

Universidad Autónoma De Querétaro

Facultad De Medicina

Efectividad de liraglutida en el índice de resistencia a la insulina en el paciente con obesidad

Tesis

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

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

Presenta:

Dra. Lucia Cristina Hernández Nuñez

Dirigida por:

Dr. Raúl Melo Acevedo



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales
de Información



Efectividad de liraglutida en el índice de resistencia a
la insulina en el paciente con obesidad

por

Lucia Cristina Hernández Nùñez

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0
Internacional](#).

Clave RI: MEESN-284288

Querétaro, Qro febrero 2023

Universidad Autónoma De Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad en Medicina Interna

Efectividad de liraglutida en el índice de resistencia a la insulina en el paciente con obesidad

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma de la
Especialidad en MEDICINA INTERNA

Presenta:

Dra. Lucia Cristina Hernández Nuñez

Dirigida por:

Dr. Raúl Melo Acevedo

Med.Esp. Raúl Melo Acevedo

Presidente

Med.Esp. Ángel Cesar Ortiz Bello

Secretario

Med.Esp. Víctor Hugo Rodríguez Román

Vocal

Med.Esp. Teresa Nadia Flores Orta

Suplente

Med.Esp. Elba Susana Padilla Ávila

Suplente

Centro Universitario
Santiago de Querétaro, Querétaro.
Febrero de 2023

INDICE**Pagina**

I.	Título.....	4
II.	Resumen.....	5
III.	Antecedentes.....	7
IV.	Justificación.....	15
V.	Planteamiento del problema	16
VI.	Objetivos	17
	a. Objetivo general.....	17
VII.	Hipótesis.....	17
VIII.	Material y métodos.....	18
	a. Diseño.....	18
	b. Definición de universo.....	18
	c. Criterios de inclusión.....	18
	d. Criterios de exclusión.....	19
	e. Criterios de eliminación.....	20
	f. Tamaño de la muestra.....	22
	g. Definición de variables.....	23
	h. Selección métodos, técnicas y recolección de la información.....	32
	i. Análisis estadístico.....	34
IX.	Resultados.....	35
X.	Discusión	56
XI.	Conclusiones.....	65
XII.	Referencias bibliográficas.....	66
XIII.	Anexos	
	a. Consideraciones éticas y consentimiento informado.....	73
	b. Hoja de recolección de datos	78

I. TITULO:

**“Efectividad de liraglutida en el índice de resistencia a la insulina en el paciente con
obesidad”**

II. RESUMEN

Título: Efectividad de liraglutida en el índice de resistencia a la insulina en el paciente con obesidad.

Introducción: La insulina es un polipéptido de 51 aminoácidos compuesta por dos cadenas, unidas por puentes disulfuro, sintetizada y almacenada en los islotes pancreáticos de Langerhans su impacto fisiológico, radica en la disminución de glucosa al estimular su captación y utilización por el músculo esquelético y el tejido adiposo, e inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática (Petersen & Shulman, 2018)

La resistencia a la insulina se define como un estado de disminución de la capacidad de respuesta de los tejidos diana a los niveles circulantes normales de insulina, produciendo alteraciones en el metabolismo glucémico, lipídico y proteico, desempeñando un papel importante en el desarrollo de una serie de trastornos de la salud, como la obesidad, intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión arterial. El Modelo de Determinación de la Homeostasis (HOMA-IR), es un método de estimación indirecto de la resistencia a la insulina, desarrollado por Matthews en 1985, confiable para estimar la resistencia de la insulina. (Acosta B et al., 2002).

Los agonistas GLP-1R disminuyen las concentraciones de glucosa en ayunas y postprandiales a través de múltiples mecanismos; retraso en el vaciamiento gástrico, aumento de la secreción de insulina y aumento de la saciedad, disminución de la secreción de glucagón y de triglicéridos, reducción de los niveles de ácidos grasos libres (FFA) y mejoría de la función endotelial. Hasta este momento, existen pocos estudios clínicos que demuestren la relación entre Liraglutida y su efecto en la resistencia a la insulina. (Yan et al, 2019).

Objetivo: Determinar la efectividad de la liraglutida en el índice de resistencia a la insulina en paciente con obesidad.

Material y métodos: Se desarrollará en 30 pacientes con diagnóstico de obesidad del 1 de agosto de 2021 a 31 de julio de 2022 calculado mediante el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR, administrando liraglutida a dosis inicial de 0,6 mg/día, 1,2 mg /día, incrementando a 1,8 mg día en base a tolerancia clínica, durante 6 meses de tratamiento aunado a tratamiento con dieta y ejercicio, aplicando escala de medición de resistencia a la insulina a los 6 meses de inicio. Posterior a ello se suspenderá y se continuará por 6 meses más de tratamiento con dieta y ejercicio físico realizado nuevas mediciones a los 12 meses permitiendo ver la efectividad del tratamiento.

Recursos humanos e infraestructura: para realizar el protocolo, se cuenta a nivel hospitalario con una clínica de endocrinología, así como con el medicamento liraglutida y los estudios de laboratorio propuestos en este protocolo para ser ejecutados.

Experiencia del grupo: Los investigadores tienen experiencia en el diseño y elaboración y ejecución de protocolos de investigación en el área de la salud, así como del análisis de datos y publicación de resultados.

Tiempo para realizarse: El tiempo estimado a desarrollarse este proyecto de investigación es de 18 meses a partir de que se obtenga el número de registro por parte de los comités de investigación.

Palabras clave: resistencia a la insulina, obesidad, diabetes, índice de HOMA, análogos GLP.

III. ANTECEDENTES

La insulina es un polipéptido de 51 aminoácidos que se disponen formando dos cadenas, unidas por diferentes puentes disulfuro, es sintetizada a partir de un precursor de cadena única conocido como proinsulina. Esta síntesis y su posterior almacenamiento tienen lugar en el páncreas, y más en concreto, en las células beta de los islotes de Langerhans y regula una amplia gama de funciones fundamentales de distintas células y órganos (Petersen & Shulman, 2018).

El principal impacto fisiológico, radica en la regulación del metabolismo intermedio de la glucosa, que ocurre cuando hay un aumento de la glucosa plasmática lo que desencadena su secreción y que a su vez conduce a la disminución de glucosa al estimular su captación y utilización por el músculo esquelético y el tejido adiposo al mismo tiempo que existe una reducción en la producción de glucosa hepática, inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática, la insulina también afecta el metabolismo de los lípidos, aumentando su síntesis en el hígado y el tejido adiposo y disminuyendo la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo (Artunc et al. 2016, Breen & Giacca, 2011, R. Barazzoni et al. 2012)

La resistencia a la insulina se define como “Un estado de disminución de la capacidad de respuesta de los tejidos diana a los niveles circulantes normales de insulina” (Sesti 2006) lo que produce alteraciones en el metabolismo glucémico, lipídico y proteico y desempeña un papel importante en el desarrollo de una serie de trastornos de la salud, como la obesidad, la intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión arterial, en el llamado síndrome metabólico. Frente a la resistencia a la insulina, el páncreas aumenta la secreción de insulina produciendo un estado de hiperinsulinismo compensatorio.

La Resistencia a la insulina es altamente prevalente y se estima que un tercio de la población adulta occidental la presenta. Este dato es concordante con nuestra última Encuesta Nacional de Salud, en la que un 35% de los adultos la presentan. Si bien la resistencia a la insulina suele ser asintomática, es un precursor de la prediabetes y posteriormente diabetes tipo 2 y por lo tanto representa una ventana de oportunidad para tratar la prevención de las complicaciones crónicas de dichas patologías las cuales representan costos elevados para los individuos afectados a nivel personal, familiar, en sistemas de salud y sociedad en general (Popkin, 2015)

Las manifestaciones clínicas de la resistencia a la insulina se establecen a través de la presencia de manifestaciones clínicas y de laboratorio: Obesidad abdominal, circunferencia abdominal 90 cm. para hombres y 80 cm. para mujeres, acantosis nigricans, glucosa alterada en ayunas (GAA), intolerancia a la glucosa (IG), Diabetes tipo 2 (DM2) o diabetes gestacional (DMG) previa, triglicéridos plasmáticos > 150 mg/dl (o en tratamiento), hígado graso no alcohólico (EHGNA) ya sea imagen radiológica confiable o estudio histológico, síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), Hipertensión arterial sistémica esencial (HTA), Colesterol HDL bajo: < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres (o en tratamiento) (Pollak, 2016)

El Modelo de Determinación de la Homeostasis (HOMA-IR), fue desarrollado por Matthews en 1985, como un modelo matemático que estima la homeostasis basal mediante las concentraciones en ayunas de la glucosa y la insulina y ha demostrado ser un buen equivalente de las mediciones de resistencia a la insulina frente a otras pruebas. Ésta ecuación tiene la ventaja de no ser invasiva, fácil de aplicar, costo aceptable y confiable para estimar la resistencia de la insulina, permitiendo su uso en estudios epidemiológicos poblacionales. Los valores normales, propuesto por Matthews, oscilan alrededor de la unidad y los sujetos insulino-resistentes exhiben

valores mayores de 2.6 los cuales pueden variar de acuerdo a las características demográficas de la población en estudio (Acosta B et al., 2002).

La reducción del exceso de peso y la promoción del ejercicio físico son las medidas terapéuticas más importantes tanto en objetivos intermedios como en desenlaces clínicos. La actividad física es probablemente la medida más efectiva para reducir la resistencia a la insulina, se ha demostrado que induce la expresión y translocación del transportador GLUT-4, lo que favorece la utilización periférica de la glucosa (Pollak 2016, Kamenova 2020).

La obesidad es definida como “un estado patológico que se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa corporal” (Pataky et al. 2010) la cual es un factor de riesgo modificable importante tanto para la salud como para la morbilidad- mortalidad a nivel mundial. Se clasifica según el índice de masa corporal (IMC) calculado como el peso corporal en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado (kg / m^2), asignándose a cinco categorías diferentes: normal: 18,5– 24,9 kg/m^2 ; sobrepeso: 25,0-29,9 kg/m^2 ; obesidad grado I: 30,0–34,9 kg/m^2 ; obesidad grado II 35,0 a 39,9 kg/m^2 ; obesidad grado III: $> 40 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Según la encuesta nacional de salud y nutrición a nivel nacional en el año 2018 el porcentaje de adultos mayores de 20 años con sobrepeso y obesidad fue de 75.2% (39.1 sobrepeso y 36.1 obesidad) porcentaje que en 2012 fue de 71.3%. El 29% de la población de adultos de entre 20-69 años, realiza menos de 150 minutos de actividad física por semana de entre los cuales el 32.5 % corresponde a mujeres y 24.8 % a hombres. (Romero Martínez, 2019).

El tejido adiposo, en la obesidad desempeña un papel patogénico fundamental en la asociación con la resistencia a insulina, así como el estilo de vida sedentario y la elevada ingesta

de grasas que inicialmente inducen un estado de hiperinsulinemia y posteriormente resistencia a la insulina (Roberts et al., 2013).

El estrés oxidativo favorecido por el exceso de ingesta calórica tiene como consecuencias el desequilibrio entre la generación de radicales libres de oxígeno (ROS) y agentes antioxidantes, y el estado de inflamación crónica favorecida por el exceso de ROS que en el tejido adiposo son importantes reguladores de la sensibilidad de la insulina, afectando directamente su señalización en los tejidos diana. La disfunción mitocondrial en los adipocitos, identificándose una menor expresión del regulador de biogénesis mitocondrial muscular PGC1 α desempeña un papel clave en la sobreproducción de ROS lo que contribuye al aumento del estrés oxidativo, la inflamación y la resistencia a la insulina. (Anderson et al. 2009, Bonnard et al. 2008, Gómez-Serrano et al. 2017, Valerio et al., 2006).

Por otra parte, se ha identificado que el exceso de tejido adiposo libera ácidos grasos aumentando la formación de triglicéridos, aumento de LDL y de disminución de HDL al mismo tiempo que se suprime el aclaramiento de insulina lo que provocaría hiperinsulinemia favoreciendo al desarrollo de resistencia a la insulina. (Roberts et al., 2013, Shulman, 2014, Guarnieri et al., 2009).

Actualmente está demostrado que los adipocitos secretan varias hormonas con efectos biológicos sobre el metabolismo, la inflamación y la hemostasia, modificando así la versión clásica y actualmente obsoleta del tejido adiposo como un tejido de almacenamiento de grasa inerte (Hocking 2013, Sethi & Vidal-Puig, 2007).

Con respecto a esta información, se han analizado otros factores asociados con la obesidad abdominal y el tejido adiposo que podrían estar involucrados en el desarrollo de resistencia a la

insulina, incluido el aumento de la producción de citocinas inflamatorias entre las que se encuentran: TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa), IL-6 (Interleucina 6), así como reactantes de fase aguda que activan respuestas inflamatorias tanto a nivel local como sistémico junto con la reducción de la liberación de adiponectina, lo que marca una nueva era de conocimiento de que un proceso de inflamación subclínica subyace a la resistencia a la insulina y la disfunción metabólica que precede a la diabetes tipo 2 (Després y Lemieux 2006, Kadowaki et al. 2006, Kern et al. 1995, Yamaguchi et al. 2002).

Sumado al mecanismo previamente mencionado, cada vez hay más evidencia de la relación que existe entre la microbiota intestinal con la respuesta metabólica, incluida la resistencia a la insulina y que la regulación de la microbiota intestinal es un factor protector para obesidad así como en la disminución en la incidencia de resistencia a la insulina y que la restricción dietética es capaz de modular tanto la microbiota intestinal como la permeabilidad intestinal que permite la intensificación de la inflamación sistémica, surgiendo el concepto “endotoxemia metabólica” (Geurts et al. 2014, Kimura 2013, Wilcox 2005).

Con respecto a la resistencia a la insulina de origen vascular, se ha informado que los pacientes con resistencia a la insulina tuvieron una menor dilatación arterial, que es una medida indirecta de la función endotelial y que las intervenciones en el estilo de vida mejoraron tanto la macrocirculación como la microcirculación, como lo indica el aumento de la vasodilatación arterial, la reducción en la hiperfiltración glomerular y albuminuria y la disminución de la presión arterial (Cohen & Cohen, 2015, Suzuki et al., 2008).

La evidencia sugiere que los cambios en el estilo de vida que resultan en pérdida de peso y aumento de la masa muscular podrían restaurar la sensibilidad a la insulina. Las intervenciones en

el estilo de vida (aumento de la actividad física y disminución de la ingesta calórica) mejoran la sensibilidad a la insulina, así como una mayor supresión de la producción de glucosa hepática en pacientes con sobrepeso y se asocian con reducciones en la masa grasa total, visceral y ectópica (Boulé et al., 2005, Jamka et al. 2021, Roberts et al., 2013).

Alternativamente, se supone que, para muchos, dado que el ejercicio (y otras terapias de estilo de vida, como la dieta) son difíciles de mantener, el inicio de terapia con apoyo farmacológico es una opción para mantener las mejoras de salud.

El péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1), identificado por primera vez en 1902, es una hormona que activa la vía enzimática de la adenilato ciclasa, lo que resulta en el incremento de las concentraciones intracelulares de iones de calcio y AMPc. Es una hormona incretina polipeptídica secretada por las células L del tracto gastrointestinal, las cuales disminuyen las concentraciones de glucosa en ayunas y postprandiales a través de múltiples mecanismos, que incluyen retraso en el vaciamiento gástrico, aumento de la secreción de insulina inducida por glucosa, disminución de la secreción de glucagón y aumento de la saciedad, suprimen notablemente los aumentos postprandiales típicos de los triglicéridos, las lipoproteínas remanentes y las apolipoproteínas, provocan una reducción prolongada de los niveles de ácidos grasos libres (FFA) y mejoran disfunción endotelial postprandial. (Yan et al, 2019).

