

βUniversitat de València

**Facultad de Medicina y Odontología  
Departamento de Medicina**



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas  
del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento  
de la Diabetes Mellitus tipo 2**

Programa de Doctorado 3139 en Medicina  
(R.D. 99/2011)

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Cristian Marco Alacid

Médico Especialista de Endocrinología y Nutrición.

DIRIGIDA POR:

Dr. Carlos Sánchez Juan

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Valencia.

Profesor Titular Departamento de Medicina. Facultad de Medicina y Odontología.

Universitat de València.

Dr. Juan Carlos Ferrer García

Facultativo Especialista de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de  
Valencia.

Profesor Asociado Departamento de Medicina. Facultad de Medicina y Odontología.

Universitat de València.

Marzo 2021



Universitat de València

**Facultad de Medicina y Odontología  
Departamento de Medicina**



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas  
del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento  
de la Diabetes Mellitus tipo 2**

Programa de Doctorado 3139 en Medicina  
(R.D. 99/2011)

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Cristian Marco Alacid

Médico Especialista de Endocrinología y Nutrición.

DIRIGIDA POR:

Dr. Carlos Sánchez Juan

Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Valencia.  
Profesor Titular Departamento de Medicina. Facultad de Medicina y Odontología. Universitat  
de València.

Dr. Juan Carlos Ferrer García

Facultativo Especialista de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de  
Valencia.

Profesor Asociado Departamento de Medicina. Facultad de Medicina y Odontología.  
Universitat de València.

Marzo 2021



D. **Carlos Sánchez Juan**, Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Valencia. Profesor Titular Departamento de Medicina. Facultad de Medicina y Odontología. Universitat de València.

D. **Juan Carlos Ferrer García**, Facultativo Especialista de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Valencia. Profesor Asociado Departamento de Medicina. Facultad de Medicina y Odontología. Universitat de València.

**CERTIFICAN:**

Que la presente memoria, titulada “**Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2**”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por **D. Cristian Marco Alacid**, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Medicina de la Universitat de València.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia, a 1 de marzo de 2021.

Fdo. Carlos Sánchez Juan

Fdo. Juan Carlos Ferrer García



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero iniciar mi reconocimiento a mis directores de tesis. Además de esta labor, Carlos Sánchez Juan y Juan Carlos Ferrer García han sido ejemplos y compañeros de viaje durante mi estancia en el MIR en el Hospital General Universitario de Valencia. Con una capacidad de adaptarse para sacar lo mejor de cada uno, quiero agradecer su labor tanto dentro como fuera de este trabajo que por fin ve la luz.

En segundo lugar, quiero agradecer a mi familia por el acompañamiento durante la prolongada época formativa hasta el momento actual, transmitiendo la constancia y el cariño hacia el trabajo de forma modélica.

También quiero agradecer a todas aquellas personas que dedicaron parte de su tiempo aportando reflexiones, candidatos al estudio y perspectivas nuevas sobre las que culminar esta tarea de forma satisfactoria.





## Índice general

Índice general.....	I
Lista de símbolos, abreviaturas y siglas .....	V
Lista de ilustraciones.....	IX
Lista de tablas .....	XII
1. Introducción.....	1
1.1 Historia de la diabetes .....	1
1.2 Definición y clasificación de la diabetes mellitus .....	3
1.2.1 Clasificación etiológica de la diabetes.....	3
1.2.2 Diagnóstico de la diabetes .....	3
1.3 Epidemiología de la diabetes tipo 2 .....	5
1.3.1 Diabetes en el mundo .....	5
1.3.2 Diabetes en Europa.....	7
1.3.3 Diabetes en España .....	8
1.3.4 Diabetes en la Comunidad Valenciana.....	9
1.4 Fisiopatología de la diabetes tipo 2 .....	12
1.4.1 Disfunción de las células $\beta$ .....	12
1.4.2 Resistencia a la insulina.....	12
1.4.3 Obesidad .....	13
1.4.4 Envejecimiento.....	16
1.5 Comorbilidades de la diabetes tipo 2.....	17
1.5.1 Enfermedad hepática .....	17
1.5.2 Cáncer .....	17
1.5.3 Apnea del sueño.....	17
1.5.4 Alteraciones neurológicas.....	18
1.6 Complicaciones crónicas de la diabetes tipo 2.....	20
1.6.1 Complicaciones microvasculares .....	20

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

1.6.2 Enfermedad cardiovascular.....	29
1.6.3 Otras complicaciones de la diabetes.....	31
1.7 Tratamiento de la diabetes tipo 2.....	33
1.7.1 Medidas no farmacológicas .....	33
1.7.2 Metformina .....	36
1.7.3 Sulfonilureas y glinidas.....	36
1.7.4 Tiazolidinedionas.....	37
1.7.5 Inhibidores de la alfa-glucosidasa .....	37
1.7.6 Inhibidores de DPP4.....	38
1.7.7 Agonistas del receptor de GLP1 (arGLP1) .....	38
1.7.8 Inhibidores de SGLT2 .....	42
1.7.9 Insulina.....	46
1.8 Costes de la diabetes tipo 2 .....	48
1.8.1 Costes de la DM2 en España .....	49
1.9 Guías clínicas en diabetes tipo 2 .....	52
1.9.1 Abordaje integral de la diabetes tipo 2.....	53
1.9.2 Objetivos de control.....	57
2. Hipótesis y objetivos .....	58
2.1 Hipótesis.....	58
2.2 Objetivo principal.....	58
2.3 Objetivos secundarios .....	58
3. Métodos.....	59
3.1 Diseño .....	59
3.2 Período de realización.....	59
3.3 Selección de la población .....	59
3.3.1 Ámbito de realización .....	59
3.3.2 Criterios de inclusión y exclusión .....	59
3.3.3 Procedimiento de reclutamiento .....	59

3.3.4 Tamaño de la muestra .....	60
3.4 Recogida de datos .....	60
3.4.1 Descripción de las variables .....	60
3.4.2 Fuentes de datos.....	60
3.5 Seguimiento .....	61
3.6 Análisis estadístico .....	62
3.6.1 Objetivo principal de costo efectividad.....	62
3.6.2 Análisis de efectividad.....	63
3.6.3 Análisis de efectos adversos .....	63
3.6.4 Análisis de coste total .....	63
3.6.5 Análisis con modelos predictivos y curvas COR .....	64
3.7 Aspectos éticos .....	65
3.8 Limitaciones .....	65
4. Resultados.....	66
4.1 Descriptivos.....	66
4.1.1 Selección de población a estudio .....	66
4.1.2 Análisis variables sociodemográficas .....	67
4.1.3 Variables antropométricas, clínicas y analíticas al inicio del estudio.....	72
4.1.4 Descripción de fármacos de la intervención .....	79
4.1.5 Resumen características basales de la población .....	82
4.2 Análisis principal .....	83
4.2.1 Objetivo principal de coste .....	83
4.2.2 Resultados de efectividad tras 6 meses de tratamiento.....	84
4.2.3 Resultados de efectividad tras 12 meses de tratamiento.....	87
4.2.4 Objetivo combinado HbA <sub>1c</sub> y peso a los 12 meses .....	90
4.2.5 Resultados de coste .....	94
4.2.6 Eventos adversos .....	97
4.3 Análisis estratificado y multivariante .....	98

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.3.1	Análisis de efectividad por sexo .....	98
4.3.2	Análisis de efectividad por tiempo de evolución de la diabetes .....	101
4.3.3	Análisis de efectividad según fármacos previos al estudio .....	104
4.3.4	Análisis de efectividad estratificado según fármaco .....	111
4.3.5	Análisis de efectividad según HbA <sub>1c</sub> inicial .....	114
4.3.6	Análisis de efectividad según índice de masa corporal inicial .....	116
4.3.7	Análisis multivariante de efectividad de HbA <sub>1c</sub> .....	118
4.3.8	Análisis multivariante de efectividad de peso.....	120
4.3.9	Modelo predictivos y curvas COR .....	122
5.	Discusión .....	134
5.1	Resultados descriptivos.....	134
5.1.1	Variables sociodemográficas y clínicas .....	134
5.1.2	Variables analíticas al inicio del estudio.....	136
5.1.3	Descripción de fármacos de la intervención .....	137
5.2	Resultados analíticos.....	138
5.2.1	Resultados de coste .....	138
5.2.2	Efectividad tras 6 y 12 meses de tratamiento.....	141
5.2.3	Objetivo combinado de HbA <sub>1c</sub> y peso .....	142
5.2.4	Eventos adversos .....	144
5.2.5	Análisis estratificado y de efectividad.....	145
5.2.6	Análisis multivariante y modelos predictivos.....	148
5.2.7	Consideraciones y limitaciones .....	150
6.	Conclusiones .....	151
7.	Bibliografía .....	153
Anexo A:	Consentimiento informado y hoja informativa para pacientes.....	163
Anexo B:	Resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios .....	167
Anexo C:	Costes actualizados del material y de los fármacos de la diabetes tipo 2 .....	169

## Lista de símbolos, abreviaturas y siglas

A <sub>1c</sub> / HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobina glicosilada
AACE	American Association of Clinical Endocrinology
ABC	Área bajo la curva
AC	Antes de Cristo
ADA	American Diabetes Association
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AGMI	Ácidos grasos monoinsaturados
AGNE	Ácidos grasos no esterificados
ARA II	Antagonistas del receptor de aldosterona tipo 2
arGLP1	Agonistas del receptor de GLP1
ATG	Alteración de la tolerancia a la glucosa
BIA	Impedancia bioeléctrica
CAD	Cetoacidosis diabética
CG	Carga glucémica
COR	Área bajo la curva
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
CV	Comunidad Valenciana
DC	Después de Cristo
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDD	Dosis diaria definida
DEXA	Densitometría de rayos X de doble fotón
DL	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMG	Diabetes mellitus gestacional

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

DPP4	Dipeptidilpeptidasa tipo 4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ECV	Enfermedad cardiovascular
EMA	European Medicines Agency
EMD	Edema macular diabético
ERC	Enfermedad renal crónica
EUA	Excreción urinaria de albúmina
FC	Frecuencia cardiaca
FDA	Food and Drug Administration
FG	Filtrado glomerular
FGe	Filtrado glomerular estimado
FID	Fundación Internacional de Diabetes
GAA	Glucemia alterada en ayunas
GB	Glucemia basal
GGT	Gamma glutamil transferasa
GIP	Polipéptido insulínico dependiente de la glucosa
GLI	Repaglinida
GLP1	Glucagon-like peptide-1
GLUT	Transportadores de glucosa
GOT	Glutamato oxalacetato transaminasa
GPT	Glutamato piruvato transaminasa
HC	Hidratos de carbono
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
iDPP4	Inhibidores de DPP4

iECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IG	Índice glucémico
IMC	Índice de masa corporal
iPCSK9	Inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
IR	Insuficiencia renal
I-R	Insulin Receptor
iSGLT2	Inhibidores de SGLT2
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MAL	Microalbuminuria
MET	Metformina
MG	Masa grasa
MM	Masa magra
NAFLD	Enfermedad del hígado graso no alcohólica
NASH	Esteatohepatitis no alcohólica
NCP-ATP III	National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III
ND	Neuropatía diabética
NFD	Nefropatía diabética
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
PA	Presión arterial
PC	Perímetro de cintura
PD	Pie diabético
PIO	Pioglitazona
RCV	Riesgo cardiovascular
RD	Retinopatía diabética
RM	Resonancia magnética
SAHS	Síndrome de apnea hipopnea del sueño

