAQ.

Registro del Protocolo de Investigación del Estudiante de Posgrado

Trámite a realizar:	Nuevo registro (X)	Cambio ()
Fecha de Registro*:	05/07/2023	
No. Registro de Proyecto*:	14059	
Fecha de inicio de proyecto:	15 DE MARZO DEL AÑO 2023	
Fecha de término de proyecto:	4 DE SEPTIEMBRE 2023	

Espacio (*) exclusivo para la Dirección de Investigación y Posgrado

1. Datos del solicitante:

No. de expediente: 311581

Nombre:

Martínez

González

Daniel Armando

Apellido Paterno

Apellido Materno

Nombre(s)

Dirección:

Av. Pirules 13

Fraccionamiento Los Callejones, Corregidora

76900

Calle y número

Colonia

Municipio Corregidora, Querétaro

5579444784

dannys_27@hotmail.com

Estado

Teléfono

Correo electrónico

2. Datos del proyecto:

Facultad:	FACULTAD DE MEDICINA
Programa:	CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA FAMILIAR
Tema específico del proyecto:	Control glucémico y cambios en el peso corporal en el paciente con diabetes tipo 2 tratado con Metformina – Insulina VS Metformina – Liraglutida



3. Nombres y firmas de:

Dra. Patricia Flores Bautista Director o Directora de Tesis	Co-director o Co-directora	Dr. Nicolás Camacho Calderón Jefe o Jefa de Investigación y Posgrado de la Facultad
Daniel Armando Martínez González Alumno o Alumna	Dra. Guadalupe Zaldívar Lelo de Larrea Director o Directora de la Facultad	Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña Director o Directora de Investigación y Posgrado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2201**,
H GRAL REGIONAL NUM 1

Registro COFEPRIS **17 CI 22 014 021**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 22 CEI 001 2018073**

FECHA **Miércoles, 14 de septiembre de 2022**

M.E. Patricia Flores Bautista

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Control glucémico y cambios en el peso corporal en el paciente con Diabetes Tipo 2 tratado con Metformina - Insulina vs Metformina - Liraglutida**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2022-2201-099

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Mtra. Patricia Medina Mejía
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2201

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



GOBIERNO DE
MÉXICO



DELEGACIÓN QUERÉTARO

Unidad De Medicina Familiar 16

Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud

Querétaro, Qro., a 5 de septiembre del 2024.

Carta Compromiso Anti-Plagio.

Dr. Nicolás Camacho Calderón

Jefe de la División de Investigación y Posgrado FMUAQ.

Presente:

Al margen de la Ley Federal del Derecho de Autor (última reforma publicada DOF 01-07-2020) que tiene por objeto la salvaguarda y promoción del acervo cultural de la Nación; protección de los derechos de los autores, de los artistas intérpretes o ejecutantes, así como de los editores.

El derecho de autor es el reconocimiento que hace el Estado en favor de todo creador de obras literarias y artísticas previstas en el artículo 13 de la misma Ley, en virtud del cual otorga su protección para que el autor goce de prerrogativas y privilegios de carácter personal y patrimonial.

Autor es toda aquella persona física que haya creado una obra literaria o artística.

Por lo anterior, la (el) que suscribe Daniel Armando Martínez González, alumno del Curso de Especialización en Medicina Familiar, número de expediente 311581, manifiesto que he desarrollado mi trabajo de investigación con el título "Control Glucémico y Cambios en el Peso Corporal en el Paciente con Diabetes Tipo 2 tratado con Metformina e Insulina vs Metformina y Liraglutide" en completo apego a la ética, sin infringir los derechos intelectuales de terceros que incluyen: presentar un trabajo de otros autores como propio, presentar datos e información falsa, copiar párrafos de textos u obras sin realizar referencias o citas correspondientes.

Reporte de plagio:

Plagiarismdetector.net con reporte de 2%


Nombre y firma del alumno

Atentamente:


Nombre y firma del director/a de Tesis
Vo.Bo.



GOBIERNO DE
MÉXICO



DELEGACIÓN QUERÉTARO
Unidad De Medicina Familiar N° 16
Coordinación Clínica de Educación e
Investigación en Salud

Querétaro, Qro., a 22 de Septiembre del 2022.

Asunto: Autorización de obtención de grado mediante defensa de tesis

H. Consejo Académico
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Querétaro
P R E S E N T E

Al margen de las actividades que forman parte del proceso de titulación para obtener el grado de Especialista en Medicina Familiar solicito se autorice mi titulación por medio de la defensa de tesis titulada "***Control glucémico y cambios en el peso corporal en el paciente con Diabetes Tipo 2 tratado con Metformina - Insulina vs Metformina - Liraglutida***".

Nombre: DANIEL ARMANDO MARTINEZ GONZALEZ

No. expediente: **311581**

Programada académico: Curso de Especialización en Medicina Familiar, forma de titulación: defensa de tesis.

ATTE

M. G. DANIEL ARMANDO MARTINEZ GONZALEZ
Alumno del Curso de Especialización en Medicina Familiar