Liraglutida fue aprobada por la FDA en 2010 como terapia adjunta a la dieta y el ejercicio para manejo de la diabetes tipo 2 ha demostrado su capacidad para inducir la pérdida de peso a dosis diarias de 3,0 mg, motivo por el cual fue aprobado por FDA como un agente para disminuir peso corporal en pacientes con obesidad o que tienen sobrepeso con un $IMC \geq 27 \text{ kg / m}^2$ mas una comorbilidad relacionada. (Astrup et al. 2009).

En base a la teoría anterior, se realizó estudio cruzado aleatorio controlado con placebo, 32 participantes con tolerancia a la glucosa normal o levemente alterada para recibir liraglutida y placebo durante 3 semanas cada uno. Las pruebas de supresión de insulina (IST) se realizaron al inicio del estudio y después de una dieta rica en ácidos grasos, se midieron la glucosa, insulina, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados (NEFA) en plasma durante las 8 horas posteriores a la dieta SFA. La liraglutida redujo las concentraciones plasmáticas de glucosa, triglicéridos y NEFA durante la dieta SFA (en un 50%, 25% y 9%, respectivamente), La alteración de la vasodilatación inducida por la dieta SFA con placebo (-9,4% frente al valor inicial; $p < 0,01$) mejoró con liraglutida (-4,8%; $p: 0,1$ frente al valor inicial). Concluyendo que la liraglutida disminuyó la resistencia a la insulina periférica inducida por la dieta enriquecida en ácidos grasos. (Koska et al. 2018).

En el contexto de la investigación de los efectos de liraglutida, se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo en 72 mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) con un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ y/o resistencia a la insulina para recibir liraglutida o placebo por 26 semanas, para investigar el efecto sobre el contenido de grasa hepática, el tejido adiposo visceral (VAT) y la prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. En comparación con el placebo, el tratamiento con liraglutida redujo el peso corporal en 5,2 kg (5,6%), el contenido de grasa hepática en un 44%, el VAT en un 18% y la prevalencia de hígado graso en dos tercios (todos los $P < .01$) La HbA1c, la glucosa en ayunas y la leptina se redujeron (todos: $p < 0,05$). (Frøssing et al. 2018).

Por otra parte, se realizó un ensayo clínico en ratones para comparar la eficacia de Liraglutida vs Placebo en ratones que fueron sometidos a una dieta rica en grasas para tener diagnóstico de obesidad, analizando posterior a ello la afectividad de Liraglutida a las 2 semanas.

Liraglutida mejoró la oxidación de ácidos grasos en el hígado, la grasa perigonadal y el músculo esquelético en ratones con obesidad así como aumento de PPAR α (receptor activado por proliferador de peroxisomas alfa), que promueve la captación, utilización y catabolismo de los ácidos grasos) en el hígado y grasa perigonadal, demostrando una disminución de glucosa sérica, disminución de la grasa hepática en un 19% , mejoría de curva de tolerancia a la glucosa, pérdida de peso 10%, mejoría del efecto inflamatorio en los tejidos (hígado y tejido adiposo), disminuyendo significativamente IL-1 β plasmática y los niveles de IL-6. (Zhou et al. 2019).

Existen pocos estudios clínicos que demuestren hasta este momento la relación entre la Liraglutida y su efecto con la disminución de la resistencia a la insulina, demostrado su mejoría a través de múltiples posibles vías que incluyen la reducción de la inflamación, la elevación de la oxidación de ácidos grasos, la inducción de la termogénesis adaptativa del músculo esquelético, entre otros. A medida que se desarrollen los mecanismos moleculares que regulan la relación entre los agonistas GLP-1 y la fisiopatología de la resistencia de la insulina, tendremos mayores posibilidades de diseñar intervenciones eficaces, seguras y convenientes para el manejo de los pacientes.

IV. JUSTIFICACIÓN

El actual proyecto de investigación surge posterior a un amplio análisis de las patologías que más afectan a la población general y que son las responsables de las principales causas de morbi-mortalidad en la población. La obesidad está asociada con un estado de inflamación crónica que contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina en tejido periféricos. Si bien la resistencia a la insulina suele ser asintomática, se considera un precursor de la prediabetes y posteriormente diabetes tipo 2 y, por lo tanto, representa una ventana de oportunidad para tratar la prevención y progresión a DM2

El protocolo se justifica en virtud del conocimiento de las patologías no solo más frecuentes en, sino con una mayor carga médica, económica y laboral a mediano y largo plazo y de la importancia que tiene para el ser humano en todos los aspectos de su vida la identificación oportuna y el tratamiento temprano para el control de la obesidad, permitiéndonos conocer la relación del inicio de tratamiento con liraglutida en nuestro hospital y la influencia que tiene en el índice de resistencia a la insulina, lo cual posibilitara reajustar y planear tratamientos tempranos, orientados e individualizados con visión a evaluar el costo beneficio del tratamiento oportuno y la prevención de comorbilidades crónicas del paciente que representan a largo plazo mayor costo.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se ha revelado en recientes estudios y encuestas epidemiológicas, la prevalencia de obesidad está aumentando a nivel mundial, siendo el crecimiento en el número de casos esperado hasta 85% de la población para el año 2030 en nuestro país y con ella las afecciones y comorbilidades asociadas que en conjunto presentan un aumento del riesgo cardiovascular, en particular la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica, las cuales hasta este momento son consideradas como uno de los principales retos médicos a vencer, aumentado su incidencia en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

El aumento en la prevalencia de la resistencia a la insulina la cual se considera la base de la fisiopatología del desarrollo de múltiples comorbilidades asociadas, llama a fortalecer las estrategias tanto en diagnósticas como terapéuticas para hacer frente a la adecuación de manejo médico con la finalidad de crear un impacto sobre el nivel de la calidad de vida de las personas que los padecen por lo cual se convierte en un área prioritaria en el sector salud.

Como parte del manejo actualmente en el hospital contamos con liraglutida quien ha sido desarrollada para el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 y es además el primer análogo GLP-1 que cuenta con evidencia científica internacional de sus múltiples beneficios tanto clínicos como paraclínicos entre ellos la resistencia a la insulina, la cual forma parte de la base fisiopatológica que desencadena múltiples comorbilidades con afectación global.

Aunque ya descritos sus efectos a nivel sistémico, actualmente no hay ningún estudio que demuestre la relación en la disminución en la índice resistencia a la insulina asociada al consumo de liraglutida en la población con diagnóstico de obesidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la efectividad de la liraglutida en el índice de resistencia a la insulina en el paciente con obesidad?

VI. OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar la efectividad de la liraglutida en el índice de resistencia a la insulina en paciente con obesidad.

VII. HIPÓTESIS ESTADÍSTICA

Ha: Antes del tratamiento con liraglutida el promedio de HOMA-IR es diferente a 7 y después del tratamiento con liraglutida el promedio de HOMA-IR es diferente a 3.5.

Ho: Antes del tratamiento con liraglutida el promedio de HOMA-IR es igual a 7 y después del tratamiento con liraglutida el promedio de HOMA-IR es igual a 3.5.

VIII. METODOLOGÍA

Diseño. Cuasi experimental (antes-después).

Población de estudio. Adultos de 20 a 60 años con obesidad (índice de masa corporal igual o superior a 30).

Lugar de estudio. Hospital General regional No 1 Querétaro, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tiempo del estudio. Del 1 de agosto de 2021 a 31 de julio de 2022 para el trabajo operativo del protocolo y 6 meses más para el análisis y publicación de resultados.

Grupos de comparación.

Grupo control. El paciente antes de iniciar el tratamiento con liraglutida y con Índice HOMA-IR de 3 o más.

Grupo de intervención. El mismo paciente 6 meses después de iniciado el tratamiento con liraglutida.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión.

- Paciente que acepte participar en el estudio.
- Paciente que firme consentimiento informado.
- Paciente que se comprometa a someterse a tratamiento con liraglutida, los primeros 6 meses y con tratamiento a base de dieta y ejercicio.

- Hombres y/o mujeres de entre 20-60 años de edad, de cualquier nivel socio económico y socio cultural
- Diagnóstico de obesidad (IMC igual o >30) apoyados por medidas antropométricas que cumplan con los criterios de la descripción de variables
- Criterios de resistencia a la insulina con HOMA-IR > 3.0

Criterios de exclusión.

- Paciente con diagnóstico de prediabetes.
- Paciente con diagnóstico de diabetes tipo 2.
- Diabetes insulino-dependiente tipo 1 o alguna variedad tipo MODY
- Cualquier patología de base que actualmente se encuentre con tratamiento esteroideo
- Embarazo o puerperio
- Insuficiencia hepática grave (puntuación Child pugh >9 o AST y ALT elevadas dos veces por encima de su valor normal)
- Alcoholismo (hombres: > 40 grs alcohol/día y mujeres > 20 grs alcohol/día)
- Enfermedad renal crónica (TFG < 60 ml /min/m²)
- Insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la new york heart association clase III-IV
- Personas con limitación e incapacidad a la movilización física
- Enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética
- Cualquier enfermedad tiroidea pre-existente (carcinoma medular de tiroides o antecedentes personales de neoplasia endocrina múltiple tipo 2)

- Coexistencia de infecciones que ameriten manejo intrahospitalario o que hayan ameritado las últimas 3 semanas.
- Daño tisular severo en los últimos siete días previos al diagnóstico (fracturas, cirugías, quemaduras)
- Crisis hipertensiva al momento del diagnóstico
- Cualquier contraindicación a liraglutida (hipersensibilidad conocida o sospechada a liraglutida o productos relacionados)
- Pancreatitis aguda previa o pancreatitis crónica
- Cirugía gastrointestinal incluyendo bypass gástrico
- Enfermedad de las arterias coronarias.
- Accidente cerebrovascular.
- Obesidad secundaria, previamente diagnosticada (Síndrome de Cushing)
- Uso de medicamentos relacionados al metabolismo de lípidos y grasas (Productos herbolarios/medicamentos para pérdida de peso) y/o cambios en la dieta actual o planificada (por ejemplo, hipocalóricos, restrictivos de macronutrientes) o en el estilo de vida que se sabe que alteran el metabolismo de la glucosa.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que antes de 6 meses suspendan por causa médica o administrativa el tratamiento con liraglutida.
- Pacientes que soliciten abandono de tratamiento y de protocolo de estudio.

- Pacientes a los cuales las determinaciones de estudios de laboratorio no se pudieron realizar (rechazo de muestra, hemólisis, documentación incompleta)
- Pacientes quienes durante protocolo de estudio sean diagnosticados de alguna patología mencionada en los criterios de exclusión.
- Pacientes que se embaracen durante el protocolo

Intervención. La intervención contempla tres dimensiones, la terapéutica, la nutricional y la actividad física.

Dimensión terapéutica.

- El paciente se administrará diariamente mediante inyección subcutánea una vez al día, con una dosis inicial de 0,6 mg/día (primera semana) posteriormente 1,2 mg /día (segunda semana) luego 1,8 mg día (tercera semana) en función de la respuesta clínica hasta completar 6 meses de tratamiento.
- El consumo de liraglutida se supervisará pidiendo al paciente que presente al investigador el envase utilizado y aunado a ello se le entregará una bitácora de control.
- El paciente acudirá a control y para proporcionar el medicamento cada 28-30 días
- El responsable será el Investigador principal.

Dimensión nutricional.

- Antes de iniciar el tratamiento el paciente será evaluado por el servicio de Nutrición con el objetivo de establecer el programa nutricional específico para el paciente.
- El paciente será evaluado mensualmente por el servicio de Nutrición.

Dimensión actividad física.

- Antes de iniciar el tratamiento el paciente será evaluado por el servicio de terapia física y rehabilitación para recibir un programa de actividad física.
- El control se realizará mensualmente.

Tamaño de muestra.

El tamaño de muestra se calculará con la fórmula de promedios para dos poblaciones, con nivel de confianza de 95% para dos zonas de rechazo de la hipótesis nula ($Z_{\alpha}=1.96$), poder de la prueba de 80% para dos zonas de rechazo de la hipótesis nula ($Z_{\beta}= 1.28$), asumiendo que el promedio de HOMA-IR antes de la intervención es 7 ($X'_0 = 7$) y desviación estándar de 0.7 ($s_0 = 2.10$) y después de la intervención el promedio de HOMA_IR es 3.5 ($X'_1 = 3.5$) y desviación estándar ($s_1 = 1.05$). Este planteamiento asume que la disminución del HOMA-IR será de 50%. El tamaño calculado corresponde a 4.72, no obstante, se trabajará con 30 pacientes.

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (s_0^2 + s_1^2)}{(x'_0 - x'_1)^2}$$

$$n = \frac{(1.96 + 1.28)^2 (2.10^2 + 1.05^2)}{(7.0 - 3.5)^2}$$

$$n = 4.72$$

Técnica muestral. Se utilizará la técnica no aleatoria por casos consecutivos, empleando como marco muestral el listado de pacientes que acuden a la consulta de Endocrinología.

Variables

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Fuente de información
Características sociodemográficas				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Edad reportada en años por el paciente al momento de la entrevista	Variable: Cuantitativa discreta Escala de medición: años	Paciente
Sexo	Condición física que distingue hombre de mujer	Sexo reportado por el sujeto de investigación al momento de la entrevista.	Variable: Cualitativa nominal dicotómica	Lo identificado por el Investigador

	biológicamente determinada		Escala de medición: hombre / mujer	
Escolaridad	Periodo de tiempo que una persona asiste a la escuela para aprender	Título que una institución brinda a la persona en virtud de sus estudios realizados	Variable: Cualitativa ordinal Escala de medición: Grado académico	Lo declarado por el paciente
Alcoholismo	Habito de consumo de alcohol mayor a 40 grs alcohol/día en hombres > 20 grs alcohol/día en mujeres	Lo declarado por el paciente	Variable: Cuantitativa continua Escala de medición: grs alcohol/día	Paciente Investigador
Tabaquismo	Habito de fumar	Lo declarado por el paciente en torno a la cantidad de cigarros por día y el número de años fumando	Variable: Cuantitativa continua Escala de medición: Índice tabáquico	Paciente Investigador
Presión arterial sistémica	Es la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de las arterias.	Niveles de presión arterial sistémica identificados con la toma con baumanometro hospitalario calibrado por personal de enfermería asignada.	Variable: Cuantitativa continua Escala de medición: mmHg	Reporte por enfermería
Antecedentes heredofamiliares				
Padre con diabetes	Antecedente de padre con	Lo declarado por el paciente en torno a	Variable: Cualitativa	Paciente

	diagnóstico de diabetes	diagnóstico de padre con diabetes	nominal dicotómica Escala de medición: Si/No	
Madre con diabetes	Antecedente de madre con diagnóstico de diabetes	Lo declarado por el paciente en torno a diagnóstico de madre con diabetes	Variable: Cualitativa nominal dicotómica Escala de medición: Si/No	Paciente
Abuelos con diabetes	Antecedente de abuelos con diagnóstico de diabetes	Lo declarado por el paciente en torno a diagnóstico de abuelos con diabetes	Variable: Cualitativa nominal dicotómica Escala de medición: Si/No	Paciente
Hermanos con diabetes	Antecedente de hermanos con diagnóstico de diabetes	Lo declarado por el paciente en torno a diagnóstico de hermanos con diabetes	Variable: Cualitativa nominal dicotómica Escala de medición: Si/No	Paciente
Dimensión terapéutica				
Glucosa	Principal carbohidrato, fuente de energía para el metabolismo humano.	Niveles de glucosa medidos en laboratorio antes de iniciar el tratamiento farmacológico, al término del tratamiento farmacológico y al término del estudio. (Mes 0,6,12)	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: Medido en mg/dl	Reporte de laboratorio