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

SED	Sociedad Española de Diabetes
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
SGLT2	Cotransportador sodio-glucosa tipo 2
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
SU	Sulfonilureas
TC	Tomografía computerizada
TD	Trastorno depresivo
TG	Triglicéridos
UBE	Unidad de bebida estándar



## Lista de ilustraciones

Ilustración 1. Número estimado de adultos (20 a 79 años) viviendo con diabetes en 2017 .....	5
Ilustración 2. Prevalencia de obesidad en pacientes con diabetes en el estudio di@abet.es .....	9
Ilustración 3. Distribución de la población con DM2 (%) según el IMC y sexo en la Comunidad Valenciana en 2016 (Fuente alumbrá) .....	11
Ilustración 4. Vía de señalización de la insulina (17) .....	13
Ilustración 5. Fisiopatología del pie diabético .....	27
Ilustración 6. Proceso de reabsorción de glucosa en la nefrona .....	43
Ilustración 7. Evolución del consumo de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en la Comunitat Valenciana (2012-2017) .....	51
Ilustración 8. Mediana de coste mensual de los fármacos hipoglucemiantes no insulínicos según grupo terapéutico .....	51
Ilustración 9. Algoritmo de decisión del tratamiento y los objetivos en los individuos con diabetes tipo 2 en el “manejo individualizado y centrado en el paciente” (72) .....	53
Ilustración 10. Círculo de decisión para el control glucémico de la diabetes tipo 2 centrado en el paciente (121) .....	54
Ilustración 11. Algoritmo terapéutico de la SEEN centrado en el control glucémico 2018 (121) .....	55
Ilustración 12. Algoritmo terapéutico de la ADA-EASD 2018 (122) .....	56
Ilustración 13. Algoritmo terapéutico AACE 2019 (123) .....	56
Ilustración 14. Diagrama de flujo de la población en el estudio .....	66
Ilustración 15. Distribución del sexo en el grupo iSGLT2 .....	67
Ilustración 16. Distribución del sexo en el grupo arGLP1 .....	67
Ilustración 17. Histograma de edad por grupo farmacológico .....	68
Ilustración 18. Diagrama de caja de tiempo de evolución de la diabetes por grupo farmacológico .....	69
Ilustración 19. Fármacos previos al inicio de tratamiento por grupo terapéutico .....	71
Ilustración 20. Diagrama de caja del peso al inicio del estudio por grupo terapéutico .....	72
Ilustración 21. Diagrama de caja del índice de masa corporal al inicio del estudio por grupo terapéutico .....	73
Ilustración 22. Diagrama de caja de la frecuencia cardíaca al inicio del estudio por grupo terapéutico .....	74
Ilustración 23. Diagrama de caja de la HbA <sub>1c</sub> al inicio del estudio por grupo terapéutico .....	75

Ilustración 24. Diagrama de caja del filtrado glomerular al inicio del estudio por grupo terapéutico.....	77
Ilustración 25. Diagrama de caja del colesterol LDL al inicio del estudio por grupo terapéutico.....	78
Ilustración 26. Frecuencia de fármacos en el grupo iSGLT2.....	79
Ilustración 27. Frecuencia de fármacos en el grupo arGLP1.....	80
Ilustración 28. Fármacos concomitantes tras inicio de tratamiento por grupo terapéutico .....	81
Ilustración 29. Objetivo principal del estudio: coste farmacológico anual por objetivo combinado .....	83
Ilustración 30. HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses tras inicio de tratamiento .....	84
Ilustración 31. Peso e IMC a los 6 meses tras inicio de tratamiento.....	85
Ilustración 32. HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses tras inicio de tratamiento .....	87
Ilustración 33. IMC a los 12 meses tras inicio de tratamiento .....	88
Ilustración 34. Objetivo de HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses.....	90
Ilustración 35. Objetivo de peso a los 12 meses .....	91
Ilustración 36. Objetivo combinando a los 12 meses .....	92
Ilustración 37. Diagrama de distribución de objetivo combinando a los 12 meses.....	93
Ilustración 38. Coste farmacológico anual previo, bruto y anual.....	95
Ilustración 39. Coste farmacológico anual por HbA <sub>1c</sub> y peso .....	96
Ilustración 40. Evolución de HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses en pacientes con iSGLT2 según sexo .....	99
Ilustración 41. Evolución de HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses en pacientes con arGLP1 según sexo.....	99
Ilustración 42. Evolución del IMC a los 12 meses en pacientes con iSGLT2 según sexo .....	100
Ilustración 43. Evolución del IMC a los 12 meses en pacientes con arGLP1 según sexo .....	100
Ilustración 44. Evolución de HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses en pacientes con iSGLT2 según tiempo de evolución de la diabetes .....	102
Ilustración 45. Evolución de HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses en pacientes con arGLP1 según tiempo de evolución de la diabetes .....	102
Ilustración 46. Evolución del IMC a los 12 meses en pacientes con iSGLT2 según tiempo de evolución de la diabetes .....	103
Ilustración 47. Evolución del IMC a los 12 meses en pacientes con arGLP1 según tiempo de evolución de la diabetes .....	103
Ilustración 48. Evolución de HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses en pacientes con iSGLT2 según insulinización previa .....	105
Ilustración 49. Evolución de HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses en pacientes con arGLP1 según insulinización previa .....	105

Ilustración 50. Evolución del IMC a los 12 meses en pacientes con iSGLT2 según insulinización previa .....	106
Ilustración 51. Evolución del IMC a los 12 meses en pacientes con arGLP1 según insulinización previa .....	106
Ilustración 52. Evolución de HbA <sub>1c</sub> estratificado por iSGLT2.....	112
Ilustración 53. Evolución de peso estratificado por iSGLT2 .....	112
Ilustración 54. Modelo de regresión entre HbA <sub>1c</sub> inicial y a los 12 meses .....	115
Ilustración 55. Modelo de regresión entre HbA <sub>1c</sub> inicial y peso a los 12 meses.....	115
Ilustración 56. Modelo de regresión entre IMC inicial y HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses.....	117
Ilustración 57. Modelo de regresión entre IMC inicial y peso a los 12 meses .....	117
Ilustración 58. Comparación de curvas COR para objetivo de HbA <sub>1c</sub> entre modelo predictivo con HbA <sub>1c</sub> inicial y modelo máximo en iSGLT2.....	123
Ilustración 59. Comparación de curvas COR para objetivo de HbA <sub>1c</sub> entre modelo predictivo con HbA <sub>1c</sub> inicial y tiempo de evolución de diabetes y modelo máximo en iSGLT2 .....	123
Ilustración 60. Comparación de curvas COR para objetivo de HbA <sub>1c</sub> entre modelo predictivo con HbA <sub>1c</sub> inicial y modelo máximo en arGLP1.....	125
Ilustración 61. Comparación de curvas COR para objetivo de HbA <sub>1c</sub> entre modelo predictivo con HbA <sub>1c</sub> inicial y tiempo de evolución de diabetes y modelo máximo en arGLP1.....	125
Ilustración 62. Comparación de curvas COR para objetivo de peso entre modelo predictivo con HbA <sub>1c</sub> inicial y modelo máximo en iSGLT2.....	127
Ilustración 63. Comparación de curvas COR para objetivo de peso entre modelo predictivo con HbA <sub>1c</sub> inicial y tiempo de evolución de diabetes y modelo máximo en iSGLT2 .....	127
Ilustración 64. Comparación de curvas COR para objetivo de peso entre modelo predictivo con HbA <sub>1c</sub> inicial y modelo máximo en arGLP1.....	129
Ilustración 65. Comparación de curvas COR para objetivo de peso entre modelo predictivo con HbA <sub>1c</sub> inicial y tiempo de evolución de diabetes y modelo máximo en arGLP1.....	129
Ilustración 66. Comparación de curvas COR para objetivo combinado entre modelo predictivo con HbA <sub>1c</sub> inicial y modelo máximo en iSGLT2.....	131
Ilustración 67. Comparación de curvas COR para objetivo combinado entre modelo predictivo con HbA <sub>1c</sub> inicial y tiempo de evolución de diabetes y modelo máximo en iSGLT2.....	131
Ilustración 68. Comparación de curvas COR para objetivo combinado entre modelo predictivo con HbA <sub>1c</sub> inicial y modelo máximo en arGLP1 .....	133
Ilustración 69. Comparación de curvas COR para objetivo combinado entre modelo predictivo con HbA <sub>1c</sub> inicial y tiempo de evolución de diabetes y modelo máximo en arGLP1.....	133

## Lista de tablas

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la diabetes (4) .....	3
Tabla 2. Criterios de prediabetes (4).....	4
Tabla 3. Panorama mundial de la diabetes .....	5
Tabla 4. Regiones de la FID clasificadas según prevalencia (%) de diabetes (20 a 79 años) (6)....	6
Tabla 5. Panorama de la diabetes en Europa (6) .....	8
Tabla 6. Estudio di@bet.es. Datos ajustados por edad, sexo y zona de muestreo.....	8
Tabla 7. Odds ratio de presentar diabetes en función de diferentes factores de riesgo en el estudio di@bet.es.....	9
Tabla 8. Prevalencia de la DM2 en la Comunidad Valenciana (Fuente Alumbra) .....	10
Tabla 9. Clasificación de la obesidad según IMC (SEEDO).....	14
Tabla 10. Clasificación de la obesidad según el porcentaje de masa grasa .....	15
Tabla 11. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según diversos organismos .....	16
Tabla 12. Estadios clínicos de la nefropatía diabética.....	20
Tabla 13. Clasificación Internacional de la Retinopatía Diabética.....	23
Tabla 14. Clasificación Internacional del Edema Macular Diabético.....	23
Tabla 15. Tipos de neuropatía diabética .....	25
Tabla 16. Grado de riesgo de pie diabético.....	28
Tabla 17. Efectos metabólicos de la dieta con bajo IG o CG en comparación a dieta con alta CG (78).....	34
Tabla 18. Efectos en ensayos clínicos pivotaes sobre HbA <sub>1c</sub> y peso corporal de los arGLP1 en monoterapia .....	41
Tabla 19. Programas de desarrollo de los arGLP1.....	41
Tabla 20. Características y parámetros farmacocinéticos principales de los iSGLT2 comercializados en España .....	43
Tabla 21. Efectos en ensayos clínicos pivotaes sobre HbA <sub>1c</sub> y peso corporal de los iSGLT2 en monoterapia .....	45
Tabla 22. Características de las insulinas comercializadas en la actualidad .....	46
Tabla 23. Peso de las partidas de coste anual por paciente con diabetes en España.....	50
Tabla 24. Principales objetivos terapéuticos en diabetes.....	57
Tabla 25. Plan de recogida de datos del estudio.....	61
Tabla 26. Sexo de la población por grupo farmacológico .....	67
Tabla 27. Edad al inicio del estudio por grupo farmacológico .....	68
Tabla 28. Tiempo de evolución de la diabetes por grupo farmacológico .....	69