Insulina antes	Hormona secretada por las células pancreáticas que permite ingreso de la glucosa a la célula y que regula el metabolismo proteico y lipídico.	Valor de insulina determinado por el laboratorio HGR1 Medido en μ U/ml	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: Medido en mg/dl	Reporte de laboratorio
HOMA-IR antes	Fórmula matemática que mide la resistencia a la insulina.	Glucosa (mg/dl) x insulina (Mu/ml) / 405 Calculada en el mes (0-6-12)	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: Puntos	Reporte
Proteína C reactiva (PCR)	Marcador de inflamación sistémica en el organismo asociada al aumento del riesgo cardiovascular	Niveles de PCR reportados por el laboratorio en mg/dl	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: mg/dl	Reporte de laboratorio
Fibrinógeno	Proteína precursora de fibrina y marcador de inflamación sistémica	Niveles de fibrinógeno reportados por el laboratorio en mg/dl	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: mg/dl	Reporte de laboratorio
Colesterol	Es un esteroide precursor de hormonas, componente esencial de la	Niveles de colesterol reportados por el laboratorio en mg/dl	Variable: cuantitativa continua	Reporte de laboratorio

	membrana celular, su exceso se correlaciona al aumento de presentar enfermedades cardiovasculares.		Escala de medición: mg/dl	
Triglicéridos	Son Lípidos generados a partir del exceso de carbohidratos y son el principal constituyente del tejido graso.	Niveles de triglicéridos reportados por el laboratorio en mg/dl	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: mg/dl	Reporte de laboratorio
Colesterol HDL	Son lipoproteínas de alta densidad que se encargan de transportar el colesterol de los órganos y arterias al hígado para ser excretadas.	Niveles de colesterol HDL reportados por el laboratorio en mg/dl	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: mg/dl	Reporte de laboratorio
Colesterol LDL	Son lipoproteínas de alta densidad que se encargan de transportar el colesterol del hígado a los órganos; su exceso favorece el depósito de placas de colesterol en las arterias y el desarrollo de enfermedad cardiovascular.	Niveles de colesterol LDL reportados por el laboratorio en mg/dl	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: mg/dl	Reporte de laboratorio

AST	Enzima producida en varios tejidos y órganos incluido el hígado. Su elevación es indicativa de lesión hepática y marcadores de hígado graso	Niveles de AST reportados por el laboratorio en mg/dl	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: mg/dl	Reporte de laboratorio
Ácido úrico	Sustancia química derivada del metabolismo de las proteínas (purinas) su exceso es marcador de síndrome metabólico.	Niveles de Ácido úrico reportados por el laboratorio en mg/dl	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: mg/dl	Reporte de laboratorio
Urea	Sustancia orgánica resultante del metabolismo de las proteínas. Es uno de los compuestos de la orina	Niveles de Urea reportados por el laboratorio en mg/dl	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: mg/dl	Reporte de laboratorio
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre y que se excreta por la orina.	Niveles de creatinina reportados por el laboratorio en mg/dl	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: mg/dl	Reporte de laboratorio
Dimensión Nutricional				

Peso	Es una medida de fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto	Peso obtenido durante la entrevista del sujeto de investigación Medida a través de una báscula institucional previamente calibrada Se medirá en mes (0-6-12)	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: Kg	Medición obtenida por el entrevistador
Estatura	Distancia que existe entre las plantas de los pies y el vértice del cráneo en bipedestación	Altura obtenida durante la entrevista del sujeto de investigación utilizando un estadiómetro institucional previamente calibrado	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: Mts	Medición obtenida por el entrevistador
Índice de masa corporal	Es la relación entre peso y talla de los individuos	Medición calculada a partir del peso y talla mediante la fórmula peso/talla al cuadrado Calculada en 3 momentos (0-6-12 meses)	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: kg/m ²	Medición obtenida por el entrevistador
Perímetro de cintura	Es la medición del perímetro de la cintura a nivel del ombligo	Se medirá a través de una cinta métrica institucional previamente calibrada con el paciente de pie a nivel del	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: Cm	Medición obtenida por el entrevistador

		ombiligo y al final de la espiración		
Perímetro de cadera	Es la medición del perímetro de la cadera en su nivel más ancho.	Se medirá a través de una cinta métrica institucional previamente calibrada con el paciente de pie en la región más ancha de la cadera	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: Cm	Medición obtenida por el entrevistador
Índice cintura-cadera	Es la medida antropométrica que estima la presencia de grasa intraabdominal y es un marcador de riesgo cardiovascular	Se calculara a partir de la relación perímetro de cintura / perímetro de cadera	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: Cm	Medición obtenida por el entrevistador
Porcentaje de grasa corporal	Es el porcentaje de la grasa corporal del total del peso del paciente	Se medirá a través de la medición con una báscula antropométrica marca Omrom con medidor de grasa corporal	Variable: cuantitativa continua Escala de medición: porcentaje	Medición obtenida por el entrevistador
Dimensión Actividad Física				
Apego al tiempo de ejercicio	Tiempo dedicado a la actividad física	Porcentaje de tiempo establecido por el terapeuta físico como meta. Evaluadas mensualmente a	Variable: cualitativa nominal dicotómica Escala de medición: Si: si cumplimiento mayor al 80% porcentaje	Paciente

		partir del inicio del estudio	No cumple: Menor al 80 %	
Apego a la dieta	Apego a las indicaciones por nutrición	Apego a indicaciones establecidas. Evaluadas mensualmente a partir del inicio del estudio	Variable: cualitativa nominal dicotómica Escala de medición: Si: si cumplimiento mayor al 80% porcentaje No cumple: Menor al 80 %	Paciente
Apego al tratamiento	Apego a las indicaciones por medico	Identificación de cantidad de plumas vacías al mes. Evaluadas mensualmente a partir del inicio del estudio	Variable: cualitativa nominal dicotómica Escala de medición: Si: si: cumplimiento del 100% de las dosis No cumple: Menor al 100 % de las dosis	Paciente

Métodos.

- Una vez aprobado el protocolo por el comité de Ética e investigación del Hospital General Regional N^o 1 Querétaro, se identificaron a los pacientes que acudieron a la consulta externa de medicina interna y endocrinología, se procedió a evaluar el índice de masa corporal, se interrogó directamente en búsqueda de cumplimiento de algún criterio de exclusión.
- Posterior a su identificación y una vez cumplidos los criterios de inclusión, se les solicitó su consentimiento informado para participar en el estudio. Se determinó glucosa e insulina en ayuno, hemoglobina glucosilada, triglicéridos, LDL, HDL, peso, talla del paciente, índice de masa corporal, índice de HOMA IR, perímetro de cintura, circunferencia de cadera e índice de cintura cadera, porcentaje de grasa corporal, AST, Ácido úrico.
- Se citó al sujeto de investigación para la evaluación de análisis de laboratorio, si la HbA1c o glucosa en ayuno estuvieron alteradas (prediabetes), se excluyeron del estudio y se enviaron a la consulta externa de la clínica de medicina familiar correspondiente para su seguimiento.
- Se identificaron las variables a seguimiento durante el protocolo; dependiente: Disminución de la resistencia a la insulina (valor HOMA), y las variables Independientes: Aplicación de liraglutida, dieta y ejercicio.
- Del grupo de pacientes que participó, se inició, tratamiento con liraglutida la cual se administró diariamente mediante inyección subcutánea una vez al día, con una dosis inicial de 0,6 mg/día (primera semana) posteriormente 1,2 mg /día (segunda semana)

luego 1,8 mg día (tercera semana) en función de la respuesta clínica y tolerancia hasta completar 6 meses de tratamiento.

- Se recibió al mismo tiempo asesoramiento sobre cambios en estilo de vida mediante una dieta personalizada por el servicio de nutrición del Hospital, así como asesoramiento sobre actividad física mediante un protocolo personalizado brindado por el servicio de terapia física y rehabilitación, con metas 150 minutos de ejercicio aeróbico/semana.

- Durante los primeros 6 meses del periodo de estudio se dio seguimiento médico mensualmente para notificar la presencia de efectos adversos, así como para fomentar el apego a tratamiento médico con apoyo de psicología al mismo tiempo que para surtir nueva receta médica.

- A los 6 meses del inicio de tratamiento se realizaron controles de laboratorio, se estimaron valores de, triglicéridos, colesterol, LDL, HDL, AST, ácido úrico, peso, talla del paciente, índice de masa corporal, índice de HOMA IR, perímetro de cintura, circunferencia de cadera e índice de cintura cadera, porcentaje de grasa corporal.

- Los siguientes 6 meses de evaluación se suspendió Liraglutida y se continuo con el plan dietético y físico, manteniendo apoyo médico y para fomentar el no abandono de hábitos.

- Posterior a estos 6 meses se solicitaron nuevamente triglicéridos, colesterol, LDL, HDL, AST, Ácido úrico, peso, talla del paciente, índice de masa corporal, índice de HOMA IR, perímetro de cintura, circunferencia de cadera e índice de cintura cadera, porcentaje de grasa corporal y se realizaron las comparaciones pertinentes en cuanto a la efectividad de Liraglutida.

- Las muestras de laboratorio fueron tomadas y procesadas por personal capacitado de laboratorio clínico del Hospital General Regional Numero 1.

Como variables de desenlace se determinaron la efectividad de liraglutida en el índice de resistencia a la insulina en el paciente con obesidad, así como la efectividad en la disminución de marcadores de inflamación sistémica, de perfil lipídico y de niveles de presión arterial media durante los 6 meses de tratamiento y posterior a los 6 meses de suspensión del mismo.

Análisis Estadístico

Plan de Análisis Estadístico. Se utilizarán tablas de frecuencias y porcentajes, medidas de tendencia central, medidas de dispersión, prueba T-Student para muestras relacionadas en variables cuantitativas de distribución normal. Prueba de Wilcoxon en variables cuantitativas de distribución libre, prueba de McNemar para variables cualitativas.

IX. RESULTADOS

Se incluyeron en el protocolo a todos los pacientes identificados de la consulta externa de medicina interna y endocrinología que aceptaron participar en el estudio y que firmaron consentimiento informado obteniendo un total de 97 pacientes, de los cuales se excluyeron 32 pacientes por realizar diagnóstico de prediabetes durante la revisión de estudios de laboratorio, 11 pacientes fueron excluidos por diagnóstico de diabetes tipo 2, 3 pacientes fueron excluidos por alteraciones en las pruebas de función tiroidea, a los cuales se les dio pase a consulta externa de medicina familiar para iniciar manejo oportuno de enfermedades crónicas. Se excluyó 1 paciente por gonartrosis con antecedente de uso de metilprednisolona, 1 paciente fue excluido por incapacidad a la movilización física. Se inició protocolo de estudio con un total de 49 pacientes, sin embargo 2 pacientes fueron eliminados por presentar reacciones adversas a la administración de liraglutida (dermatosis), 3 pacientes solicitaron abandonar el protocolo de estudio (de las cuales dos de ellas por reacciones no graves a medicamento: náusea y una por cambio de domicilio), 1 paciente fue eliminado por presentar COVID grave durante el estudio con suspensión de medicamento y uso de esteroide intravenoso, 1 paciente fue eliminado por suspensión del medicamento antes de los 6 meses y 5 pacientes fueron eliminados por determinación incompleta de estudios de laboratorio y falta de adherencia al plan logístico a seguir. Se incluyeron un total de 37 pacientes al estudio. **Figura 1.**

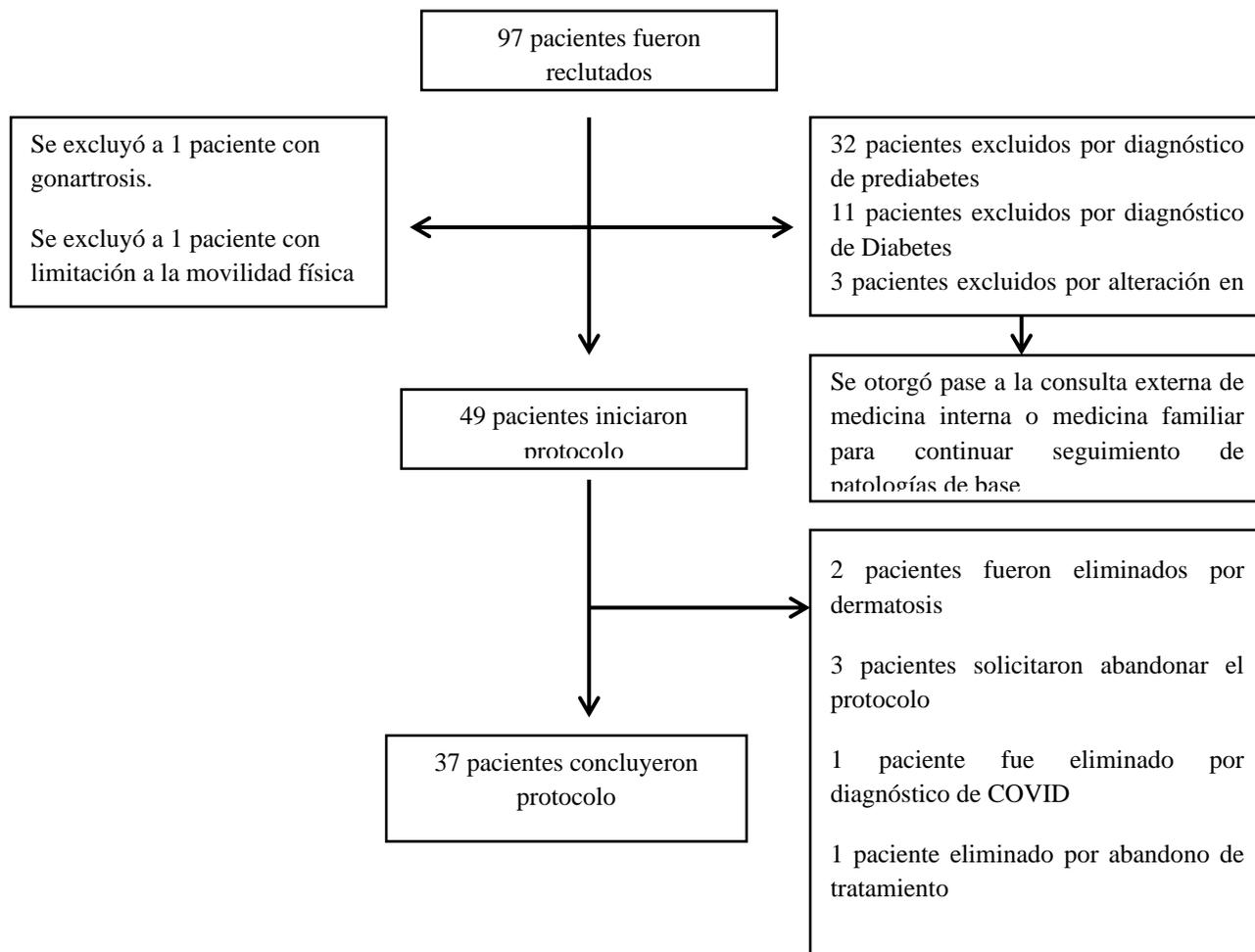


Figura 1. Criterios de exclusión y de eliminación de los pacientes para inicio de protocolo.

Para el caso de las variables cuantitativas, se procedió a determinar el tipo de distribución de datos usando la prueba de Shapiro-Wilk, aquellas con distribución normal se reportan en medias y desviación estándar, aquellas que presentaron distribución no normal se describen con medianas y rangos intercuantiles. La edad mediana fue de 40 años con un rango de 29.5 a 40.5, de los cuales 25 pacientes (67.6%) fueron mujeres y 12 pacientes (32.4%) fueron hombres. En la variable

escolaridad 3 pacientes (8.1%) pertenecen a grado secundaria, 14 pacientes (37.8%) a bachillerato, 18 pacientes (48.6%) a Licenciatura y 2 pacientes (5.4%) tienen un posgrado.