Tabla 29. Complicaciones macrovasculares por grupo farmacológico .....	70
Tabla 30. Complicaciones microvasculares por grupo terapéutico .....	70
Tabla 31. Fármacos previos al inicio de tratamiento por grupo terapéutico.....	71
Tabla 32. Peso e índice de masa corporal por grupo terapéutico .....	72
Tabla 33. Presión arterial y frecuencia cardiaca por grupo terapéutico.....	74
Tabla 34. HbA <sub>1c</sub> al inicio del estudio por grupo terapéutico .....	75
Tabla 35. Perfil hepático al inicio del estudio por grupo terapéutico .....	76
Tabla 36. Función renal al inicio del estudio por grupo terapéutico .....	77
Tabla 37. Perfil lipídico al inicio del estudio por grupo terapéutico .....	78
Tabla 38. Frecuencia de fármacos en el grupo iSGLT2.....	79
Tabla 39. Frecuencia de fármacos en el grupo arGLP1 .....	80
Tabla 40. Fármacos concomitantes tras inicio de tratamiento por grupo terapéutico .....	81
Tabla 41. Resumen características basales de la población. Fármacos previos al inicio de tratamiento.....	82
Tabla 42. Objetivo principal del estudio: coste farmacológico anual por objetivo combinado..	83
Tabla 43. HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses tras inicio de tratamiento.....	84
Tabla 44. Peso e IMC a los 6 meses tras inicio de tratamiento.....	85
Tabla 45. Presión arterial y frecuencia cardiaca a los 6 meses tras inicio de tratamiento .....	85
Tabla 46. Función hepática a los 6 meses tras inicio de tratamiento .....	86
Tabla 47. Función renal a los 6 meses tras inicio de tratamiento.....	86
Tabla 48. Perfil lipídico a los 6 meses tras inicio de tratamiento .....	86
Tabla 49. HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses tras inicio de tratamiento.....	87
Tabla 50. Peso e IMC a los 12 meses tras inicio de tratamiento.....	88
Tabla 51. Presión arterial y frecuencia cardiaca a los 12 meses tras inicio de tratamiento .....	89
Tabla 52. Función hepática a los 12 meses tras inicio de tratamiento .....	89
Tabla 53. Función renal a los 12 meses tras inicio de tratamiento.....	89
Tabla 54. Perfil lipídico a los 12 meses tras inicio de tratamiento.....	89
Tabla 55. Objetivo de HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses.....	90
Tabla 56. Objetivo de peso a los 12 meses .....	91
Tabla 57. Objetivo combinado a los 12 meses.....	92
Tabla 58. Coste farmacológico anual al inicio de tratamiento.....	94
Tabla 59. Coste farmacológico anual bruto tras inicio de tratamiento.....	94
Tabla 60. Coste farmacológico anual neto tras inicio de tratamiento .....	94
Tabla 61. Coste farmacológico anual por objetivo de HbA <sub>1c</sub> .....	96
Tabla 62. Coste farmacológico anual por objetivo de peso .....	96

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e  
Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Tabla 63. Eventos adversos.....	97
Tabla 64. Análisis de efectividad en iSGLT2 estratificado por sexo .....	98
Tabla 65. Análisis de efectividad en arGLP1 estratificado por sexo.....	98
Tabla 66. Análisis de efectividad en iSGLT2 estratificado por tiempo de evolución de la diabetes .....	101
Tabla 67. Análisis de efectividad en arGLP1 estratificado por tiempo de evolución de la diabetes .....	101
Tabla 68. Análisis de efectividad en iSGLT2 estratificado por insulinización previa .....	104
Tabla 69. Análisis de efectividad en arGLP1 estratificado por insulinización previa.....	104
Tabla 70. Análisis de efectividad en iSGLT2 estratificado por tratamiento previo con metformina .....	107
Tabla 71. Análisis de efectividad en arGLP1 estratificado por tratamiento previo con metformina .....	107
Tabla 72. Análisis de efectividad en iSGLT2 y arGLP1 estratificado por tratamiento previo con sulfonilureas.....	108
Tabla 73. Análisis de efectividad en iSGLT2 y arGLP1 estratificado por tratamiento previo con glinidas .....	108
Tabla 74. Análisis de efectividad en iSGLT2 y arGLP1 estratificado por tratamiento previo con pioglitazona.....	109
Tabla 75. Análisis de efectividad en iSGLT2 y arGLP1 estratificado por tratamiento previo con iDPP4.....	110
Tabla 76. Evolución de HbA <sub>1c</sub> estratificado por iSGLT2.....	111
Tabla 77. Evolución de peso estratificado por iSGLT2 .....	111
Tabla 78. Evolución de HbA <sub>1c</sub> estratificado por arGLP1 .....	113
Tabla 79. Evolución de peso estratificado por arGLP1.....	113
Tabla 80. Análisis de efectividad según HbA <sub>1c</sub> inicial en iSGLT2.....	114
Tabla 81. Análisis de efectividad según HbA <sub>1c</sub> inicial en arGLP1 .....	114
Tabla 82. Análisis de efectividad según IMC inicial en iSGLT2 .....	116
Tabla 83. Análisis de efectividad según IMC inicial en arGLP1.....	116
Tabla 84. Regresión múltiple para HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses en iSGLT2 .....	118
Tabla 85. Regresión múltiple para HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses en arGLP1.....	119
Tabla 86. Regresión múltiple para peso a los 12 meses en iSGLT2.....	120
Tabla 87. Regresión múltiple para peso a los 12 meses en arGLP1 .....	121
Tabla 88. Modelos predictivos para objetivo HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses en iSGLT2.....	122

Tabla 89. Modelos predictivos para objetivo HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses en arGLP1 .....	124
Tabla 90. Modelos predictivos para objetivo peso a los 12 meses en iSGLT2 .....	126
Tabla 91. Modelos predictivos para objetivo peso a los 12 meses en arGLP1.....	128
Tabla 92. Modelos predictivos para objetivo combinado a los 12 meses en iSGLT2 .....	130
Tabla 93. Modelos predictivos para objetivo combinado a los 12 meses en arGLP1 .....	132
Tabla 94. Costes actualizados de fármacos antidiabéticos no insulínicos .....	169
Tabla 95. Costes actualizados de los diferentes tipos de insulina .....	169
Tabla 96. Costes actualizados de material relacionado con la diabetes .....	170
Tabla 97. Costes totales de insulinas según uso de material relacionado .....	170

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e  
Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2



## 1. Introducción

### 1.1 Historia de la diabetes

En manuscritos egipcios que datan de 1500 AC ya se hablaba de una enfermedad caracterizada por “grandes cantidades de orina”. Los médicos indios la llamaron *Madhumeha* o “miel en la orina” porque atraía a las hormigas.(1)

Las primeras descripciones completas de la enfermedad en el primer siglo DC son atribuidas a Areteo de Capadocia, acuñando la palabra *diabetes* (del griego, “sifón”). Avicena (980 – 1037 DC), el gran médico persa, en su libro el Canon de la Medicina no sólo se refirió al anormal apetito de los pacientes y a la gangrena diabética, sino que también inventó una mezcla de semillas (altramuz, alholva, cúrcuma) como panacea.(2)

El término *mellitus* (del latín, "dulce como la miel") fue acuñado por el cirujano general británico John Rollo en 1798, para distinguir esta diabetes de otra en la que la orina era insípida.

En 1869, Paul Langerhans, con 22 años, identificó las células que llegaron a ser conocidas como “islotos de Langerhans”. Sin embargo, el nombre de la insulina para las secreciones de los islotes (del latín, *Insula* = isla), fue acuñado 1910 por el fisiólogo inglés Sir Edward Albert Sharpey-Schafer.(2)

En 1921, Frederick Banting y Charles Best, trabajando en un laboratorio de la Universidad de Toronto proporcionado por el profesor J.J.R. MacLeod, obtuvieron extractos de insulina de páncreas del perro. Inyectaron la insulina en perros cuyos páncreas habían sido extirpados y observaron que los niveles de glucemia de los animales disminuían. James Collip purificó el extracto para que pudiese ser usado en humanos.

Banting y MacLeod fueron galardonados con el Premio Nobel 1923 en fisiología, aunque las contribuciones de los cuatro hombres han sido fundamentales en el descubrimiento de la insulina. En 1923 se inició la producción comercial de insulina.(3)

En la década de 1950, se convirtió en habitual el uso de tiras de orina para medición de glucosa y aparecieron las primeras sulfonilureas. Posteriormente, en 1961, se comercializó el glucagón como tratamiento de la hipoglucemia grave. En la década de 1970 se comercializa el primer glucómetro y se inventa la primera bomba de insulina.

En los años 90 se descubre el Glucagon-like peptide-1 (GLP1), estando ya comercializada la metformina, y apareciendo progresivamente la acarbosa, las tiazolidinedionas, las glinidas y los

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e  
Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

análogos de insulina rápida. En 2005 se aprobó el uso del primer análogo de GLP1, en 2006 el primer inhibidor de DPP4 y en 2013 el primer inhibidor de SGLT2.(3)

## 1.2 Definición y clasificación de la diabetes mellitus

La diabetes engloba un conjunto de patologías caracterizadas por la hiperglucemia que resulta de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o de ambos.

### 1.2.1 Clasificación etiológica de la diabetes

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (4), la diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías:

- Diabetes tipo 1 (DM1). Causada por la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  pancreática (en el caso de la tipo 1<sup>a</sup>), que suele producir un déficit absoluto de insulina.
- Diabetes tipo 2 (DM2). Se produce por un déficit progresivo en la secreción de insulina, asociando con frecuencia resistencia a la misma.
- Diabetes mellitus gestacional (DMG). Diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo, sin diagnóstico previo de diabetes.
- Otros tipos de diabetes.
  - o Síndromes de diabetes monogénica
  - o Enfermedades del páncreas exocrino
  - o Secundarias a fármacos
  - o Otras

### 1.2.2 Diagnóstico de la diabetes

Los criterios diagnósticos de la diabetes se basan en los propuestos por la ADA/EASD.(4) Cualquiera de dichos criterios es diagnóstico de diabetes, aunque en ausencia de síntomas sugestivos de hiperglucemia, el diagnóstico se debe confirmar mediante la repetición del análisis otro día. Los criterios para el diagnóstico se presentan en la Tabla 1.

<b>Criterios diagnósticos de diabetes</b>
Glucemia plasmática en ayunas $\geq 126$ mg/dL (7,0 mmol/L). El ayuno se define como ausencia de aporte calórico durante al menos 8 horas.*
O
Hemoglobina glicosilada (HbA <sub>1c</sub> ) $\geq 6,5\%$ . La prueba se debe realizar en un laboratorio que utilice un método certificado por el NGSP y uniformado con el análisis del DCCT.*
O
Glucemia plasmática a las 2 horas $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) durante una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) realizada con una carga de glucosa de 75 g.*
O
Síntomas de hiperglucemia y glucemia plasmática al azar $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L).
*Los resultados se deben confirmar repitiendo el análisis.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la diabetes (4)

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Existen múltiples estudios que han demostrado un incremento del riesgo de desarrollar diabetes en paciente con valores HbA<sub>1c</sub> entre 5,5 y 6,5%.<sup>(5)</sup> Aunque el término de prediabetes no corresponde a ninguna entidad clínica como tal, sí que indica un mayor riesgo de desarrollarla en el futuro. Actualmente, las alteraciones que definen prediabetes se muestran en la Tabla 2.

<b>Criterios que definen prediabetes</b>
Glucemia alterada en ayunas (GAA): glucemia plasmática en ayunas entre 100 mg/dL (5,6 mmol/L) y 125 mg/dL (6,9 mmol/L).
Intolerancia a la glucosa: glucemia plasmática 2 horas después de SOG entre 140 mg/dL (7,8 mmol/L) y 199 mg/dL (11,0 mmol/L).
HbA <sub>1c</sub> entre 5,7 y 6,4%.

Tabla 2. Criterios de prediabetes (4)

## 1.3 Epidemiología de la diabetes tipo 2

### 1.3.1 Diabetes en el mundo

Según los cálculos de la Fundación Internacional de la Diabetes (FID), el 8,8% de los adultos en el mundo tienen diabetes, equivaliendo a 425 millones de personas. Si siguen las tendencias actuales, en 2045 se incrementará la cifra a casi 630 millones de personas. Las estimaciones del panorama mundial se presentan en la Tabla 3 y la Ilustración 1.(6)

	2017	2045
Población mundial total	7.500 millones	9.500 millones
Población adulta (20 a 79 años)	4.840 millones	6.370 millones
<b>Estimaciones</b>		
Prevalencia (20 a 79 años)	8,8% (7,2-11,3%)	9,9% (7,5-12,7%)
Número de personas con diabetes (20 a 79 años)	425 millones (346,4-545,5 millones)	628,6 millones (477,0-808,7 millones)
Número de muertes por diabetes (20 a 79 años)	4,0 (3,2-5,0) millones	-
<b>Estimaciones sobre alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG)</b>		
Prevalencia mundial (20 a 79 años)	7,3% (4,8 - 11,9%)	8,3% (5,6% - 13,9%)
Número de personas con ATG (20 a 79 años) 352 millones	352 millones (233,5 - 577,3 millones)	532 millones (353,8-883,9 millones)

Tabla 3. Panorama mundial de la diabetes

En los países de altos ingresos, se calcula que aproximadamente entre un 87% y un 91% del total de personas con diabetes tiene diabetes tipo 2, del 7% al 12% tiene diabetes tipo 1 y del 1% al 3% tiene otros tipos de diabetes. No se han estudiado en detalle los porcentajes relativos a la diabetes tipo 1 y tipo 2 en países de ingresos bajos y medios.

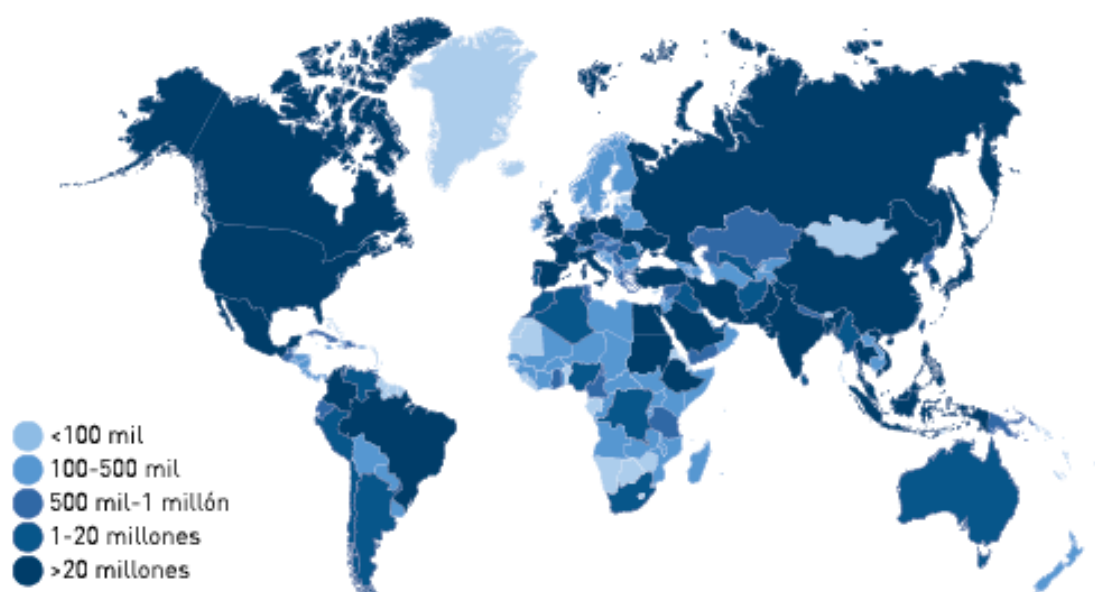


Ilustración 1. Número estimado de adultos (20 a 79 años) viviendo con diabetes en 2017

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Sin embargo, existen diferencias entre las prevalencias de diabetes entre países y regiones. La región de América del Norte y el Caribe tiene la mayor prevalencia comparativa ajustada por edad, de 20 a 79 años, en 2017 y 2045 (11,0% y 11,1%, respectivamente). La región de África tiene la menor prevalencia en 2017 y 2045 (4,2% y 4,1%), probablemente debido al menor nivel de urbanización, a la desnutrición, al menor nivel de obesidad y a un mayor índice de enfermedades transmisibles. En la Tabla 4 se muestran las prevalencias por región de la FID. El mayor número de personas con diabetes de 20 a 79 años en 2017 se encuentra en China, India y los Estados Unidos.(6)

Región de la FID	2017		2045	
	Prevalencia comparativa de la diabetes ajustada por edad	Prevalencia diabetes	Prevalencia comparativa de la diabetes ajustada por edad	Prevalencia diabetes
América del Norte y el Caribe	11,0% (9,2-12,5%)	13,0% (10,8-14,5%)	11,1% (9,1-12,7%)	14,8% (11,7-16,7%)
Oriente Medio y Norte de África	10,8% (7,5-14,2%)	9,6% (6,7-12,7%)	10,8% (7,4-14,3%)	12,1% (8,4-15,9%)
Sudeste Asiático	10,1% (7,9-12,8%)	8,5% (6,5-10,7%)	10,1% (7,9-12,8%)	11,1% (8,6-13,9%)
Pacífico Occidental	8,6% (7,6-11,0%)	9,5% (8,4-12,0%)	7,4% (5,8-9,2%)	10,3% (7,8-12,8%)
América del Sur y Central	7,6% (6,3-9,5%)	8,0% (6,7-9,8%)	7,6% (6,2-9,6%)	10,1% (8,3-12,4%)
Europa	6,8% (5,4-9,9%)	8,8% (7,0-12,0%)	6,9% (5,5-9,9%)	10,2% (8,2-13,7%)
África	4,4% (2,9-7,8%)	3,3% (2,1-6,0%)	4,3% (2,9-7,7%)	3,9% (2,6-6,8%)

Tabla 4. Regiones de la FID clasificadas según prevalencia (%) de diabetes (20 a 79 años) (6)

Según la FID, hay 326,5 millones de personas en edad laboral (20 a 64 años) y 122,8 millones de personas de 65 a 99 años con diabetes. Se prevé que el número de personas en edad laboral con diabetes aumentará a 438,2 millones, y que el número de personas con diabetes de 65 a 99 años aumentará a 253,4 millones para 2045.

Se estima que la prevalencia de diabetes entre las mujeres de 20 a 79 años es del 8,4%, ligeramente inferior a la de los varones (9,1%). Se estima que hay alrededor de 17,1 millones más de varones que de mujeres con diabetes (221,0 millones de varones frente a 203,9 millones de mujeres). Se espera que la prevalencia de diabetes aumente al 9,7% en mujeres y al 10,0% en varones. El grupo de edad de 65 a 79 años muestra la mayor prevalencia de diabetes en ambos sexos.(6)

### 1.3.2 Diabetes en Europa

La región de Europa de la FID incluye 57 países y territorios desde Noruega al norte, Rusia al este, Turkmenistán al sur y Groenlandia al oeste.

Se estima que el número de personas con diabetes de esta región ronda los 58,0 (46,5 a 79,5) millones, representando el 8,8% (7,0 a 12,0) de la población de entre 20 y 79 años, incluyendo 22,0 (17,6 a 30,3) millones de casos no diagnosticados. En la Tabla 5 se muestran los datos de Europa según la FID.

Si bien Europa tiene la prevalencia de diabetes ajustada por edad más baja de cualquier región de la FID (después de la región de África), sigue habiendo muchos países con índices altos de prevalencia de diabetes. Turquía tiene la mayor prevalencia comparativa ajustada por edad (12,1%) y el tercer mayor número de personas con diabetes de Europa (6,7 [6,0 a 8,0] millones), después de Alemania (7,5 [6,1 a 8,3] millones) y Rusia (8,5 [6,7 a 11,0] millones). Se estima que 36 millones de personas, el 5,5% de los adultos de 20 a 79 años, viven con alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG). Para 2045, se prevé que habrá 66,7 millones de adultos viviendo con diabetes en Europa.

El envejecimiento es de los principales factores de riesgo en esta región para la aparición de DM2, donde el 45,1% de la población general tiene entre 50 y 99 años y se espera que aumente hasta el 53,6% para 2045. Por ello, la alta prevalencia de diabetes tipo 2 y la ATG son consecuencia del envejecimiento de la población en Europa.