En la variable alcoholismo la proporción de pacientes que no consumen alcohol corresponde a 26 pacientes (70.3%), 3 pacientes con antecedente de consumo de 10/grs semana lo que corresponde a (8.1%), 4 pacientes con consumo de 20 grs/semana (10.8%), 2 pacientes con consumo de 30 grs/semana (5.4%), 2 pacientes con consumo de 40 / grs semana lo que corresponde a un (5.4%).

Dentro de los antecedentes heredofamiliares 13 pacientes (35.1%) tenían antecedente de madre con diabetes, 12 pacientes (32.4%) tenían antecedente de padre con diabetes, 31 pacientes (8.1%) tenían algún hermano con diabetes, 16 pacientes (43.2%) tenían antecedentes de abuelos maternos con diabetes y 18 pacientes (48.6%) tenían carga genética de abuelos paternos para diabetes. En la

Tabla 1 se describen las características generales de los pacientes.

Variable	Pacientes (%)	n= 95
Edad	40 (29.5-40.5)	
Sexo	Femenino 25 (67.6 %) Masculino 12 (32.4 %)	
Escolaridad	Secundaria 3 (8.1%) Bachillerato 14 (37.8%) Licenciatura 18 (48.6%) Posgrado 2 (5.4%)	
Alcoholismo	0 gr 26 (70.3 %) 10 gr 3 (8.1 %) 20 gr 4 (10.8 %) 30 gr 2 (5.4%) 40 gr 2 (5.4 %)	
Tabaquismo	NO 34 (91.9 %) SI 3 (8.1%)	
AHF	Madre NO 24 (64.9 %) SI 13 (35.1 %)	
	Padre NO 25 (67.6 %) SI 12 (32.4 %)	
	Hermanos NO 34 (91.9 %) SI 31 (8.1 %)	
	Abuelos maternos NO 21 (56.8 %) SI 16 (43.2 %)	
	Abuelos paternos NO 19 (51.4 %) SI 18 (48.6 %)	

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes. AHF (Antecedentes heredofamiliares)

Para evaluar la efectividad de Liraglutida en el índice de resistencia a la insulina se comparó HOMA basal con HOMA a los 6 meses encontrando un HOMA basal con mediana de 3.6 con rango (3.06-4.30) y HOMA a los 6 meses de 2.8 con rango de (2.30-3.45) obteniendo una diferencia de medianas de 0.8 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó HOMA basal con HOMA 12 meses encontrando un HOMA basal de 3.6 con rango (3.06-4.30) y HOMA a los 12 meses de 2.7 con rango de (2.35-3.45) obteniendo una diferencia de medianas de 0.9 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Y finalmente se comparó HOMA a los 6 meses con HOMA 12 meses encontrando un HOMA a los 6 meses de 2.8 con rango (2.30-3.45) y HOMA a los 12 meses de 2.7 con rango de (2.35-3.45) obteniendo una diferencia de medianas de 0.1 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.345. **Tabla 2**

Variable	Mediana	Diferencia de Medianas	de Wilcoxon Valor de p
HOMA Basal	3.6 (3.06-4.30)	0.8	0.000
HOMA 6 meses	2.8 (2.30-3.45)		
HOMA Basal	3.6 (3.06-4.30)	0.9	0.000
HOMA 12 meses	2.7 (2.35-3.45)		
HOMA 6 meses	2.8 (2.30-3.45)	0.1	0.345
HOMA 12 meses	2.7 (2.35-3.45)		

Tabla 2. Efectividad de la liraglutida en el índice de Resistencia a la Insulina por índice de HOMA

Para evaluar la efectividad de Liraglutida en los valores de HbA1c, se comparó HbA1C basal con HbA1C a los 6 meses encontrando un HbA1C basal de 5.5 con rango (5.35-5.60) y HbA1C a los 6 meses de 5.2 con rango de (5.10-5.30) obteniendo una diferencia de medianas de 0.3 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó HbA1C basal con HbA1C a los 12 meses encontrando un HbA1C basal de 5.5 con rango (5.35-5.60) y HbA1C a los 12 meses de 5.2 con rango de (5.10-5.30) obteniendo una diferencia de medianas de 0.3 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó HbA1C 6 meses con HbA1C a los 12 meses encontrando un HbA1C 6 meses de 5.2 con rango (5.10-5.30) y HbA1C a los 12 meses de 5.2 con rango de (5.10-5.30) obteniendo una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.

659. **Tabla 3**

Variable	Mediana	Diferencia de Medianas	de Wilcoxon Valor de p
HbA1C Basal	5.5 (5.35-5.60)	0.3	0.000
HbA1C 6 meses	5.2 (5.10-5.30)		
HbA1C Basal	5.5 (5.35-5.60)	0.3	0.000
HbA1C 12 meses	5.2 (5.10-5.30)		
HbA1C 6 meses	5.2 (5.10-5.30)	0	0.659
HbA1C 12 meses	5.2 (5.10-5.30)		

Tabla 3. Efectividad de la liraglutida en la disminución de los niveles de HbA1c

Para evaluar la efectividad de Liraglutida en los valores de Glucosa sérica, se comparó glucosa basal con glucosa a los 6 meses encontrando valores de glucosa basal de 98 con rango (91.50-99-00) y glucosa a los 6 meses de 91 con rango de (86.00-93.00) obteniendo una diferencia de medianas de 7 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó glucosa basal con glucosa a los 12 meses encontrando valores de glucosa basal de 98 con rango (91.50-99-00) y glucosa a los 12 meses de 90 con rango de (85.50-93.00) obteniendo una diferencia de medianas de 8 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó glucosa 6 meses con glucosa a los 12 meses encontrando valores de glucosa 6 meses de 91 con rango (86.00-93-00) y glucosa a los 12 meses de 90 con rango de (85.50-93.00) obteniendo una diferencia de medianas de 9 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.425. **Tabla 4**

Variable	Mediana	Diferencia de Medianas	de Wilcoxon Valor de p
Glucosa Basal	98 (91.50-99.00)	7	0.000
Glucosa 6 meses	91(86.00-93.00)		
Glucosa Basal	98 (91.50-99.00)	8	0.000
Glucosa 12 meses	90 (85.50-93.00)		
Glucosa 6 meses	91(86.00-93.00)	9	0.425
Glucosa 12 meses	90 (85.50-93.00)		

Tabla 4. Efectividad de la liraglutida en la disminución de los niveles de Glucosa.

Para evaluar la efectividad de Liraglutida en los valores de Insulina basal, se comparó insulina basal con insulina a los 6 meses encontrando valores de insulina basal de 15 con rango (13.35-19.40) así como insulina a los 6 meses de 12.30 con rango de (10.50-16.15) obteniendo una diferencia de medianas de 2.7 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000. Se comparó insulina basal con insulina a los 12 meses encontrando valores de insulina basal de 15 con rango (13.35-19.40) así como insulina a los 12 meses de 12 con rango de (10.45-16.15) obteniendo una diferencia de medianas de 3 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000. Se comparó insulina 6 meses con insulina a los 12 meses encontrando valores de insulina 6 meses de 12.30 con rango (10.50-16.15) así como insulina a los 12 meses de 12 con rango de (10.45-16.15) obteniendo una diferencia de medianas de 0.30 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.051. **Tabla 5**

Variable	Mediana	Diferencia de Medianas	Wilcoxon Valor de p
Insulina Basal	15 (13.35-19.40)	2.7	0.000
Insulina 6 meses	12.30 (10.50-16.15)		
Insulina Basal	15 (13.35-19.40)	3	0.000
Insulina 12 meses	12 (10.45-16.15)		
Insulina 6 meses	12.30 (10.50-16.15)	0.30	0.051
Insulina 12 meses	12 (10.45-16.15)		

Tabla 5. Efectividad de la liraglutida en la disminución de los valores de insulina endógena.

Para evaluar la efectividad de Liraglutida en los valores de Presión arterial media (TAM), se comparó TAM basal con TAM a los 6 meses encontrando un TAM basal de 90 mm Hg con rango (83.50-98.50 mm Hg) y TAM a los 6 meses de 87 mm Hg con rango de (80-90 mm Hg) obteniendo una diferencia de medianas de 3 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000. Se comparó TAM basal con TAM a los 12 meses encontrando un TAM basal de 90 mm Hg con rango (83.50-98.50 mm Hg) y TAM a los 12 meses de 85 mm Hg con rango de (80-90 mm Hg)

obteniendo una diferencia de medianas de 5 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó TAM 6 meses con TAM a los 12 meses encontrando un TAM 6 meses de 87 mm Hg con rango (80-90 mm Hg) y TAM a los 12 meses de 85 mm Hg con rango de (80-90 mm Hg) obteniendo una diferencia de medianas de 2 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000. **Tabla 6**

Variable	Mediana	Diferencia de Medianas	de Wilcoxon Valor de p
TAM basal	90 (83.50-98.5)	3	0.000
TAM 6 meses	87 (80-90)		
TAM Basal	90 (83.50-98.5)	5	0.000
TAM 12 meses	85 (80-90)		
TAM 6 meses	87 (80-90)	2	0.000
TAM 12 meses	85 (80-90)		

Tabla 6. Efectividad de la liraglutida en la disminución de los valores de Presión arterial media

Para evaluar la efectividad de Liraglutida en los valores de Urea se comparó urea basal con urea a los 6 meses encontrando valores de urea basal de 25 con rango (23.00-31.00) y urea a los 6 meses de 24.10 con rango de (22.05-29.45) obteniendo una diferencia de medianas de 0.9 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.747.

Se comparó urea basal con urea a los 12 meses encontrando valores de urea basal de 25 con rango (23.00-31.00) y urea a los 12 meses de 24 con rango de (21.30-29.00) obteniendo una diferencia de medianas de 1 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.474.

Se comparó urea 6 meses con urea a los 12 meses encontrando valores de urea 6 meses de 24.10 con rango (22.05-29.45) y urea a los 12 meses de 24 con rango de (21.30-29.00) obteniendo una diferencia de medianas de 0.10 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.251.

Para evaluar la efectividad de Liraglutida en los valores de Creatinina se comparó creatinina basal con creatinina a los 6 meses encontrando valores de creatinina basal de 0.80 con rango (0.65-0.90) y creatinina a los 6 meses de 0.80 con rango de (0.60-0.80) obteniendo una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.122

Se comparó creatinina basal con creatinina a los 12 meses encontrando valores de creatinina basal de 0.80 con rango (0.65-0.90) y creatinina a los 12 meses de 0.80 con rango de (0.60-0.80) obteniendo una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.043.

Se comparó creatinina 6 meses con creatinina a los 12 meses encontrando valores de creatinina 6 meses de 0.80 con rango (0.60-0.80) y creatinina a los 12 meses de 0.80 con rango de (0.60-0.80) obteniendo una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.337.

Para evaluar la efectividad de Liraglutida en los valores de Proteína C reactiva (PCR) como marcador de inflamación sistémica, se comparó PCR basal con PCR a los 6 meses encontrando valores de PCR basal de 1.10 con rango (0.80-1.45) así como PCR a los 6 meses de 0.90 con rango de (0.65-1.25) obteniendo una diferencia de medianas de 0.20 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó PCR basal con PCR a los 12 meses encontrando valores de PCR basal de 1.10 con rango (0.80-1.45) así como PCR a los 12 meses de 0.90 con rango de (0.70-1.20) obteniendo una diferencia de medianas de 0.20 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó PCR 6 meses con PCR a los 12 meses encontrando valores de PCR 6 meses de 0.90 con rango (0.65-1.25) así como PCR a los 12 meses de 0.90 con rango de (0.70-1.20) obteniendo

una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.224.

Tabla 7

Variable	Medianas	Diferencia de Medianas	de Wilcoxon Valor de p
PCR Basal	1.10 (0.80-1.45)	0.20	0.000
PCR 6 meses	0.90 (0.65-1.25)		
PCR Basal	1.10 (0.80-1.45)	0.20	0.000
PCR 12 meses	0.90 (0.70-1.20)		
PCR 6 meses	0.90 (0.65-1.25)	0	0.224
PCR 12 meses	0.90 (0.70-1.20)		

Tabla 7. Efectividad de la liraglutida en la disminución de los valores de PCR como marcador de inflamación sistémica

Para evaluar la efectividad de Liraglutida con respecto a los valores de Fibrinógeno como marcador de inflamación sistémica se comparó el fibrinógeno basal con fibrinógeno a los 6 meses y se encontró una media basal de 490.43 con una desviación estándar ± 79.73 y fibrinógeno a los 6 meses de 438.40 con desviación estándar ± 78.47 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando un valor de 52.02 con una desviación estándar ± 56.89 y un intervalo de confianza de 33.05-70.99 con un valor de P 0.000.

Se comparó el fibrinógeno basal con fibrinógeno a los 12 meses y se encontró una media basal de 490.43 con una desviación estándar ± 79.73 y fibrinógeno a los 12 meses de 435.40 con desviación estándar ± 75.28 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando un valor de 55.02 con una desviación estándar ± 58.59 y un intervalo de confianza de 35.48-74.56 con un valor de P 0.000.

Se comparó el fibrinógeno 6 meses con fibrinógeno a los 12 meses y se encontró una media 6 meses de 438.40 con una desviación estándar ± 78.47 y fibrinógeno a los 12 meses de 435.40 con desviación estándar ± 75.28 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias

encontrando un valor de 3.00 con una desviación estándar ± 12.78 y un intervalo de confianza de -1.26-7.26 con un valor de P 0.162. **Tabla 8**

Variable	Media	Diferencia de Medias	de IC95%	t-Student Valor de p
Fibrinógeno Basal	490.43 DS 79.73	52.02 DS 56.89	33.05-70.99	0.000
Fibrinógeno 6 meses	438.40 DS 78.47			
Fibrinógeno Basal	490.43 DS 79.73	55.02 DS 58.59	35.48-74.56	0.000
Fibrinógeno 12 meses	435.40 DS 75.28			
Fibrinógeno 6 meses	438.40 DS 78.47	3.00 DS 12.78	-1.26-7.26	0.162
Fibrinógeno 12 meses	435.40 DS 75.28			

Tabla 8. Efectividad de la liraglutida en la disminución de los valores de fibrinógeno como marcador de inflamación sistémica

Para evaluar la efectividad de Liraglutida con respecto a los valores de Colesterol total se comparó el colesterol total basal con colesterol total a los 6 meses y se encontró una media basal de 194.05 con una desviación estándar ± 32.83 y colesterol a los 6 meses de 180.27 con desviación estándar ± 32.32 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando un valor de 13.78 con una desviación estándar ± 11.65 y un intervalo de confianza de 9.89-17.66 con un valor de P 0.000.

Se comparó el colesterol total basal con colesterol total a los 12 meses y se encontró una media basal de 194.05 con una desviación estándar ± 32.83 y colesterol a los 12 meses de 180.45 con desviación estándar ± 30.51 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando un valor de 13.59 con una desviación estándar ± 12.22 y un intervalo de confianza de 9.51-17.67 con un valor de P 0.000.

Se comparó el colesterol total 6 meses con colesterol total a los 12 meses y se encontró una media basal de 180.27 con una desviación estándar ± 32.32 y colesterol a los 12 meses de 180.45 con desviación estándar ± 30.51 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias

encontrando un valor de - 0.18 con una desviación estándar \pm 8.01 y un intervalo de confianza de - 2.86- 2.48 con un valor de P 0.887. **Tabla 9**

Variable	Media	Diferencia de Medias	IC95%	t- Student Valor de p
Colesterol total Basal	194.05 DS 32.83	13.78 DS	9.89-17.66	0.000
Colesterol total 6 meses	180.27 DS 32.32	11.65		
Colesterol total Basal	194.05 DS 32.83	13.59 DS	9.51-17.67	0.000
Colesterol total 12 meses	180.45 DS 30.51	12.22		
Colesterol total 6 meses	180.27 DS 32.32	- 0.18 DS	-2.86-2.48	0.887
Colesterol total 12 meses	180.45 DS 30.51	8.01		

Tabla 9. Efectividad de la liraglutida en la disminución de los valores de colesterol total.