Se calcula que más de 477.000 personas de entre 20 y 79 años están bajo riesgo de muerte atribuible a la diabetes en Europa (9% de toda la mortalidad). Alrededor del 32,9% de estas muertes se producen en personas menores de 60 años, lo que es reflejo, en parte, de la distribución por edades de la población, pero también puede estar relacionado con el aumento de los índices de supervivencia debido a la mejora de la asistencia sanitaria de las personas con diabetes en Europa. Hay más muertes por diabetes en mujeres que en varones (413.807 [303.276 a 535.657] frente a 279.543 (223.720 a 409.631), respectivamente). Esto se debe a un mayor número de casos de diabetes en mujeres (30,8 millones) que en varones (28,8 millones) y a un mayor número de mujeres (350,1 millones) que de varones (321,4 millones).(6)

	2017	2045
Población adulta (20 a 79 años)	661 millones	655 millones
<b>Diabetes (20 a 79 años)</b>		
Prevalencia regional	8,8% (7,0-12,0%)	10,2% (8,2-13,7%)
Prevalencia comparativa ajustada por edad	6,8% (5,4-9,9%)	6,9% (5,5-9,9%)
Número de personas con diabetes	58,0 millones	66,7 millones

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

(20 a 79 años)	(46,5-79,5 millones)	(53,5-89,5 millones)
Número de muertes por diabetes (20 a 79 años)	477.715 (379.632-628.359)	-
<b>Alteración de la tolerancia a la glucosa (20 a 79 años)</b>		
Prevalencia regional	5,5% (3,1-11,0%)	6,1% (3,5-11,6%)
Prevalencia comparativa ajustada por edad	4,6% (2,5-10,5%)	4,7% (2,7-10,5%)
Número de personas con ATG	36,0 millones (20,3-73,0 millones)	40,1 millones (22,9-76,1 millones)
<b>Diabetes no diagnosticada (20 a 79 años)</b>		
Prevalencia regional	37,9%	-
Número de personas con diabetes no diagnosticada	22,0 millones (17,6-30,3 millones)	-

Tabla 5. Panorama de la diabetes en Europa (6)

### 1.3.3 Diabetes en España

Gracias al estudio di@bet.es se dispone de información actualizada sobre la prevalencia de la diabetes tipo 2 y prediabetes en España.(7)

Se trata de un estudio con base poblacional, transversal, que se realizó en todo el territorio español entre 2009 y 2010. Se seleccionó una muestra representativa de la población mayor de 18 años mediante una técnica de muestreo por conglomerados. Se seleccionaron 100 zonas de salud de toda España. La muestra final fue de más de 10.000 personas, de los cuales participaron 5.072 (55,8%).

Casi el 30% de los participantes tenían alguna alteración en el metabolismo de la glucosa. La prevalencia de DM en España ajustada fue del 13,8%, pudiendo estimarse que existen más de 5 millones de personas con diabetes en España. En el estudio, casi la mitad (6%) no sabía que padecía la enfermedad (más de 2 millones en España). Los resultados principales se muestran en la Tabla 6.

	<b>Prevalencia</b>	<b>IC 95%</b>
Diabetes mellitus total	13,8%	12,8-14,7%
DM conocida	7,8%	6,97-8,59%
DM desconocida	6%	5,4-6,7%
Glucemia alterada en ayunas (GAA)	3,4%	2,9-4%
Alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG)	9,2%	8,2-10,2%
GAA + ATG	2,2%	1,7-2,7%

Tabla 6. Estudio di@bet.es. Datos ajustados por edad, sexo y zona de muestreo

En el estudio di@bet.es, la diabetes fue más frecuente en hombres con el 15,85% (IC 95% 14,31-17,38) que en mujeres 11,80% (IC 95% 10,63-12,98) y se incrementó de forma significativa con la edad. A partir de los 60 años, la prevalencia de diabetes fue superior al 30%.



En cuanto a la asociación con obesidad, solo un 10,1% de los sujetos con DM tenía normopeso (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>). El 36% tenía sobrepeso (IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup>), un 36% tenía obesidad grado 1 (IMC 30-35 kg/m<sup>2</sup>) y un 17,4% tenía obesidad grado 2 o superior (IMC ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>). Esta distribución se presenta en la Ilustración 2.

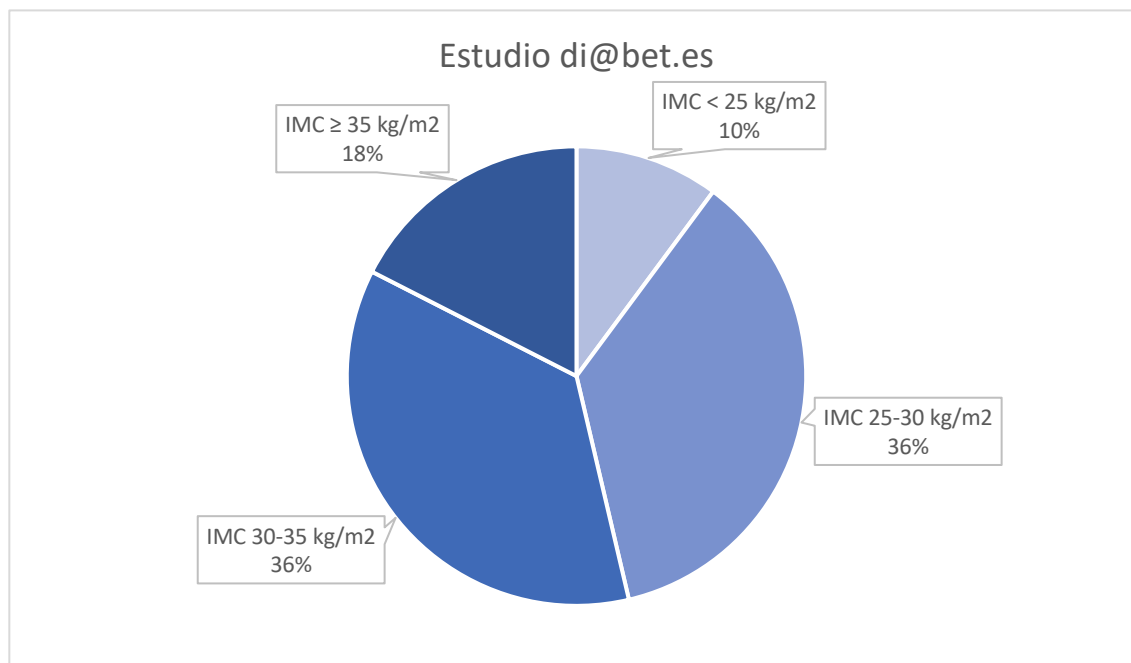


Ilustración 2. Prevalencia de obesidad en pacientes con diabetes en el estudio di@bet.es

La presencia de algunos factores de riesgo, como la edad, obesidad, HTA, triglicéridos elevados, se relacionaron con la presencia de DM2, tal y como se muestra en la Tabla 7.(7,8)

	Odds ratio	IC 95%
Edad (años)	1,05	1,04-1,06
Sexo femenino	0,34	0,28-0,45
Obesidad	1,70	1,37-2,05
Obesidad abdominal	2,20	1,75-2,76
Hipertensión arterial	2,26	1,77-2,87
Colesterol-HDL bajo	1,54	1,25-1,91
Triglicéridos elevados	1,99	1,60-2,48

Tabla 7. Odds ratio de presentar diabetes en función de diferentes factores de riesgo en el estudio di@bet.es

#### 1.3.4 Diabetes en la Comunidad Valenciana

La prevalencia de la DM2 diagnosticada en la Comunidad Valenciana (CV) es del 7.8%, el 54,40% son hombres y 45,50% son mujeres que , comparada con la prevalencia declarada en 2009 (6,74%), supone un incremento significativo.(9)

En 2010 se publicó el Estudio VALENCIA (10), cuyo objetivo era la investigación de la prevalencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico, obteniendo una prevalencia global de diabetes de 14,1% en la CV.

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

El 70% de los fallecimientos se debe a causas cardiovasculares, cerebrovasculares, cáncer, enfermedades pulmonares en los pacientes diabetes de la Comunidad. La diabetes es la sexta causa de mortalidad, pero también contribuye a las causas vasculares y ciertos tipos de neoplasias malignas.

En la Tabla 8 se muestra la prevalencia de DM2 según los registros informáticos de Salud en la CV.

Departamento	Población DM2 (2017)	Población total (2017)	% Población DM2 (2017)
Vinaroz	7.427	92.834	8,00%
Castellón	19.903	280.058	7,11%
La Plana	15.681	185.627	8,45%
Sagunto	13.874	150.457	9,22%
Valencia – Clínico-Malvarrosa	27.815	340.955	8,16%
Valencia – Arnau de Vilanova	22.323	311.120	7,19%
Valencia – La Fe	23.530	279.974	8,40%
Requena	4.886	52.092	9,38%
Valencia – Hospital General	30.166	354.912	8,50%
Valencia – Doctor Peset	23.270	274.987	8,46%
Manises	17.578	202.497	8,68%
La Ribera	21.632	257.677	8,40%
Gandía	14.335	178.766	8,02%
Denia	12.883	168.330	7,65%
Játiva – Onteniente	16.378	194.589	8,42%
Alcoy	10.654	136.425	7,81%
Marina Baja	13.528	182.077	7,43%
San Juan de Alicante	14.645	218.779	6,70%
Elda	13.939	188.824	7,38%
Alicante – Hospital General	19.789	269.089	7,35%
Elche – Hospital General	12.590	165.356	7,61%
Orihuela	12.441	165.316	7,53%
Torreveija	15.385	186.133	8,27%
Elche – Crevillente	12.037	153.335	7,85%
<b>Total</b>	<b>396.729</b>	<b>4.990.209</b>	<b>7,80%</b>

Tabla 8. Prevalencia de la DM2 en la Comunidad Valenciana (Fuente Alumbra)

Los factores determinantes de la elevada prevalencia de DM2 en la Comunidad Valenciana son además de la edad, el exceso de peso. En la CV, de las personas con diabetes tipo 2, el 12% tiene un peso normal, el 36% presenta sobrepeso y el 52% obesidad, aunque por sexo, la proporción de mujeres con obesidad es superior y destacada a partir de los 40 años. En la Ilustración 3 se muestran los datos epidemiológicos de relación entre IMC y DM2 del programa Alumbra.(9)