Para evaluar la efectividad de Liraglutida con respecto a los valores de Colesterol HDL se comparó el HDL basal con HDL a los 6 meses y se encontró una media basal de 46 con una desviación estándar \pm 11.46 y HDL a los 6 meses de 48.02 con desviación estándar \pm 12.04. Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando -2.02 con una desviación estándar \pm 3.45 y un intervalo de confianza de -3.17- - 0.87 con un valor de P 0.001.

Se comparó el HDL basal con HDL a los 12 meses y se encontró una media basal de 46 con una desviación estándar \pm 11.46 y HDL a los 12 meses de 47.89 con desviación estándar \pm 11.40. Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando -1.89 con una desviación estándar \pm 3.43 y un intervalo de confianza de -3.03- - 0.74 con un valor de P 0.002.

Se comparó el HDL 6 meses con HDL a los 12 meses y se encontró una media basal de 48.02 con una desviación estándar \pm 12.04 y HDL a los 12 meses de 47.89 con desviación estándar \pm 11.40.

Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 0.13 con una desviación estándar \pm 2.27 y un intervalo de confianza de 0.34- - 0.62 con un valor de P 0.720.

Para evaluar la efectividad de Liraglutida con respecto a los valores de Colesterol LDL se comparó el LDL basal con LDL a los 6 meses y se encontró una media basal de 104.59 con una desviación estándar ± 26.20 y LDL a los 6 meses de 98.67 con desviación estándar ± 24.04 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 5.92 con una desviación estándar ± 6.94 y un intervalo de confianza de 3.60-8.23 con un valor de P 0.000.

Se comparó el LDL basal con LDL a los 12 meses y se encontró una media basal de 104.59 con una desviación estándar ± 26.20 y LDL a los 12 meses de 99.83 con desviación estándar ± 24.25 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 4.76 con una desviación estándar ± 7.59 y un intervalo de confianza de 2.22-7.28 con un valor de P 0.001.

Se comparó el LDL 6 meses con LDL a los 12 meses y se encontró una media 6 meses de 98.67 con una desviación estándar ± 24.04 y LDL a los 12 meses de 99.83 con desviación estándar ± 24.25 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando -1.16 con una desviación estándar ± 3.00 y un intervalo de confianza de -2.16 - - 0.16 con un valor de P 0.024.

Para evaluar la efectividad de Liraglutida con respecto a los valores de triglicéridos se comparó el valor de triglicéridos basal con triglicéridos a los 6 meses y se encontró una media basal de 214.32 con una desviación estándar ± 91.26 y triglicéridos a los 6 meses de 177.75 con desviación estándar ± 64.84 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 36.56 con una desviación estándar ± 47.52 y un intervalo de confianza de 20.72-52.41 con un valor de P 0.000.

Se comparó el valor de triglicéridos basal con triglicéridos a los 12 meses y se encontró una media basal de 214.32 con una desviación estándar ± 91.26 y triglicéridos a los 12 meses de 173.40 con desviación estándar ± 58.29 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias

encontrando 40.91 con una desviación estándar ± 56.28 y un intervalo de confianza de 22.15-59.68 con un valor de P 0.000.

Se comparó el valor de triglicéridos a los 6 meses con triglicéridos a los 12 meses y se encontró una media basal de 177.75 con una desviación estándar ± 64.84 y triglicéridos a los 12 meses de 173.40 con desviación estándar ± 58.29 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 4.35 con una desviación estándar ± 22.14 y un intervalo de confianza de -3.03- 11.73 con un valor de P 0.240. **Tabla 10**

Variable	Media	Diferencia de Medias	de IC95%	T-Student Valor de p
Triglicéridos Basal	214.32 DS 91.26	36.56 DS 47.52	20.72-52.41	0.000
Triglicéridos 6 meses	177.75 DS 64.84			
Triglicéridos Basal	214.32 DS 91.26	40.91 DS 56.28	22.15-59.68	0.000
Triglicéridos 12 meses	173.40 DS 58.29			
Triglicéridos 6 meses	177.75 DS 64.84	4.35 DS 22.14	-3.03-11.73	0.240
Triglicéridos 12 meses	173.40 DS 58.29			

Tabla 10. Efectividad de la liraglutida en la disminución de los valores de triglicéridos.

Para evaluar la efectividad de Liraglutida en los valores Aspartato aminotransferasa (AST) como marcador de inflamación sistémica, se comparó AST basal con AST a los 6 meses encontrando valores de AST basal de 30 con rango (24.50-42.00) así como AST a los 6 meses de 30 con rango de (24.00-36.00) obteniendo una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.010.

Se comparó AST basal con AST a los 12 meses encontrando valores de AST basal de 30 con rango (24.00-36.00) así como AST a los 12 meses de 30 con rango de (25.00-35.00) obteniendo una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.155.

Se comparó AST 6 meses con AST a los 12 meses encontrando valores de AST 6 meses de 30 con rango (24.00-36.00) así como AST a los 12 meses de 30 con rango de (25.00-35.00) obteniendo

una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.055.

Tabla 11

Variable	Mediana	Diferencia de Medianas	Wilcoxon Valor de p
AST Basal	30 (24.50-42.00)	0	0.010
AST 6 meses	30 (24.00-36.00)		
AST Basal	30 (24.00-36.00)	0	0.155
AST 12 meses	30 (25.00-35.00)		
AST 6 meses	30 (24.00-36.00)	0	0.055
AST 12 meses	30 (25.00-35.00)		

Tabla 11. Efectividad de la liraglutida en la disminución de los valores de AST como marcador de inflamación sistémica

Para evaluar la efectividad de Liraglutida con respecto a los valores de Ácido úrico se comparó el valor de ácido úrico basal con ácido úrico a los 6 meses y se encontró una media basal de 5.93 con una desviación estándar ± 1.21 y ácido úrico a los 6 meses de 5.64 con desviación estándar ± 1.18 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 0.29 con una desviación estándar ± 0.33 y un intervalo de confianza de 0.18-0.40 con un valor de P 0.000.

Se comparó el valor de ácido úrico basal con ácido úrico a los 12 meses y se encontró una media basal de 5.93 con una desviación estándar ± 1.21 y ácido úrico a los 12 meses de 5.62 con desviación estándar ± 1.13 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 0.31 con una desviación estándar ± 0.36 y un intervalo de confianza de -0.05-0.08 con un valor de P 0.635.

Tabla 12

Variable	Medias	Diferencia de Medias	IC95%	T-Student Valor de p
Ácido úrico Basal	5.93 DS 1.21	0.29 DS 0.33	0.18-0.40	0.000
Ácido úrico 6 meses	5.64 DS 1.18			
Ácido úrico Basal	5.93 DS 1.21	0.31 DS 0.36	0.18-0.43	0.000
Ácido úrico 12 meses	5.62 DS 1.13			
Ácido úrico 6 meses	5.64 DS 1.18	0.01 DS 0.20	-0.05-0.08	0.635
Ácido úrico 12 meses	5.62 DS 1.13			

Tabla 12. Efectividad de la liraglutida en la disminución de los valores de Ácido Úrico como marcador de inflamación sistémica

Para evaluar la efectividad de Liraglutida con respecto a los valores de peso corporal se comparó el valor de peso corporal basal con peso corporal a los 6 meses y se encontró una media basal de 95.51 con una desviación estándar ± 12.20 y peso corporal a los 6 meses de 90.08 con desviación estándar ± 11.35 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 5.43 con una desviación estándar ± 2.27 y un intervalo de confianza de 4.67-6.19 con un valor de P 0.000.

Se comparó el valor de peso corporal basal con peso corporal a los 12 meses y se encontró una media basal de 95.51 con una desviación estándar ± 12.20 y peso corporal a los 12 meses de 89.70 con desviación estándar ± 11.51 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 5.81 con una desviación estándar ± 2.52 y un intervalo de confianza de 4.97-6.65 con un valor de P 0.000.

Se comparó el valor de peso corporal 6 meses con peso corporal a los 12 meses y se encontró una media 6 meses de 90.08 con una desviación estándar ± 11.35 y peso corporal a los 12 meses de 89.70 con desviación estándar ± 11.51 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 0.38 con una desviación estándar ± 0.98 y un intervalo de confianza de 0.05-0.70 con un valor de P 0.024.

Para evaluar la efectividad de Liraglutida en los valores Índice de masa corporal (IMC) se comparó IMC basal con IMC a los 6 meses encontrando valores de IMC basal de 34.90 con rango (32.75-37.65) así como IMC a los 6 meses de 32.62 con rango de (30.85-35.44) obteniendo una diferencia de medianas de 2.28 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó IMC basal con IMC a los 12 meses encontrando valores de IMC basal de 34.90 con rango (32.75-37.65) así como IMC a los 12 meses de 32.72 con rango de (30.50-35.34) obteniendo

una diferencia de medianas de 2.18 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó IMC 6 meses con IMC a los 12 meses encontrando valores de IMC 6 meses de 32.62 con rango (30.85-35.44) así como IMC a los 12 meses de 32.72 con rango de (30.50-35.34) obteniendo una diferencia de medianas de -0.1 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.052. **Tabla 13**

Variable	Mediana	Diferencia de Medianas	de Wilcoxon Valor de p
IMC Basal	34.90 (32.75-37.65)	2.28	0.000
IMC 6 meses	32.62 (30.85-35.44)		
IMC Basal	34.90 (32.75-37.65)	2.18	0.000
IMC 12 meses	32.72 (30.50-35.34)		
IMC 6 meses	32.62 (30.85-35.44)	-0.1	0.052
IMC 12 meses	32.72 (30.50-35.34)		

Tabla 13. Efectividad de la liraglutida en la disminución del IMC

Para evaluar la efectividad de Liraglutida en los valores perímetro de cintura se comparó perímetro de cintura basal con perímetro de cintura a los 6 meses encontrando valores de perímetro de cintura basal de 109 con rango (102.75-117.00) así como perímetro de cintura a los 6 meses de 101 con rango de (97.50-110.00) obteniendo una diferencia de medianas de 9 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó perímetro de cintura basal con perímetro de cintura a los 12 meses encontrando valores de perímetro de cintura basal de 109 con rango (102.75-117.00) así como perímetro de cintura a los 12 meses de 102 con rango de (97.00-110.00) obteniendo una diferencia de medianas de 7 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó perímetro de cintura 6 meses con perímetro de cintura a los 12 meses encontrando valores de perímetro de cintura 6 meses de 101 con rango (97.50-110.00) así como perímetro de

cintura a los 12 meses de 102 con rango de (97.00-110.00) obteniendo una diferencia de medianas de -1 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.049.

Para evaluar la efectividad de Liraglutida con respecto a los valores de Perímetro de cadera se comparó el valor de perímetro de cadera basal con el valor de perímetro de cadera a los 6 meses y se encontró una media basal de 118.33 con una desviación estándar ± 7.85 y perímetro de cadera a los 6 meses de 112.48 con desviación estándar ± 7.72 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 5.85 con una desviación estándar ± 4.70 y un intervalo de confianza de 4.28-7.42 con un valor de P 0.000.

Se comparó el valor de perímetro de cadera basal con el valor de perímetro de cadera a los 12 meses y se encontró una media basal de 118.33 con una desviación estándar ± 7.85 y perímetro de cadera a los 12 meses de 111.91 con desviación estándar ± 7.36 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 6.41 con una desviación estándar ± 5.05 y un intervalo de confianza de 4.73-8.10 con un valor de P 0.000.

Se comparó el valor de perímetro de cadera 6 meses con el valor de perímetro de cadera a los 12 meses y se encontró una media 6 meses de 112.48 con una desviación estándar ± 7.72 y perímetro de cadera a los 12 meses de 111.91 con desviación estándar ± 7.36 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 0.56 con una desviación estándar ± 1.42 y un intervalo de confianza de 0.09-1.04 con un valor de P 0.021.

Para evaluar la efectividad de Liraglutida en el valor de Índice cintura/cadera, se comparó el índice de cintura/cadera basal con índice de cintura/cadera a los 6 meses encontrando valores de índice de cintura/cadera basal de 0.94 con rango (0.84-0.98) así como índice de cintura/cadera a los 6

meses de 0.93 con rango de (0.85-0.98) obteniendo una diferencia de medianas de 0.01 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.23.

Se comparó el índice de cintura/cadera basal con índice de cintura/cadera a los 12 meses encontrando valores de índice de cintura/cadera basal de 0.94 con rango (0.84-0.98) así como índice de cintura/cadera a los 12 meses de 0.93 con rango de (0.86-0.98) obteniendo una diferencia de medianas de 0.01 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.27.

Se comparó el índice de cintura/cadera 6 meses con índice de cintura/cadera a los 12 meses encontrando valores de índice de cintura/cadera 6 meses de 0.93 con rango (0.85-0.98) así como índice de cintura/cadera a los 12 meses de 0.93 con rango de (0.86-0.98) obteniendo una diferencia de medianas de 0.00 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.37.

Para evaluar la efectividad de Liraglutida con respecto a los valores de grasa corporal se comparó el valor de grasa corporal basal con el valor de grasa corporal a los 6 meses y se encontró una media basal de 43.30 con una desviación estándar ± 7.09 y grasa corporal a los 6 meses de 41.15 con desviación estándar ± 7.00 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 2.14 con una desviación estándar ± 1.73 y un intervalo de confianza de 1.56-2.72 con un valor de P 0.000.

Se comparó el valor de grasa corporal basal con el valor de grasa corporal a los 12 meses y se encontró una media basal de 43.30 con una desviación estándar ± 7.09 y grasa corporal a los 12 meses de 40.64 con desviación estándar ± 6.90 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 2.65 con una desviación estándar ± 1.84 y un intervalo de confianza de 2.04-3.27 con un valor de P 0.000.

Se comparó el valor de grasa corporal 6 meses con el valor de grasa corporal a los 12 meses y se encontró una media 6 meses de 41.15 con una desviación estándar ± 7.00 y grasa corporal a los 12 meses de 40.64 con desviación estándar ± 6.90 . Se realizó prueba T-Student para conocer la diferencia de medias encontrando 0.51 con una desviación estándar ± 0.82 y un intervalo de confianza de 0.23-0.78 con un valor de P 0.001.

Para evaluar la efectividad de Liraglutida en el valor de Índice grasa visceral, se comparó el índice de grasa visceral basal con índice de grasa visceral a los 6 meses encontrando valores de índice de grasa visceral basal de 11 con rango (9.00-14.00) así como índice de grasa visceral a los 6 meses de 9 con rango de (8.00-11.50) obteniendo una diferencia de medianas de 2 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó el índice de grasa visceral basal con índice de grasa visceral a los 12 meses encontrando valores de índice de grasa visceral basal de 11 con rango (9.00-14.00) así como índice de grasa visceral a los 12 meses de 9 con rango de (8.00-11.00) obteniendo una diferencia de medianas de 2 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.000.

Se comparó el índice de grasa visceral 6 meses con índice de grasa visceral a los 12 meses encontrando valores de índice de grasa visceral 6 meses de 9 con rango (8.00-11.50) así como índice de grasa visceral a los 12 meses de 9 con rango de (8.00-11.00) obteniendo una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.046. **Tabla 14**

Variable	Mediana	Diferencia de Medianas	Wilcoxon Valor de p
Grasa visceral Basal	11 (9.00-14.00)	2	0.000
Grasa visceral 6 meses	9 (8.00-11.50)		
Grasa visceral Basal	11 (9.00-14.00)	2	0.000
Grasa visceral 12 meses	9 (8.00-11.00)		
Grasa visceral 6 meses	9 (8.00-11.50)	0	0.046
Grasa visceral 12 meses	9 (8.00-11.00)		

Tabla 14. Efectividad de la liraglutida en la disminución del porcentaje de grasa visceral.

Se evaluó la cantidad de ejercicio/día realizado durante el protocolo de investigación. Se comparó el ejercicio diario basal realizado con el ejercicio diario a los 6 meses encontrando valores de ejercicio basal de 5.00 con rango (4.00-6.00) así como ejercicio a los 6 meses de 5 con rango de (4.00-5.00) obteniendo una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.010.

Se comparó el ejercicio diario basal realizado con el ejercicio diario a los 12 meses encontrando valores de ejercicio basal de 5.00 con rango (4.00-6.00) así como ejercicio a los 12 meses de 5 con rango de (4.00-5.00) obteniendo una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.008.

Se comparó el ejercicio diario de los 6 meses realizado con el ejercicio diario a los 12 meses encontrando valores de ejercicio a los 6 meses de 5.00 con rango (4.00-5.00) así como ejercicio a los 12 meses de 5 con rango de (4.00-5.00) obteniendo una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.584.

Se evaluó la cantidad de ejercicio minutos/día realizado durante el protocolo de investigación. Se comparó el ejercicio minutos/día basal realizado con el ejercicio minutos/día a los 6 meses encontrando valores de ejercicio minutos/ día basal de 35.00 con rango (30.00-40.00) así como ejercicio minuto/día a los 6 meses de 35 con rango de (30.00-40.00) obteniendo una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.317.

Se comparó el ejercicio minutos/día basal realizado con el ejercicio minutos/día a los 12 meses encontrando valores de ejercicio minutos/ día basal de 35.00 con rango (30.00-40.00) así como ejercicio minuto/día a los 12 meses de 35 con rango de (30.00-40.00) obteniendo una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.180.

Se comparó el ejercicio minutos/día 6 meses realizado con el ejercicio minutos/día a los 12 meses encontrando valores de ejercicio minutos/ día 6 meses de 35.00 con rango (30.00-40.00) así como ejercicio minuto/día a los 12 meses de 35 con rango de (30.00-40.00) obteniendo una diferencia de medianas de 0 aplicando prueba de Wilcoxon para obtener un valor de P de 0.593.

X. DISCUSIÓN

En el servicio de Endocrinología y medicina interna del Hospital General Regional N° 1 Querétaro uno de los principales hallazgos y motivos de atención médica es el sobrepeso y obesidad. Desde la perspectiva poblacional y del sistema de salud, el objetivo es prevenir la obesidad y disminuir la prevalencia, sin embargo, es una realidad que está presente y debe ser abordada por las implicaciones asociado a otros trastornos de la salud como la dislipidemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina. Desde esta perspectiva estudiar a la población con obesidad genera conocimiento que puede ser aplicado en la práctica clínica, en particular el manejo medicamentoso de la resistencia a la insulina, en ese contexto se enmarcan los resultados que aquí se presentan.

Se analizó la efectividad del uso de Liraglutida en pacientes con obesidad para evaluar la resistencia a la insulina, se comparó HOMA basal con HOMA a los 6 meses encontrando un HOMA basal con mediana de 3.6 (3.06-4.30) y HOMA a los 6 meses de 2.8 (2.30-3.45) con una diferencia de medianas de 0.8 y un valor de P de 0.000, considerándose estadísticamente significativo, así mismo se comparó HOMA basal con HOMA a los 12 meses con un valor de 2.7 (2.35-3.45) con diferencia de medianas de 0.9 y valor de P de 0.000, estadísticamente significativo, con lo que se comprobó que el uso de liraglutida, disminuye valor de HOMA durante el uso del

medicamento y una vez después de suspenderlo el valor de HOMA permanece constante. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el valor de HOMA, una vez suspendido el medicamento, entre el mes 6 y el mes 12. Se comparó la glucosa en ayuno de 98 (91.50-99.00) y glucosa a los 6 meses de 91 (86.00-93.00) con diferencia de medianas de 7 P de (0.000) y glucosa a los 12 meses de 90 (85.50-93.00) con diferencia de medianas de 8 y P de (0.000), siendo estadísticamente significativo aun suspendido el tratamiento después de 6 meses, del mismo modo que la disminución de insulina endógena, con valores iniciales de 15 U (13.35-19.40) e insulina a los 6 meses de 12.30 (10.50-16.15) con diferencia de medianas de 2.7 y valor de P de 0.000 e insulina a los 12 meses de 12 (10.45-16.15) con diferencia de medianas de 3 y valor de P de 0.000, valores que se encuentran directamente proporcionales a la disminución de HOMA.

Suspender la aplicación de liraglutida a los 6 meses tuvo por finalidad identificar cambios en las variables clínicas y paraclínicas mostrando un antes y después evidenciando que la tendencia en la disminución de la resistencia a la insulina se detiene y permanece en niveles normales el resto del tiempo, lo cual puede dar lugar a la hipótesis de que aun después de suspender su uso, continua ejerciendo sus efectos sistémicos aunque en menor medida, con valores estadísticamente significativos aun después de suspender el tratamiento.

Otros estudios realizados han comparado el uso de liraglutida/metformina versus glimepirida en pacientes con diabetes tipo 2, identificando así de acuerdo al estudio LEAD-2 un adecuado control glucémico, reducción de peso corporal y disminución del riesgo de hipoglucemia con el uso de liraglutida. De igual forma, el estudio LEAD-5 evaluó la efectividad de Liraglutida mas metformina y sulfonilurea, identificando mejoría en el control glucémico y el peso corporal en comparación con placebo e insulina glargina. (Russell-Jones et al. 2009)

El estudio LEAD-3 evaluó la liraglutida como terapia farmacológica inicial para la diabetes tipo 2, evaluando su seguridad y eficacia en la disminución de la HbA1c, el peso, menor índice de hipoglucemia y mejor control de la presión arterial sistémica. La presión arterial sistólica se redujo en 3,6 mmHg con liraglutida 1,8 mg ($P < 0,0118$ frente a glimepirida) y en 2,1 mmHg con liraglutida 1,2 mg ($P = \text{NS}$ frente a glimepirida) en el ensayo LEAD-3. En el mismo estudio se informaron disminuciones no significativas en la presión arterial diastólica. (Colagiuri, Frid, y Zdravkovic 2008)

Las medidas de resistencia a la insulina, es decir, la evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR), también se han estudiado en los ensayos LEAD.

En LEAD-3, el ensayo de monoterapia, la resistencia a la insulina disminuyó un 0,65 % con liraglutida 1,2 mg ($P = 0,0249$ frente a glimepirida) y un 1,35 % con liraglutida 1,8 mg ($P = 0,0011$ frente a glimepirida), mientras que aumentó un 0,85 % en el grupo de glimepirida. No se informaron diferencias significativas entre los grupos de índices de función de las células β . 56 LEAD-1 y -2, sin embargo, no informaron ninguna mejora en la sensibilidad a la insulina con liraglutida. (Garber et al. 2009)

Por otra parte, Jendle J, Nauck et cols convencidos de que la disminución de peso mejora los resultados terapéuticos y reduce las complicaciones en los diabéticos establecen que la liraglutida se convierte en el fármaco de elección para los pacientes obesos con diabetes, identificando también la importancia del control del síndrome de resistencia a la insulina para conducir a mejores resultados cardiovasculares. (Jendle et al., 2008)

Su et al. demostraron que GLP-1 disminuyó significativamente HOMA-IR en ratones db/db. Lee y otros, informaron que la exendina-4 mejora la inflamación lobular y reduce notablemente la acumulación de lípidos, incluidos los ácidos grasos libres y los triglicéridos en el

hígado graso de ratones C57BL/6J obesos inducidos por una dieta rica en grasas, mejorando así la esteatosis hepática. En dicho estudio, la tinción con H&E de muestras de hígado de ratones db/db tratados con liraglutida reveló una estructura lobular mejorada, con una inflamación lobulillar reducida y menos gotas de lípidos dentro de las células en comparación con el grupo de control-placebo tratado con solución salina. (Qin et al. 2018)

Diana Hull, Kathy Guo et al. mediante el subestudio metabólico del ensayo LEAN doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, evaluaron a 14 pacientes con Hígado graso no alcohólico comprobado por biopsia, quienes fueron asignados aleatoriamente a recibir 1.8 mg de liraglutida versus placebo durante 12 semanas, los pacientes se sometieron a pinzamientos euglucémicos hiperinsulinémicos emparejados de dos pasos que incorporaron isótopos estables con microdiálisis de tejido adiposo concomitante, identificando que liraglutida disminuyó significativamente el peso, la circunferencia de la cintura, HbA1c, la glucosa en ayunas, LDL y enzimas hepáticas en comparación con placebo. La liraglutida disminuyó significativamente los ácidos grasos no esterificados (NEFA) circulantes y redujo la concentración de insulina y la lipólisis del tejido adiposo, como lo demuestra la reducción de las concentraciones de glicerol en el líquido intersticial, por lo que se concluye que la terapia con análogos de GLP-1 podría ser un tratamiento novedoso para pacientes con esta afección. (Armstrong et al. 2014)

Finalmente, en un estudio cruzado aleatorizado controlado con placebo, en 32 pacientes con tolerancia a la glucosa normal o levemente alterada, fueron aleatorizados a recibir liraglutida y placebo durante 3 semanas cada uno con el objetivo de determinar si la liraglutida suprime las elevaciones postprandiales de los lípidos y, por lo tanto, protege contra la resistencia a la insulina inducida por una dieta rica en ácidos grasos saturados (SFA). Se realizaron pruebas de supresión de insulina (IST) al inicio y después de una dieta enriquecida con SFA de 24 horas después de cada

tratamiento. La glucosa plasmática, la insulina, los triglicéridos y los ácidos grasos no esterificados (NEFA) se midieron durante las 8 horas iniciales (desayuno y almuerzo) con la dieta SFA. Un subconjunto de participantes se sometió a mediciones ex vivo de la vasodilatación mediada por insulina de las arteriolas del tejido adiposo y las proteínas reguladoras del metabolismo de la glucosa en el músculo esquelético. La liraglutida redujo la glucosa plasmática, los triglicéridos y las concentraciones de NEFA durante la dieta SFA (en un 50 %, 25 % y 9 %, respectivamente), y la dieta SFA aumentó la glucosa plasmática durante la IST (en un 36 %; todos $P < 0,01$ frente a placebo). El deterioro de la vasodilatación inducido por la dieta SFA con placebo (-9,4 % frente al valor inicial; $P < 0,01$) mejoró con liraglutida (-4,8 %; $P = 0,1$ frente al valor inicial). En el músculo esquelético, la liraglutida eliminó el aumento inducido por SFA en la expresión de la proteína que interactúa con tiorredoxina (TxNIP) (disminución del 75 %; $P < 0,01$ frente a placebo) y aumentó la fosforilación de la proteína quinasa activada por 5'AMP (AMPK) (50 % frente a -3%; $p = 0,04$ frente a placebo) concluyéndose así que la liraglutida disminuyó la resistencia a la insulina periférica inducida por una dieta enriquecida con SFA. Este efecto puede estar relacionado con la mejora de la función microvascular y la modulación de las vías TxNIP y AMPK en el músculo esquelético. (Koska et al. 2018)

Dichos estudios son parte fundamental para el conocimiento e inicio de nuevas terapias farmacológicas dirigidas que permiten a los médicos tener nuevas oportunidades de tratamiento para mejorar no solo de glucosa sino que además, estos resultados han llevado a la hipótesis de que la liraglutida es eficaz no solo para corregir la hiperglucemia, la obesidad y la resistencia a la insulina, sino que también tiene efectos pleiotrópicos, como la reducción de la presión arterial, la disminución de ácidos grasos, etc. sin embargo, el campo de estudio para evaluar la efectividad de

liraglutida en la mayoría de los estudios, se basó en pacientes con diagnóstico previo de diabetes tipo 2 o alguna comorbilidad asociada como hígado graso no alcohólico.

Hasta este momento no existe reporte en la literatura médica de los efectos de liraglutida en pacientes sin diagnóstico de diabetes.

En el presente estudio se determina la efectividad de análogo GLP-1 (liraglutida) en el contexto del paciente con obesidad y resistencia a la insulina, pero sin un diagnóstico de diabetes, es decir, considerándolo como enfoque preventivo más que curativo, tomando este momento como una ventana de oportunidad terapéutica en la progresión del desarrollo natural de la enfermedad y sus complicaciones.

Al mismo tiempo durante el desarrollo del artículo se identificó el cambio y mejoría de distintas variables, además de la mejoría en el control glucémico, en la resistencia a la insulina, en los niveles de glucosa en ayuno y de hemoglobina glucosilada e insulina endógena, se identificó disminución de valores de presión arterial media, así como disminución de marcadores de inflamación sistémica.

Se comparó TAM basal de 90 mm Hg (83.50-98.50 mm Hg) con TAM a los 6 meses 87 mm Hg (80-90 mm Hg) obteniendo una diferencia de medianas de 3 con un valor de P de 0.000, la cual se mantuvo hasta los 12 meses con TAM de 85 mm Hg (80-90 mm Hg) con diferencia de medianas de 5 con un valor de P de 0.000 estadísticamente significativo.

Como marcador de inflamación sistémica, se comparó el valor de PCR basal de 1.10 (0.80-1.45) con PCR a los 6 meses de 0.90 (0.65-1.25) obteniendo una diferencia de medianas de 0.20 (P de 0.000) permaneciendo con valores a los 12 meses de 0.90 (0.70-1.20) obteniendo una diferencia de medianas de 0.20 (P de 0.000), sin cambios estadísticamente significativos entre los 6 y los 12 meses luego de haber suspendido el tratamiento.

Otro marcador de inflamación sistémica obtenido fue el fibrinógeno, con un resultado basal de 490.43 ± 79.73 y fibrinógeno a los 6 meses de 438.40 ± 78.47 . Con diferencia de medias 52.02 ± 56.89 y un IC de 33.05-70.99 (P 0.000), el cual permaneció constante después de los 6 meses de suspender el tratamiento con valores a los 12 meses de 435.40 ± 75.28 . con diferencia de medias de 55.02 ± 58.59 IC de 35.48-74.56 (P 0.000)

Finalmente, como último marcador de inflamación sistémica se comparó el valor de ácido úrico basal 5.93 ± 1.21 y ácido úrico a los 6 meses de 5.64 ± 1.18 . Con una diferencia de medias de 0.29 ± 0.33 IC 0.18-0.40 P (0.000) sin cambios estadísticamente significativos de los 6-12 meses después de haber suspendido el tratamiento.

No se identificaron cambios estadísticamente significativos en los niveles de AST durante el seguimiento a los 12 meses

Se sabe hasta la fecha, de acuerdo a las investigaciones realizadas previamente que la obesidad promueve la resistencia a la insulina a través de la alteración de las funciones metabólicas y endocrinas en el tejido adiposo. La obesidad se correlaciona con niveles elevados de citoquinas pro inflamatorias como la interleucina-1 β (IL-1 β), el factor de necrosis tisular- α (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6) que estimulan la lipólisis y provocan a la hiperlipidemia. (Makki, Froguel, y Wolowczuk 2013)

En el presente estudio, demostramos que la liraglutida mejora la sensibilidad a la insulina, y disminuye marcadores de inflamación sistémica como PCR, Fibrinógeno y ácido úrico en el contexto del paciente con obesidad, siendo esta la principal causa asociada a su elevación.