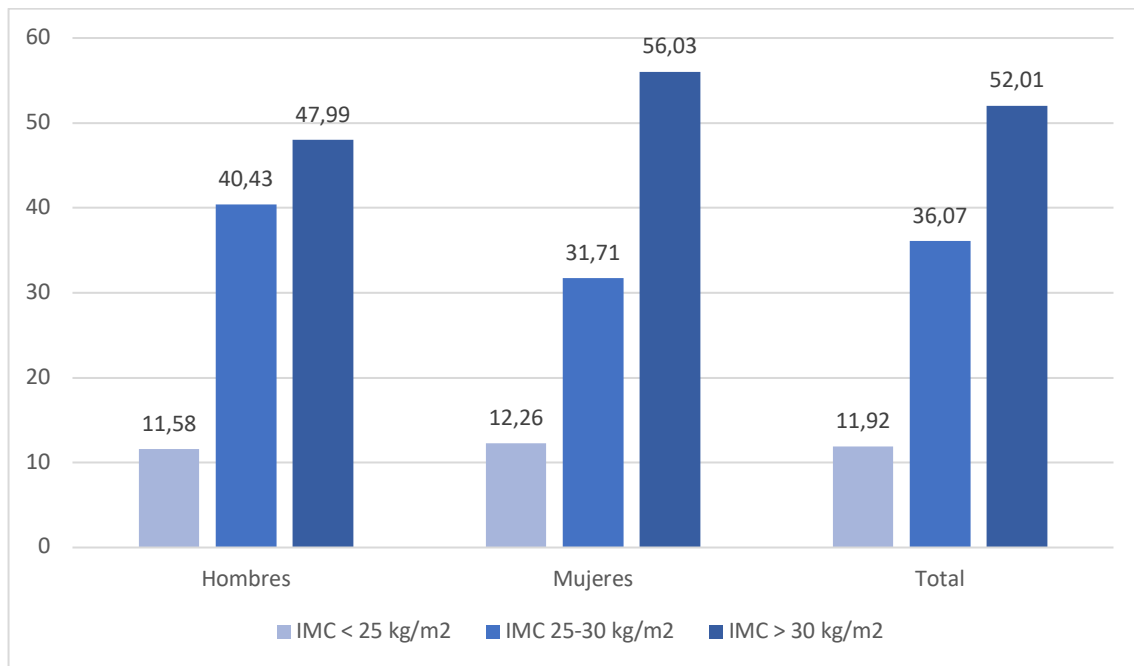


Ilustración 3. Distribución de la población con DM2 (%) según el IMC y sexo en la Comunidad Valenciana en 2016 (Fuente alumbra)

## 1.4 Fisiopatología de la diabetes tipo 2

Existen dos elementos que se consideran esenciales en el desarrollo de la mayoría de los casos de DM2: los defectos en la función de células  $\beta$  y la resistencia a la insulina. Estos, relacionados con el incremento de la prevalencia de obesidad y envejecimiento de la población, forman parte de la síntesis conceptual de la fisiopatología de la DM2.

También se han llevado estudios para relacionar determinantes genéticos y epigenéticos de padecer DM2, encontrando genes que pueden influir, aunque pocos descritos como productores de alteraciones en la señalización de células  $\beta$ , contribuyendo entre 6 y 20% sobre la variación de susceptibilidad genética.(11,12)

### 1.4.1 Disfunción de las células $\beta$

La pérdida de masa total de células  $\beta$  descrita en pacientes con DM2 es de causa probablemente multifactorial, provocado en parte por la glucolipototoxicidad, depósitos de amiloide y fenómenos inflamatorios locales.(13)

Por un lado, estas células tienen defectos en la producción de insulina, y por otra, fracaso en la secreción ante un ambiente de resistencia a la insulina.(14)

Además, hay evidencia de existencia de inflamación sistémica de bajo grado con la disfunción de células  $\beta$ .(15) En paciente con DM2, la fibrosis aparece en el momento final del proceso inflamatorio, considerándose este como un elemento fundamental en la patogénesis de la enfermedad.(16)

### 1.4.2 Resistencia a la insulina

Todos los efectos biológicos de la insulina tienen relación con su receptor específico (I-R), localizado en la membrana plasmática de las células diana y que pertenece a la subfamilia de los receptores tirosina quinasa. En condiciones fisiológicas, la cascada de señalización presenta mecanismos de retroalimentación negativos como herramienta para evitar una posible hiperestimulación. En la Ilustración 4 se muestra la señalización de la insulina con su receptor.(17)

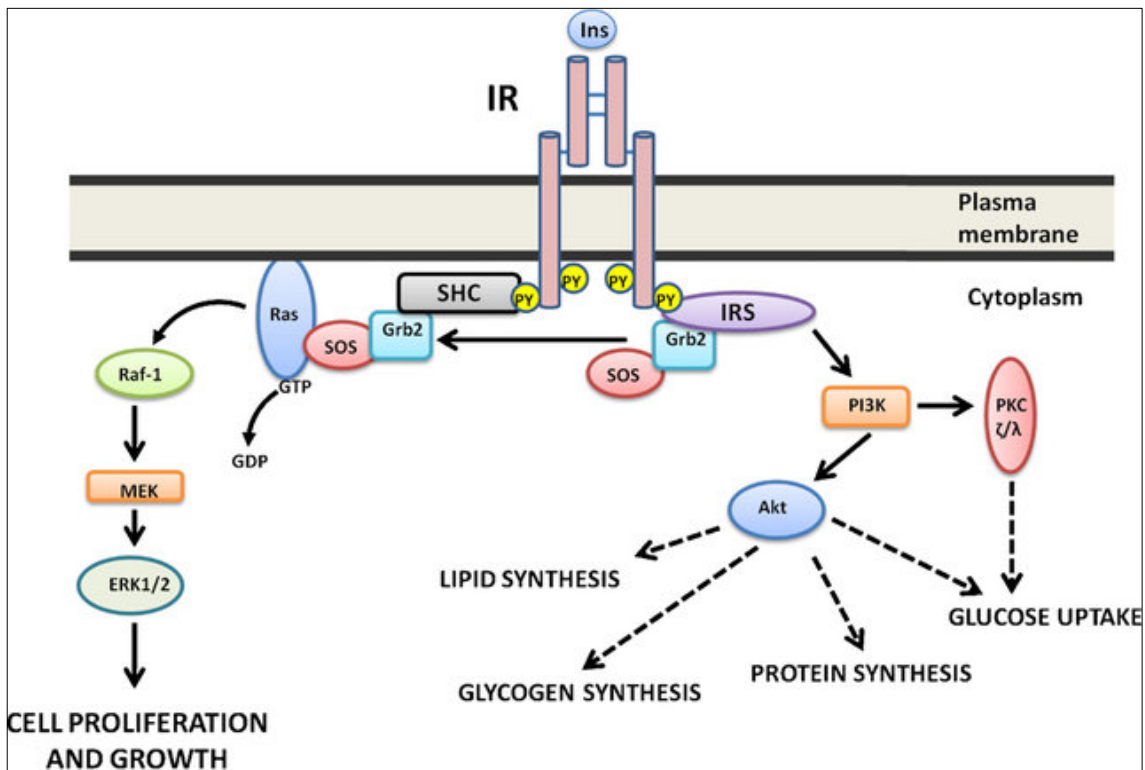


Ilustración 4. Vía de señalización de la insulina (17)

Estudios epidemiológicos muestran que la DM2 implica un progresivo deterioro en la respuesta a la insulina, comenzando con una resistencia periférica y terminando por la pérdida de secreción de las células  $\beta$ . Se han propuesto diversos factores moleculares relacionados con la resistencia a la insulina, pero muchos de ellos están relacionados con situaciones como la obesidad y el envejecimiento.

#### 1.4.3 Obesidad

##### *Definición de obesidad*

La obesidad es una enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento de peso debido a un aumento de la masa grasa. Si el porcentaje normal de grasa (MG) corporal oscila entre el 12% y 20% en los hombres y entre el 20% y 30% en las mujeres, hablamos de obesidad cuando este porcentaje supera el 25% en los hombres y el 33% en las mujeres. Si bien existen técnicas precisas para determinar el porcentaje de grasa corporal, en la práctica clínica y en los estudios epidemiológicos, se utilizan diferentes medidas antropométricas para el diagnóstico del exceso de grasa corporal. De éstas, el índice de masa corporal o índice de Quetelet (IMC), con una elevada correlación con el porcentaje de grasa corporal, es la medida más utilizada.(18) El IMC se define como la relación entre el peso corporal expresado en kilogramos y la altura expresada en metros al cuadrado. Sin embargo, su fiabilidad para la estimación de la grasa corporal disminuye en sujetos con niveles elevados o disminuidos de masa magra en los que el IMC sobreestima e infraestima la cantidad de grasa corporal, respectivamente. Además, la relación

entre IMC y grasa corporal no es constante entre distintas poblaciones y grupos étnicos. En la Tabla 9 se expone la clasificación de obesidad propuesta por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO).

Clasificación	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Peso insuficiente	≤ 18,5
Normopeso	18,5 – 24,9
Sobrepeso grado I	25 – 26,9
Sobrepeso grado II	27 – 29,9
Obesidad grado I	30 – 34,9
Obesidad grado II	35 – 39,9
Obesidad grado III	40 – 49,9
Obesidad grado IV	≥ 50

Tabla 9. Clasificación de la obesidad según IMC (SEEDO)

Cuando se emplea el IMC en la práctica clínica debemos ser conscientes de sus limitaciones. Así, el IMC no informa de la distribución de la grasa corporal, no diferencia entre masa magra (MM) y MG, no se relaciona de forma lineal con el porcentaje de grasa corporal y es un mal indicador pronóstico de las comorbilidades de la obesidad en sujetos de baja estatura. Tampoco es un buen indicador pronóstico en sujetos de edad avanzada. De la misma manera, su exactitud diagnóstica varía en diferentes razas y etnias. Además, no existe un acuerdo unánime sobre la importancia clínica de estas diferencias interraciales y tampoco, sobre los puntos de corte que se deberían adoptar en función de la raza o la etnia.(19) Debido a las anteriores limitaciones, el IMC no es válido para el diagnóstico de obesidad en algunas situaciones, como pueden ser sujetos muy musculados, pacientes con retención hidrosalina y gestantes.

Dado que la obesidad incluye la valoración de la masa grasa, es lógico que existan clasificaciones que distribuyan este parámetro para definir la obesidad. Sin embargo, esta clasificación es diferente según sexos, dadas las diferencias basales de las poblaciones, teniendo mayor proporción de masa grasa las mujeres que los hombres. En la Tabla 10 se muestra la clasificación de la obesidad según la masa grasa.(20,21)

Además de las herramientas tradicionales para la evaluación de la obesidad, como la cuantificación de la ingesta, valoración de las comorbilidades y los datos antropométricos, las técnicas de análisis de la composición corporal se han incorporado de forma sistemática al diagnóstico, la evaluación clínica y la valoración de la respuesta al tratamiento del paciente obeso. Unos ejemplos de estas técnicas son la impedancia bioeléctrica (BIA), la densitometría de rayos X de doble fotón o DEXA, y la plestismografía por intercambio de aire o BOP-POD, además del TC y RM. Estas nuevas técnicas permiten estimar la grasa corporal y algunas de ellas su distribución.