Se observó durante el protocolo de estudio una pérdida de peso significativa comparando el IMC inicial de 34.90 (32.75-37.65) con IMC a los 6 meses de 32.62 (30.85-35.44) P = (0.000) el cual permaneció constante a los 12 meses con valor de 32.72 (30.50-35.34) (P de 0.000). De la

pérdida de peso un dato importante a mencionar y que se encuentra asociada a mayor riesgo cardiovascular es la disminución de la grasa visceral siendo esta inicial de 11% (9.00-14.00) y a los 6 meses de 9% (8.00-11.50) $P = (0.000)$ la cual permaneció constante luego de suspender el tratamiento a los 12 meses de 9% con (8.00-11.00) y valor de P de (0.000)

Se evaluó la efectividad de liraglutida con respecto a los valores de colesterol total como marcador de control de perfil metabólico, siendo este basal de 194.05 ± 32.83 y a los 6 meses de 180.27 ± 32.32 . con una diferencia de medias de 13.78 ± 11.65 y un IC de 9.89-17.66, $P (0.000)$ permaneciendo constante a los 12 meses con valor de 180.45 ± 30.51 . $P (0.000)$. De manera semejante sucedió con la disminución de triglicéridos con valor inicial de 214.32 ± 91.26 y triglicéridos a los 6 meses de 177.75 ± 64.84 . con diferencia de medias 36.56 ± 47.52 y un IC de 20.72-52.41 $P (0.000)$ permaneciendo constante a los 12 meses con valor de 173.40 ± 58.29 . $P (0.000)$.

Con los datos obtenidos anteriormente mencionados es posible identificar y clasificar a la obesidad como un estado de inflamación crónica que además se asocia con aumento en la incidencia de otras comorbilidades como dislipidemias, hipertensión arterial, síndrome de resistencia a la insulina, las cuales pueden estar presentes aun sin tener un diagnóstico de diabetes y que su identificación e inicio de tratamiento de manera oportuna puede disminuir la progresión de las patologías y sus complicaciones asociadas.

Si bien no se dispone de datos a largo plazo de los desenlaces cardiovasculares y metabólicos con el uso de liraglutida en pacientes con obesidad y resistencia a la insulina sin diabetes el presente estudio podría ser la base para el inicio de nuevos ensayos clínicos doble ciego aleatorizados que nos permitan identificar parámetros y efectividad a largo plazo, así como sus factores asociados.

Como parte de las fortalezas en este protocolo de investigación podremos mencionar que el presente es el primer estudio que se lleva a cabo en pacientes con resistencia a la insulina y obesidad para evaluar la efectividad de liraglutida en su disminución, así como en el control metabólico y de disminución de parámetros de inflamación sistémica.

Algunos de los conceptos que pudieran considerarse una debilidad dentro del protocolo son que no fue posible realizar un ensayo aleatorizado ni cegado, además de contar con un tamaño pequeño en la muestra obtenida.

XI. CONCLUSIONES

- La liraglutida es un análogo del GLP-1 con eficacia, seguridad y tolerabilidad en pacientes con obesidad y síndrome de resistencia a la insulina.
- Se demostró su efectividad en la reducción del peso corporal y en la disminución de la grasa visceral, la disminución de glucosa en ayuno, de hemoglobina glucosilada y de insulina endógena, al tiempo que reduce la resistencia a la insulina de acuerdo a la clasificación HOMA-IR.
- Se identificó que Liraglutida reduce los niveles de colesterol y triglicéridos, lo cual lo convierte en una opción atractiva para los pacientes con obesidad y Dislipidemia.
- Liraglutida demostró efectos pleiotrópicos los cuales nos revelan un carácter multifacético de la molécula capaces de disminuir la presión arterial sistólica, así como otros marcadores de inflamación sistémica, asociados al estado de inflamación crónica presentes en la obesidad, lo cual podría a largo plazo estar asociado a la disminución de riesgo cardiovascular, así como en la prevención del desarrollo de patologías asociadas como la diabetes tipo 2.
- En el presente estudio se determina la efectividad de análogo GLP-1 (liraglutida) en el contexto del paciente con obesidad y resistencia a la insulina, pero sin un diagnóstico de diabetes, es decir, considerándolo como enfoque preventivo más que curativo, tomando este momento como una ventana de oportunidad terapéutica en la progresión del desarrollo natural de la enfermedad y sus complicaciones.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Acosta B, A. M., Escalona O, M., Maiz G, A., Pollak C, F., & Leighton P, F. (2002). Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la Región Metropolitana de Chile. *Revista Medica de Chile*, 130(11). <https://doi.org/10.4067/s0034-98872002001100004>
- Anderson, Ethan J., Mary E. Lustig, Kristen E. Boyle, Tracey L. Woodlief, Daniel A. Kane, Chien-Te Lin, Jesse W. Price 3rd, et al. 2009. “Mitochondrial H₂O₂ Emission and Cellular Redox State Link Excess Fat Intake to Insulin Resistance in Both Rodents and Humans”. *The Journal of Clinical Investigation* 119 (3): 573–81. <https://doi.org/10.1172/JCI37048>.
- Armstrong, Matthew, Diana Hull, Kathy Guo, Darren Barton, Jinglei Yu, Jeremy Tomlinson, y Philip Newsome. 2014. “Effect of Liraglutide on Adipose Insulin Resistance and Hepatic De-Novo Lipogenesis in Non-Alcoholic Steatohepatitis: Substudy of a Phase 2, Randomised Placebo-Controlled Trial”. *Lancet* 383: S21. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60284-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60284-1).
- Artunc, Ferruh, Erwin Schleicher, Cora Weigert, Andreas Fritsche, Norbert Stefan, y Hans-Ulrich Häring. 2016. “The Impact of Insulin Resistance on the Kidney and Vasculature”. *Nature Reviews. Nephrology* 12 (12): 721–37. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.145>.
- Astrup, Arne, Stephan Rössner, Luc Van Gaal, Aila Rissanen, Leo Niskanen, Mazin Al Hakim, Jesper Madsen, Mads F. Rasmussen, Michael E. J. Lean, y NN8022-1807 Study Group. 2009. “Effects of Liraglutide in the Treatment of Obesity: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study”. *Lancet* 374 (9701): 1606–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61375-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61375-1).
- Barazzoni, R., M. Zanetti, G. Gortan Cappellari, A. Semolic, M. Boschelle, E. Codarin, A. Pirulli, L. Cattin, y G. Guarnieri. 2012. “Fatty Acids Acutely Enhance Insulin-Induced Oxidative Stress and Cause Insulin Resistance by Increasing Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) Generation and Nuclear Factor- κ B Inhibitor ($\text{I}\kappa\text{B}$)-Nuclear Factor- κ B (NF κ B) Activation in Rat Muscle, in the Absence of Mitochondrial Dysfunction”. *Diabetologia* 55 (3): 773–82. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2396-x>.
- Barazzoni, Rocco, Gianluca Gortan Cappellari, Maurizio Ragni, y Enzo Nisoli. 2018. “Insulin Resistance in Obesity: An Overview of Fundamental Alterations”. *Eating and Weight Disorders: EWD* 23 (2): 149–57. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0481-6>.
- Bonnard, Charlotte, Annie Durand, Simone Peyrol, Emilie Chanseau, Marie-Agnes Chauvin, Béatrice Morio, Hubert Vidal, y Jennifer Rieusset. 2008. “Mitochondrial Dysfunction Results from Oxidative Stress in the Skeletal Muscle of Diet-Induced Insulin-Resistant Mice”. *The Journal of Clinical Investigation* 118 (2): 789–800. <https://doi.org/10.1172/JCI32601>.

- Boulé, Normand G., S. John Weisnagel, Timo A. Lakka, Angelo Tremblay, Richard N. Bergman, Tuomo Rankinen, Arthur S. Leon, et al. 2005. “Effects of Exercise Training on Glucose Homeostasis: The HERITAGE Family Study”. *Diabetes Care* 28 (1): 108–14. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.1.108>.
- Breen, Danna M., y Adria Giacca. 2011. “Effects of Insulin on the Vasculature”. *Current Vascular Pharmacology* 9 (3): 321–32. <https://doi.org/10.2174/157016111795495558>.
- by:, Introduced. s/f. “American medical association house of delegates”. Npr.org. Consultado el 26 de enero de 2023. <https://media.npr.org/documents/2013/jun/ama-resolution-obesity.pdf>.
- Cappellari, Gortan. 2017. “Unacylated ghrelin normalizes skeletal muscle oxidative stress and prevents muscle catabolism by enhancing tissue mitophagy in experimental chronic kidney disease”. *Faseb j.* <https://doi.org/10.1096/fj.201700126r>.
- Chun, Tae-Hwa, Mayumi Inoue, Hiroko Morisaki, Itaru Yamanaka, Yoshihiro Miyamoto, Tomonori Okamura, Kaori Sato-Kusubata, y Stephen J. Weiss. 2010. “Genetic Link between Obesity and MMP14-Dependent Adipogenic Collagen Turnover”. *Diabetes* 59 (10): 2484–94. <https://doi.org/10.2337/db10-0073>.
- Cohen, Jordana B., y Debbie L. Cohen. 2015. “Cardiovascular and Renal Effects of Weight Reduction in Obesity and the Metabolic Syndrome”. *Current Hypertension Reports* 17 (5): 34. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0544-2>.
- Colagiuri, S., A. Frid, y M. Zdravkovic. 2008. “Liraglutide, an analogue of human GLP-1, reduces systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes Diabetology”. *Diabetology*.
- Després, Jean-Pierre, y Isabelle Lemieux. 2006. “Abdominal Obesity and Metabolic Syndrome”. *Nature* 444 (7121): 881–87. <https://doi.org/10.1038/nature05488>.
- Engin, Atilla. 2017. “The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome”. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 960: 1–17. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_1.
- Frøssing, Signe, Malin Nylander, Elizaveta Chabanova, Jan Frystyk, Jens J. Holst, Caroline Kistorp, Sven O. Skouby, y Jens Faber. 2018. “Effect of Liraglutide on Ectopic Fat in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial”. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 20 (1): 215–18. <https://doi.org/10.1111/dom.13053>.
- Garber, Alan, Robert Henry, Robert Ratner, Pedro A. Garcia-Hernandez, Hiromi Rodriguez-Pattzi, Israel Olvera-Alvarez, Paula M. Hale, Milan Zdravkovic, Bruce Bode, y 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): 473–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61246-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61246-5).
- Garvey, W. T., L. Maianu, J. H. Zhu, G. Brechtel-Hook, P. Wallace, y A. D. Baron. 1998. “Evidence for Defects in the Trafficking and Translocation of GLUT4 Glucose Transporters in Skeletal Muscle as a Cause of Human Insulin Resistance”. *The Journal of Clinical Investigation* 101 (11): 2377–86. <https://doi.org/10.1172/JCI1557>.
- Geurts, L., A. M. Neyrinck, N. M. Delzenne, C. Knauf, y P. D. Cani. 2014. “Gut Microbiota Controls Adipose Tissue Expansion, Gut Barrier and Glucose Metabolism: Novel Insights into Molecular Targets and Interventions Using Prebiotics”. *Beneficial Microbes* 5 (1): 3–17. <https://doi.org/10.3920/BM2012.0065>.
- Gómez-Serrano, María, Emilio Camafeita, Juan A. López, Miguel A. Rubio, Irene Bretón, Inés García-Consuegra, Eva García-Santos, et al. 2017. “Differential Proteomic and Oxidative Profiles Unveil Dysfunctional Protein Import to Adipocyte Mitochondria in Obesity-Associated Aging and Diabetes”. *Redox Biology* 11: 415–28. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.013>.
- Guarnieri, Gianfranco, Michela Zanetti, Pierandrea Vinci, Maria Rosa Cattin, y Rocco Barazzoni. 2009. “Insulin Resistance in Chronic Uremia”. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 19 (1): 20–24. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2008.11.014>.
- Hocking, S. 2013. “Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots”. *Endocr rev* 34 (4): 463–500. <https://doi.org/10.1210/er.2012-104116>.
- Jamka, Małgorzata, Edyta Mądry, Patrycja Krzyżanowska-Jankowska, Damian Skrypnik, Monika Szulińska, Radosław Mądry, Aleksandra Lisowska, et al. 2021. “The Effect of Endurance and Endurance-Strength Training on Body Composition and Cardiometabolic Markers in Abdominally Obese Women: A Randomised Trial”. *Scientific Reports* 11 (1): 12339. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90526-7>.
- Jendle, J., M. A. Nauck, y D. Mathews. 2008. “Body weight reduction with liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue in type 2 diabetes”. *is primarily from adipose tissue and adipose tissue lost in predominantly visceral fat Diabetology* 51.
- Kadowaki, Takashi, Toshimasa Yamauchi, Naoto Kubota, Kazuo Hara, Kohjiro Ueki, y Kazuyuki Tobe. 2006. “Adiponectin and Adiponectin Receptors in Insulin Resistance, Diabetes, and the Metabolic Syndrome”. *The Journal of Clinical Investigation* 116 (7): 1784–92. <https://doi.org/10.1172/JCI29126>.
- Kamenova, Petya. 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>.

- Kern, P. A., M. Saghizadeh, J. M. Ong, R. J. Bosch, R. Deem, y R. B. Simsolo. 1995. "The Expression of Tumor Necrosis Factor in Human Adipose Tissue. Regulation by Obesity, Weight Loss, and Relationship to Lipoprotein Lipase". *The Journal of Clinical Investigation* 95 (5): 2111–19. <https://doi.org/10.1172/JCI117899>.
- Kimura, I. 2013. "The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the shortchain fatty acid receptor gpr43". *Nat commun* 4. <https://doi.org/10.1038/ncomms285>.
- Koska, Juraj, Lizette Lopez, Karen D'Souza, Tracy Osredkar, James Deer, Julie Kurtz, Arline D. Salbe, Sherman M. Harman, y Peter D. Reaven. 2018. "Effect of Liraglutide on Dietary Lipid-induced Insulin Resistance in Humans". *Diabetes, Obesity & Metabolism* 20 (1): 69–76. <https://doi.org/10.1111/dom.13037>.
- Landin, K., L. Tengborn, y U. Smith. 1990. "Elevated Fibrinogen and Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1) in Hypertension Are Related to Metabolic Risk Factors for Cardiovascular Disease". *Journal of Internal Medicine* 227 (4): 273–78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1990.tb00157.x>.
- Lin, De, Tae-Hwa Chun, y Li Kang. 2016. "Adipose Extracellular Matrix Remodelling in Obesity and Insulin Resistance". *Biochemical Pharmacology* 119: 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.05.005>.
- Makki, Kassem, Philippe Froguel, y Isabelle Wolowczuk. 2013. "Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines". *ISRN Inflammation* 2013: 139239. <https://doi.org/10.1155/2013/139239>.
- Pataky, Z., E. Bobbioni-Harsch, y A. Golay. 2010. "Open Questions about Metabolically Normal Obesity". *International Journal of Obesity (2005)* 34 Suppl 2 (S2): S18-23. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.235>.
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Pollak, C. 2016. "Felipe Insulin resistance: truths and controversies". *Ev. Med. Clin. Condes* 27 (2): 171–78.
- Popkin, Barry M. 2015. "Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic". *Current Diabetes Reports* 15 (9): 64. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0631-4>.
- Qin, Yu, Min Chen, Yan Yang, Xin-rong Zhou, Shi-ying Shao, Dao-wen Wang, y Gang Yuan. 2018. "Liraglutide improves hepatic insulin resistance via the canonical Wnt signaling pathway". *Molecular medicine reports*. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8737>.

- Roberts, Christian K., Andrea L. Hevener, y R. James Barnard. 2013. “Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training”. *Comprehensive Physiology* 3 (1): 1–58. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110062>.
- Rojas, Joselyn, Valmore Bermúdez, Elliuz Leal, Raquel Cano, Yettana Luti, Luis Acosta, Freddy Finol, et al. 2008. “Insulinorresistencia e hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular”. *Archivos venezolanos de farmacología y terapéutica* 27 (1): 29–39. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642008000100008.
- Romero Martínez, M. 2019. “Encuesta nacional de salud y nutrición (2018-19) metodología y perspectivas”. *Salud publica mex*, núm. 6.
- Roux, Carel W. le, Arne Astrup, Ken Fujioka, Frank Greenway, David C. W. Lau, Luc Van Gaal, Rafael Violante Ortiz, et al. 2017. “3 Years of Liraglutide versus Placebo for Type 2 Diabetes Risk Reduction and Weight Management in Individuals with Prediabetes: A Randomised, Double-Blind Trial”. *Lancet* 389 (10077): 1399–1409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7).
- Russell-Jones, D., A. Vaag, O. Schmitz, B. K. Sethi, N. Lalic, S. Antic, M. Zdravkovic, G. M. Ravn, R. Simó, y Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. 2009. “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* 52 (10): 2046–55. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1472-y>.
- Sesti, Giorgio. 2006. “Pathophysiology of Insulin Resistance”. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 20 (4): 665–79. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.09.007>.
- Sethi, Jaswinder K., y Antonio J. Vidal-Puig. 2007. “Thematic Review Series: Adipocyte Biology. Adipose Tissue Function and Plasticity Orchestrate Nutritional Adaptation”. *The Journal of Lipid Research* 48 (6): 1253–62. <https://doi.org/10.1194/jlr.R700005-JLR200>.
- Shulman, Gerald I. 2014. “Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease”. *The New England Journal of Medicine* 371 (23): 2237–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1412427>.
- Sp, Poulos. 2010. “development and endocrine functions of adipose tissue”. *Mol cell endocrinol* 323 (1): 20–34. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.12.011>.
- Sun, Kai, Christine M. Kusminski, y Philipp E. Scherer. 2011. “Adipose Tissue Remodeling and Obesity”. *The Journal of Clinical Investigation* 121 (6): 2094–2101. <https://doi.org/10.1172/JCI45887>.

- Sun, Kai, Joan Tordjman, Karine Clément, y Philipp E. Scherer. 2013. “Fibrosis and Adipose Tissue Dysfunction”. *Cell Metabolism* 18 (4): 470–77. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.06.016>.
- Suzuki, Takeki, Kumiko Hirata, Mitchell S. V. Elkind, Zhezhen Jin, Tanja Rundek, Yumiko Miyake, Bernadette Boden-Albala, Marco R. Di Tullio, Ralph Sacco, y Shunichi Homma. 2008. “Metabolic Syndrome, Endothelial Dysfunction, and Risk of Cardiovascular Events: The Northern Manhattan Study (NOMAS)”. *American Heart Journal* 156 (2): 405–10. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.02.022>.
- “The Once-Daily Human GLP-1 Analog Liraglutide Reduces Systolic Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetes”. s/f. Diabetes.org. Consultado el 26 de enero de 2023. <https://professional.diabetes.org/abstract/once-daily-human-glp-1-analog-liraglutide-reduces-systolic-blood-pressure-patients-type-2>.
- Tsai, Sue, Xavier Clemente-Casares, Xavier S. Revelo, Shawn Winer, y Daniel A. Winer. 2015. “Are Obesity-Related Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Autoimmune Diseases?” *Diabetes* 64 (6): 1886–97. <https://doi.org/10.2337/db14-1488>.
- Tsochatzis, Emmanuel A., Spilios Manolakopoulos, George V. Papatheodoridis, y Athanasios J. Archimandritis. 2009. “Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Chronic Liver Diseases: Old Entities with New Implications”. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 44 (1): 6–14. <https://doi.org/10.1080/00365520802273058>.
- Valerio, Alessandra, Annalisa Cardile, Valeria Cozzi, Renata Bracale, Laura Tedesco, Addolorata Pisconti, Letizia Palomba, et al. 2006. “TNF-Alpha Downregulates ENOS Expression and Mitochondrial Biogenesis in Fat and Muscle of Obese Rodents”. *The Journal of Clinical Investigation* 116 (10): 2791–98. <https://doi.org/10.1172/JCI28570>.
- Versini, Mathilde, Pierre-Yves Jeandel, Eric Rosenthal, y Yehuda Shoenfeld. 2014. “Obesity in Autoimmune Diseases: Not a Passive Bystander”. *Autoimmunity Reviews* 13 (9): 981–1000. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.07.001>.
- Wilcox, Gisela. 2005. “Insulin and Insulin Resistance”. *The Clinical Biochemist. Reviews* 26 (2): 19–39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16278749/>.
- Yamauchi, T., J. Kamon, Y. Minokoshi, Y. Ito, H. Waki, S. Uchida, S. Yamashita, et al. 2002. “Adiponectin Stimulates Glucose Utilization and Fatty-Acid Oxidation by Activating AMP-Activated Protein Kinase”. *Nature Medicine* 8 (11): 1288–95. <https://doi.org/10.1038/nm788>.
- Yan, Jinhua, Bin Yao, Hongyu Kuang, Xubin Yang, Qin Huang, Tianpei Hong, Yushu Li, et al. 2019. “Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Hepatology”. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 69 (6): 2414–26. <https://doi.org/10.1002/hep.30320>.

- Youngren, J. F., B. A. Maddux, S. Sasson, P. Sbraccia, E. B. Tapscott, M. S. Swanson, G. L. Dohm, y I. D. Goldfine. 1996. "Skeletal Muscle Content of Membrane Glycoprotein PC-1 in Obesity. Relationship to Muscle Glucose Transport". *Diabetes* 45 (10): 1324–28. <https://doi.org/10.2337/diab.45.10.1324>.
- Zhou, Joseph Yi, Anil Poudel, Ryan Welchko, Naveen Mekala, Prashanth Chandramani-Shivalingappa, Mariana Georgeta Rosca, y Lixin Li. 2019. "Liraglutide Improves Insulin Sensitivity in High Fat Diet Induced Diabetic Mice through Multiple Pathways". *European Journal of Pharmacology* 861 (172594): 172594. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172594>.
- Zinman, Bernard, John Gerich, John B. Buse, Andrew Lewin, Sherwyn Schwartz, Philip Raskin, Paula M. Hale, Milan Zdravkovic, Lawrence Blonde, y 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): 1224–30. <https://doi.org/10.2337/dc08-2124>.

XIII. ANEXOS

a. Consideraciones éticas y consentimiento informado

El presente estudio se rige en base a los lineamientos establecidos por el código de Helsinki, así como por el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud en virtud de hacer cumplir los siguientes principios éticos básicos

Tomando en consideración el artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud la presente investigación se considera como riesgo de la investigación un riesgo mínimo ya que el paciente se someterá a un estudio para la investigación con medicamentos avalados para su venta y uso por la FDA, se establecerán indicaciones precisas para su administración de acuerdo a dosis y vías de administración

Autonomía. Se respetará la decisión de los sujetos de investigación a participar o no en este protocolo de estudio para ello hemos elaborado una carta de consentimiento informado, explicando a detalle en qué consistirá la participación del sujeto en investigación dentro del estudio, así como los riesgos y beneficios dentro del mismo.

Si el sujeto de investigación decide no participar en el proceso del estudio, no perderá ningún derecho de las prestaciones médicas, económicas o sociales a las que es acreedor por derechohabencia.

En caso que el sujeto de investigación haya firmado el consentimiento informado y en el transcurso de la investigación decide dejar de participar en el estudio, tendrá la libertad para decidir dejar de participar en el estudio, sin que esto implique pérdida de los derechos institucionales.

Beneficencia. Se le administrara un medicamento que ya está aprobado tanto por la FDA como por la COFEPRIS para tratamiento de obesidad, el cual es efectivo y seguro. Los primeros 6 meses de estudio se aplicará el medicamento y los siguientes 6 meses se dará solamente seguimiento a través de medidas higienicodieteticas, al final del estudio, los pacientes serán derivados a su unidad de medicina familiar con un resumen médico para continuar con el tratamiento institucional disponible para ese momento.

No maleficencia. El estudio no deja descubierta ni sin tratamiento a ninguna parte de la población en estudio. Los efectos adversos relacionados al consumo de medicamento se consideran mínimos comparados con los beneficios, lo que no ocasiona daño ni retraso en el manejo de los pacientes. Para evitar los posibles efectos secundarios se planea iniciar con dosis mínima y aumento progresivo de la dosis hasta la máxima tolerada.

Justicia. Teniendo en cuenta que todos los seres humanos son iguales y deben tratarse con la misma consideración y respeto, en este estudio posterior a realizar diagnóstico de obesidad y previa información y consentimiento de los pacientes se asignaran al protocolo de tratamiento, no se realizara distinción entre sexo, grupos de edad, estado civil, condición social, religión, afiliación política, preferencias sexuales, pertenencia a minorías.

Como posibles sesgos tenemos los relacionados con el paciente con la presencia de efectos adversos con la administración de los medicamentos establecidos, la poca adherencia al régimen terapéutico y la falta de constancia con respecto a los cambios en el estilo de vida.

En cuanto a los sesgos relacionados con personal de hospitalario se encuentran la posible falta de reactivos en laboratorio para llevar a cabo las mediciones correspondientes en el tiempo y forma establecido, así como el desabasto hospitalario del medicamento, para lo cual se realizará

una solicitud a jefatura de laboratorio, así como a dirección y subdirección médica en tiempo adecuado para proveer y solicitar ante las instituciones y empresas correspondientes los insumos necesarios.

Finalmente, el presente estudio no supera los riesgos a los beneficios que tendremos posterior a su investigación.

CONSIDERACIONES ETICAS COMPLEMENTARIAS

A los pacientes se les tomara muestras sanguíneas utilizando material estéril de un solo uso con la extracción de 10 ml de sangre al inicio del estudio, a los 6 y a los 12 meses. Lo cual no implica un riesgo para la salud de los pacientes, sin embargo, pueden sentir dolor y tener efectos secundarios por la punción como son dolor en el sitio de punción y hematomas.

Además de que puede existir la posibilidad de dificultad técnica para la punción de la vena y extracción de la sangre, si esto llegase a ocurrir, se realizará un máximo de 3 intentos de punción y de no lograrse canalizar la vena para la extracción de la sangre, se excluirá al paciente del estudio.

Por otra parte, para la toma de las medidas antropométricas se realizará en el consultorio de endocrinología del hospital general regional N°1 para lo cual se le pedirá al o la paciente que se quede en ropa interior y se coloque una bata limpia de un solo uso, para ello existe un cubículo dentro del consultorio para que el paciente pueda colocarse y quitarse la bata.

Las mediciones antropométricas serán hechas por médicos encargados del proyecto en presencia de la enfermera asignada a dicho consultorio dentro de un marco estricto de respeto al pudor del paciente.

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

Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)

Nombre del estudio:	“Efectividad de liraglutida en el índice de resistencia a la insulina en el paciente con obesidad”
Patrocinador externo (si aplica):	No contamos con patrocinadores externos al IMSS
Lugar y fecha:	HGR 1, Hospital General Regional N° 1 IMSS, Querétaro.
Número de registro institucional:	R-2021-2201-032
Justificación y objetivo del estudio:	La obesidad y la resistencia a la insulina son alteraciones en el estado de salud que predisponen a largo plazo a complicaciones crónicas. El objetivo de este e trabajo es determinar la efectividad de la liraglutida en el índice de resistencia a la insulina en paciente con obesidad
Procedimientos:	Posterior a realizar diagnóstico de obesidad y una vez excluidos los criterios de exclusión, se iniciará tratamiento con liraglutida a dosis inicial de 0,6 mg/día, 1,2 mg /día, incrementando hasta 1,8 mg día en función de la tolerancia clínica durante 6 meses de tratamiento aunado a tratamiento personalizado con dieta y ejercicio, aplicando escala de medición de resistencia a la insulina a los 6 meses de inicio. Posterior a ello se suspenderá y se continuará por 6 meses más de tratamiento con dieta y ejercicio físico realizado nuevas mediciones a los 12 meses permitiendo ver la efectividad del tratamiento.
Posibles riesgos y molestias:	<ol style="list-style-type: none"> 1.- En cuanto al tratamiento con liraglutida se pueden presentar efectos secundarios: náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia. 2.- El tiempo invertido en el laboratorio que es de dos horas y media. 3.- Se puede sentir incomodo en el momento de ser pesada) o) y medida (o) ya que estas mediciones deben de hacerse en ropa interior. Este procedimiento se realizará en los consultorios de endocrinología, en donde, existe un área privada donde puede cambiarse. Se tendrá que colocar una bata limpia y las mediciones se realizaran por el médico en turno en compañía de la enfermera asignada al consultorio. 4.- Se le puncionara una vena del brazo para la toma de una muestra de sangre. La punción molestias similares a cuando le han tomado exámenes de sangre, con extracción de 10 ml de sangre que es el equivalente a dos cucharadas de sangre y no implica riesgo para su salud. La extracción de la sangre se hace con material estéril y de un solo uso por personal capacitado y con experiencia en estos procedimientos. Puede salir un moretón en los sitios donde se puncione la vena. En caso tener dificultades para la punción de su vena se realizará un máximo de tres intensos de punción, se no poder extraer sangre de su vena se dará por concluido el estudio.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Si usted es diagnosticado con resistencia a la insulina, prediabetes o diabetes, será derivado a los servicios de medicina familiar y nutriología para su seguimiento.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se le informara en forma personal y en estricta confidencialidad sobre los resultados de laboratorio.
Participación o retiro:	Usted está en completa libertad de participar o no en este estudio. En caso de que no decida participar en el estudio, esto no tendrá repercusiones en su relación laboral con el Instituto Mexicano del Seguro Social, ni tampoco de sus prestaciones médicas a las que tiene derecho a recibir. Tampoco se verán afectadas sus relaciones con la parte sindical, ya que esto se trata exclusivamente de un proyecto de investigación.
Privacidad y confidencialidad:	

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

- No acepto participar en el estudio.
- Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.
- Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Dr. Raúl Melo Acevedo 4428191824
 Dra. Lucia Cristina Hernández Núñez 4431898641

Colaboradores: Dr. José Juan García González

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-01

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL N° 1 QUERETARO
“EFECTIVIDAD DE LIRAGLUTIDA EN EL INDICE DE RESISTENCIA A LA
INSULINA EN EL PACIENTE CON OBESIDAD”**

b. Hoja de recolección de datos

Características sociodemográficas

Información general	
Folio:	
Nombre:	
NSS:	
Fecha:	
Edad:	
Sexo:	
Escolaridad:	
Ocupación:	
Consumo de alcohol (gr/semana)	
¿Consumo de Tabaco? IT:	

Antecedentes familiares de diabetes									
Padre		Madre		Hermanos		Abuelos paternos		Abuelos maternos	

Variables iniciales a medir. Previas a inclusión de protocolo			
Tensión arterial (mmHg)			
Hemoglobina glucosilada (%)			
Urea (mg/dl)			
Creatinina (mg/dl)			
Parámetro clínico/paraclínico a evaluar	Valores basales (Mes 0)	Valores control (6 meses)	Valores control (12 meses)
Dimensión terapéutica			
Glucosa en ayuno (mg/dl)			
Insulina en ayuno (μ U/mL)			
HOMA-IR			
Proteína C reactiva (mg/dl)			
Fibrinógeno (mg/dl) TP			
Colesterol total (mg/dl)			
Colesterol HDL (mg/dl)			
Colesterol LDL (mg/dl)			
Triglicéridos (mg/dl)			
AST (U/L)			
Ácido úrico (mg/dl)			
Dimensión nutricional			
Peso (kg)			
Talla (Mts)			
Estado nutricional: Índice de masa corporal (peso/talla) ²			
Apego a plan nutricional (Si/No)			
Perímetro de cintura (Cm)			
Circunferencia de cadera (Cm)			
Índice de cintura- cadera (Cm)			
Porcentaje de grasa corporal			
Dimensión actividad física			
Tiempo de ejercicio (días por semana)			
Tiempo de ejercicio (minutos por día)			
Apego a plan de entrenamiento físico (Si/No)			