Clasificación	Hombres (%)	Mujeres (%)
Delgado	≤ 8	≤ 15
Óptimo	8,1 – 15,9	15,1 – 20,9
Ligero sobrepeso	16 – 20,9	21 – 25,9
Sobrepeso	21 – 24,9	26 – 32,9
Obeso	≥ 25	≥ 33

Tabla 10. Clasificación de la obesidad según el porcentaje de masa grasa

#### *Obesidad como causa de diabetes mellitus*

La obesidad no es un factor homogéneo predisponente al desarrollo de DM2, ya que existen diversos fenotipos con variables grados de resistencia a la insulina según la localización del depósito de grasa. Así, a diferencia de la obesidad con acúmulo en muslos, caderas o extremidades, el acúmulo de grasa en el abdomen se relaciona con un marcado efecto de resistencia insulínica e incremento del riesgo cardiovascular. De hecho, se ha demostrado que el perímetro abdominal es un factor de riesgo independiente.(22)

El mecanismo de resistencia a la insulina por el que la obesidad predispone a la DM2 puede relacionarse con un aumento de secreción de sustancias sintetizadas en los propios adipocitos o por incremento de proteínas proinflamatorias a nivel sistémico. El estado inflamatorio, además de inhibir la cascada de señalización de la insulina, afecta a la función del factor de transcripción PPAR  $\gamma$ , el cual regula la síntesis lipídica y la acumulación de grasa en el tejido adiposo.(23,24)

Por otra parte, la liberación de ácidos grasos no esterificados (AGNE) provenientes de la degradación de los triglicéridos está aumentada en los adipocitos que forman parte de la grasa visceral, con drenaje directo vía porta hacia el hígado. Ello produce, entre otros efectos, el aumento de glucosa intracelular al competir entre enzimas intracelulares y disminución de su captación sanguínea a diferentes niveles: incremento de gluconeogénesis en hepatocitos, disminución de captación de glucosa en músculo, inhibición de la producción en células  $\beta$  pancreáticas y disminución del propio efecto antilipolítico en adipocitos.(25)

Otro actor incorporado recientemente en la fisiopatología de la obesidad y DM2 es la disbiosis intestinal. Está descrito en pacientes con obesidad más productos bacterianos, endotoxinas, fruto de un aumento de la permeabilidad intestinal que favorecen la activación de vías proinflamatorias locales o sistémicas.(26,27)

#### *Síndrome metabólico*

La relación entre obesidad y DM se describió en la década de 1920, cuando se observó la coexistencia entre varios procesos patológicos simultáneos, como hipertensión, hiperglucemia

y gota.(28) Se ha constatado que el 80-95% de los pacientes con DM2 presentan obesidad y esta asociación ha sido demostrada en numerosos estudios epidemiológicos.(29)

En las últimas décadas, la obesidad y la DM2 se han agrupado en lo que se ha denominado síndrome metabólico, que ha sido definido por diversas entidades médicas: National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), American Association of Clinical Endocrinology (AACE) o la Fundación Internacional de la Diabetes. Los criterios difieren entre las sociedades, pero existe en todos los marcadores de obesidad y de resistencia insulínica. En la Tabla 11 se muestran los diferentes criterios.

NCEP-ATP III (2001)	AACE (2003)	FID (2005)
<b>3 o más</b> de los siguientes	GAA o ATG <b>más 1</b> de los siguientes	Perímetro de cintura aumentado <b>más 1</b> de los siguientes
a) Obesidad central b) Triglicéridos > 150 mg/dL c) HDL < 40 mg/dL (varones) o < 50 mg/dL (mujeres) d) PA > 130/85 mmHg e) Glucemia basal > 100 mg/dL	a) IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> b) Triglicéridos > 150 mg/dL y HDL < 40 mg/dL (varones) o < 50 mg/dL (mujeres) c) PA > 130/85 mmHg	a) Triglicéridos > 150 mg/dL b) HDL < 40 mg/dL (varones) o < 50 mg/dL (mujeres) c) PA > 130/85 mmHg d) Glucemia basal > 100 mg/dL

Tabla 11. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico según diversos organismos

#### 1.4.4 Envejecimiento

Algunos estudios han relacionado la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo que se produce en el envejecimiento con el aumento de riesgo de desarrollar resistencia a la insulina. Por otra parte, el incremento de peso y masa grasa asociado a la edad, consecuencia de desequilibrio hormonal y disminución de ejercicio físico, contribuyen a esta relación.(30,31)



## 1.5 Comorbilidades de la diabetes tipo 2

### 1.5.1 Enfermedad hepática

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) abarca un amplio espectro de alteraciones hepáticas que engloba esteatosis simple, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis y el carcinoma hepatocelular.(32,33)

NAFLD es en la actualidad la principal causa de enfermedades hepáticas en el mundo, con una prevalencia que oscila entre el 25 y el 45%, aumentando en paralelo a la obesidad y la diabetes. Las causas más frecuentes de muerte en pacientes con NASH son el fallo hepático, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

La etiología de NAFLD y NASH se relaciona con la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. En comparación con los sujetos sin DM, los pacientes con DM2 tienen alto riesgo de desarrollar NAFLD.(34,35)

Las intervenciones en el estilo de vida son beneficiosas para los pacientes con enfermedad hepática sin hepatitis. Las aproximaciones con fármacos, cirugía bariátrica y otras alternativas se realizan si existe ya diagnóstico de inflamación (NASH).(36)

### 1.5.2 Cáncer

La DM2 se asocia a un aumento de la incidencia de cáncer de diversas localizaciones. Está descrito el aumento en localizaciones como el hígado, páncreas, renal, endometrial, mama y colorrectal.(37)

Por otra parte, la coexistencia de cáncer y DM es un factor de mal pronóstico en la evolución de los mismos.(38) Este peor pronóstico podría estar en relación al mayor número de recidivas, tamaño del tumor, estadio al diagnóstico, respuesta al tratamiento y mortalidad.

Aunque la diabetes y el cáncer comparten diversos factores de riesgo (obesidad, dieta, sedentarismo, tabaquismo, alcohol), se sabe que la diabetes promueve directa o indirectamente el desarrollo de tumores, por incremento de la mitogénesis y disminución de la apoptosis debida a hiperinsulinismo, hiperglucemia e inflamación crónica.(38)

### 1.5.3 Apnea del sueño

El síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) es una entidad muy frecuente en la población general, del 3 al 6% de prevalencia, convirtiéndose en un problema de salud pública de primera magnitud.

El SAHS consiste en un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño.(39)

El diagnóstico se realiza tras la sospecha diagnóstica a través de síntomas (ronquido, apneas presenciadas y somnolencia diurna).

La prevalencia de SAHS en pacientes con DM2 y obesos es muy elevada, lo que obliga a poner en marcha un despistaje en la consulta.(40)

El tratamiento se basa en tres pilares, la pérdida de peso -único curativo-, medidas higiénicas del sueño y la utilización de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) durante el sueño, evitando el colapso de las vías aéreas superiores.(39)

#### 1.5.4 Alteraciones neurológicas

La DM se asocia con el trastorno depresivo (TD), deterioro cognitivo y demencia.

##### *Trastorno depresivo*

La prevalencia de TD en DM se eleva hasta el 10-30% de los pacientes.(41) Una de las causas que implica esta mayor prevalencia sería que la DM2 es una enfermedad crónica con demanda de autocuidado, temor a las complicaciones. Además, el TD y la DM comparten mecanismo fisiopatológico, como es la inflamación crónica de bajo grado que puede conllevar al empeoramiento de una patología por la presencia de la otra.

Las pacientes con diabetes y TD tienen mayor tasa de complicaciones macro y microvasculares. Además, presentan menos adherencia terapéutica. (42)

##### *Demencia*

Aunque la relación fisiopatológica entre DM y demencia es todavía desconocida, se piensa que la relación entre las alteraciones metabólicas como la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia entre otros, contribuyen al desarrollo de la demencia, asociándose al depósito en cerebro de beta-amiloide y la proteína tau.(43)

Asimismo, la patología cerebrovascular que pueden sufrir los pacientes puede aumentar la carga de enfermedad por demencia, por afectación isquémica del parénquima.

En diversos estudios se ha mostrado una relación clara entre patología macro o microvascular y la aparición de demencia. El tiempo de evolución de la DM y el mal control metabólico crónico pueden influir también en la aparición de esta complicación.(44)

Dado que la aparición de demencia es un marcador de mal pronóstico por su relación con el empeoramiento del control glucémico, la única intervención capaz de retrasar la aparición de demencia es el abordaje integral del paciente con DM, buscando el correcto control metabólico y la ausencia o buen control del resto de factores de riesgo.(45)

## 1.6 Complicaciones crónicas de la diabetes tipo 2

El objetivo de tratamiento de la DM2 es la prevención o retraso en la aparición de complicaciones tanto agudas como crónicas. En general todas las complicaciones tienen relación con el tiempo de evolución de la DM y con el control glucémico.

Desde el punto de vista académico existe una clasificación de las complicaciones dividiéndose estas en microvasculares y macrovasculares. Las primeras se relacionan con el daño causado en el pequeño vaso y las segundas por daño difuso en el sistema cardiovascular a nivel de vaso mediano o grande. Por ello, la aparición de la complicación en un órgano predispone a la afectación de otros tejidos.

### 1.6.1 Complicaciones microvasculares

#### *Nefropatía*

La nefropatía diabética (NFD) se produce por cambios en la estructura y funcionamiento del riñón. Clásicamente, la NFD se define como la presencia de microalbuminuria (MAL) (30-300 µg/min) o macroalbuminuria (> 300 µg/min) o proteinuria en un paciente con DM, en ausencia de otras causas de enfermedad renal, y que se acompaña de otras complicaciones microvasculares asociadas a la DM. Las manifestaciones clínicas en las que se basa el diagnóstico son el aumento en la excreción urinaria de albúmina, un sedimento normal o con microhematuria y la alteración del filtrado glomerular, como reflejo del daño estructural renal. En la Tabla 12 se muestra un esquema de los estadios clínicos de la NFD.

	Fase precoz	Fase inicial	Fase establecida	Fase terminal
Filtrado glomerular	↑↑	↑	↓	↓↓
Volumen renal	↑	↑	↓	↓↓
EUA	Normal	Microalbuminuria	Proteinuria	Proteinuria
Presión arterial	Normal	↑	↑↑	↑↑
Reversibilidad	Sí	No	No	No

Tabla 12. Estadios clínicos de la nefropatía diabética

El 20-30% de los pacientes con DM2 padecen albuminuria moderadamente elevada, o MAL, a los 15 años de inicio de la enfermedad. Menos de la mitad de los pacientes con MAL progresan a nefropatía franca.(46) Estas fases clásicas se están revisando: un paciente puede tener NFD sin microalbuminuria.

#### *Patogénesis y anatomía patológica de la nefropatía*

La patogénesis de la NFD es multifactorial y todavía no bien conocida, implicándose factores genéticos y ambientales (metabólicos, hemodinámicos y tóxicos).

La susceptibilidad genética es un factor determinante tanto de la incidencia como en la gravedad de la NFD. La hiperglucemia persistente lleva a la glicosilación irreversible de los productos de glicosilación avanzada y de las especies reactivas de oxígeno, que intervienen en la lesión renal y alteran factores de transcripción, vías de señalización intracelular y factores de crecimiento.

La hipertensión arterial y glomerular y la hiperfiltración contribuyen a lesionar el tejido glomerular y a estimular la síntesis de colágeno del mesangio. La presión transcáptica y la superficie glomerular se alteran, aumentando la excreción urinaria de albúmina, que está asociada directamente al deterioro de la función renal.

La NFD se describió originalmente como un daño renal a nivel glomerular (lesión clásica de Kimmelstiel-Wilson, expansión mesangial, engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular, ensanchamiento de podocitos, hipertensión glomerular) pero estudios posteriores con microscopía electrónica muestran que el daño no es solo a nivel glomerular, sino que también se producen cambios a nivel tubular, intersticial y de papila y médula renal.

#### Diagnóstico y tratamiento de la nefropatía

Es importante el diagnóstico precoz de la NFD para poder actuar en la fase reversible de la nefropatía. La detección de albuminuria, como marcador de la extensión del daño glomerular y de la expansión mesangial, es el objetivo para un diagnóstico precoz.

La MAL se define como la excreción urinaria de albúmina de 30 mg/24 h hasta 300 mg/24 h (20-200 µg/min), detectada por lo menos en 2 de 3 determinaciones consecutivas realizadas durante 3-6 meses, descartadas otras causas. Existe una buena correlación entre la excreción urinaria de albúmina de 24 horas y el cociente albúmina/creatinina urinaria determinado en una muestra de orina puntual, más práctica y cómoda para el paciente, definiéndose entonces la microalbuminuria como el cociente entre albúmina/creatinina 30-300 µg/mg (3,4-34 mg/mmol).

En los pacientes con DM tipo 2 se recomienda un cribado para MAL en el momento del diagnóstico y posteriormente anualmente, ya que el 7% de ellos ya presentan albuminuria elevada en el momento del diagnóstico.(47)

El objetivo del tratamiento de la NFD es prevenir la progresión de MAL a macroalbuminuria y enlentecer el deterioro de la función renal en pacientes con macroalbuminuria.(48)

La base del tratamiento al igual que la prevención de la NFD, consiste en el control estricto de los factores de riesgo:

- Control intensivo de la glucemia.

## Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

- Control intensivo de la PA y bloqueo del eje renina angiotensina.
- Control del exceso de peso.
- Tratamiento de la dislipemia y abandono del tabaquismo.
- Tratamiento de la anemia, cuando esté presente.

Hay que tener en cuenta que, en la NFD, según el FGe, hay que ajustar la dosis habitual de los fármacos, incluso contraindicando alguna familia terapéutica para evitar riesgos y toxicidades.

Por otra parte, en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) los valores de HbA<sub>1c</sub> pueden estar falsamente bajos (debido a transfusiones, hemólisis y menor vida media de los glóbulos rojos) o falsamente altos (debido a la acidosis metabólica y a la uremia).

### *Retinopatía y otras complicaciones oculares*

La retinopatía diabética (RD) es la causa más frecuente de ceguera en la edad laboral en los países desarrollados. Se relaciona fundamentalmente con los años de evolución de la DM y con el control metabólico.(49)

En pacientes con DM2, hasta un 30% pueden presentar RD en el momento del diagnóstico, prevalencia que aumenta al 60% con más de 20 años de evolución.(50)

La etiopatogenia de la RD se centra en la microangiopatía causada por la hiperglucemia que, a su vez, provoca los dos fenómenos básicos de esta entidad en el ámbito ocular: oclusión capilar y aumento de la permeabilidad vascular. La oclusión de los capilares retinianos ocasiona isquemia de la retina, que se traduce en aumento de la producción ocular del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) por las células retinianas, cuyo objetivo es la formación de nuevos vasos para evitar la hipoxia. Esta respuesta es la que produce la aparición de neovasos en la retinopatía proliferativa.

El edema macular diabético (EMD) es una entidad asociada a la RD. Su presencia determina al menos la existencia de RD leve por su asociación a los microaneurismas. El EMD tiene un curso independiente de la RD y se caracteriza por la presencia de alteraciones en el área central de la retina (mácula) tales como microaneurismas, exudados lipídicos y engrosamiento retiniano por extravasación de líquido.

Los síntomas de RD abarcan: 1) visión borrosa y pérdida lenta de la visión con el tiempo; 2) miodesopsias; 3) sombras o áreas de visión perdidas; 4) dificultad para ver en la noche. A nivel clínico se pueden detectar diversos signos en la retina, como hemorragias intrarretinianas, exudación lipídica, infarto vascular, engrosamiento retiniano, neovasos y proliferaciones

vitrorretinianas. Estos hallazgos permiten clasificar la RD en estadios, siendo útil para el pronóstico y el seguimiento.

Las técnicas más comunes para valoración de la patología ocular en la DM son:

- Oftalmoscopia directa. Su especificidad y sensibilidad no alcanzan el 80%.
- Oftalmoscopia indirecta/biomicroscopia con lámpara de hendidura. Tiene una sensibilidad y una especificidad mayores del 80%, con buena relación coste/beneficio.
- Fotografía digital midriática de varios campos. Sensibilidad y especificidad mayores del 85%.
- Retinógrafo no midriático. Las imágenes se pueden almacenar o incorporar a la historia del paciente. Su sensibilidad y especificidad son mayores del 80%, con el mejor cociente coste/beneficio de entre las técnicas habituales.
- Telemedicina. Soporte de las técnicas fotográficas digitales, posibilita la lectura de imágenes a distancia por un experto.

En la Tabla 13 y Tabla 14 se muestra la Clasificación internacional de RD y EMD.(51,52)

<b>Retinopatía diabética</b>	<b>Hallazgos observables con Oftalmoscopia Dilatada</b>
RD no aparente	No hay anomalías
RD no proliferativa leve	Solamente microaneurismas
RD no proliferativa moderada	Microaneurismas y otros signos (por ejemplo, hemorragias en manchas, exudados duros, manchas algodinosas), pero menos que en RD no proliferativa severa
RD no proliferativa severa	RD no proliferativa moderada con cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragias intrarretinianas (<math>\geq 20</math> en cada cuadrante)</li> <li>• Rosarios venosos definidos (en 2 cuadrantes)</li> <li>• Anomalías microvasculares intrarretinianas (en 1 cuadrante)</li> <li>• Sin signos de retinopatía proliferativa</li> </ul>
RD proliferativa	RD no proliferativa severa y 1 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neovascularización</li> <li>• Hemorragia vítrea/prerretiniana</li> </ul>

Tabla 13. Clasificación Internacional de la Retinopatía Diabética

<b>Edema Macular Diabético</b>	<b>Hallazgos observables con Oftalmoscopia Dilatada</b>
Sin EMD	Sin engrosamiento de retina o exudados duros en la mácula
EMD sin compromiso central	Engrosamiento de la retina en la mácula sin compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro.
EMD con compromiso central	Engrosamiento de la retina en la mácula con compromiso de la zona subcampo central que es de 1 mm de diámetro

Tabla 14. Clasificación Internacional del Edema Macular Diabético

En los pacientes con DM2, se recomienda examen oftalmológico al diagnóstico de la enfermedad y seguimiento anual o bianual si no se aprecia patología.

Los pilares del tratamiento de la RD se basan en el control estricto de la glucemia y de otros factores de riesgo como la HTA y la dislipemia. El tratamiento específico se basa en la panfotocoagulación con láser y fotocoagulación focal, la terapia antiangiogénica, corticoides intravítreos y la cirugía vitreorretiniana.

Otras complicaciones oculares son las cataratas y el glaucoma. La prevalencia de cataratas se multiplica por cuatro en la población diabética menor de 65 años y por dos en pacientes diabéticos mayores de 65 años. Además, representan la principal causa de ceguera legal en los pacientes con DM2. El tratamiento de las cataratas es quirúrgico y la facoemulsificación se considera la técnica de elección. El glaucoma de ángulo abierto es 1,4 veces más frecuente en la población diabética y su prevalencia aumenta con la edad y la duración de la DM. El tratamiento médico suele ser efectivo, pero cuando es ineficaz debe realizarse una trabeculoplastia con láser.

#### *Neuropatía*

La neuropatía diabética (ND) se caracteriza por tener un diagnóstico difícil, no consensuado claramente y un tratamiento limitado.(53,54)

La ND es la forma más frecuente de neuropatía en los países desarrollados. No es una entidad única sino un conjunto de síndromes con diferentes distribuciones anatómicas, manifestaciones clínicas y cursos evolutivos. En la Tabla 15 se muestra esquemáticamente los diferentes tipos de ND. La prevalencia de la neuropatía depende de la gravedad y duración de la hiperglucemia.

La mayor morbilidad asociada con la neuropatía periférica se debe fundamentalmente a la aparición de infecciones recurrentes de extremidades inferiores, ulceraciones, y subsecuentes amputaciones. Además, la neuropatía autonómica es un indicador de menor expectativa de vida. Cuando se detecta, la mortalidad se acerca al 25-50 % en los próximos 10 años.

La sospecha de ND se establece por la aparición de los síntomas descritos. La exploración de la ND debería incluir una serie de datos e instrumentos mínimos que permitieran una eficaz detección de esta, sin necesidad en la mayoría de los casos de recurrir a exploraciones complementarias sofisticadas.



	Territorio	Alteración sensitiva	Alteración motriz	Dolor	Atrofia muscular	Alteración autonómica
Polineuropatía simétrica distal (fibras gruesas)	Guante-calzetín	Parestesia Vibratoria	Disminución de reflejos	No	No	Sí
Polineuropatía simétrica distal (fibras finas)	Guante-calzetín	Termo-algésica	No hay	Sí	No	Sí
Neuropatía proximal	Cintura pélvico-femoral	Sí	Ausencia de reflejos	Sí	Sí	No
Neuropatía torácica	Dermatoma torácico (T4-T12)	Sí	No	Sí	No	Anhidrosis
Mononeuropatía craneal	III>IV>VI>VII	No	Sí Diplopía	No	No	No
Mononeuropatía extremidades	Peroneo > Mediano > Cubital	Distal	Sí	No	Sí/No	Sí/no

Tabla 15. Tipos de neuropatía diabética

El estudio de la sensibilidad vibratoria se puede realizar con el diapasón graduado de Rydel-Seiffer, siendo significativo cuando el paciente pierde la percepción de la sensibilidad vibratoria a nivel  $\leq 4$  octavos.

La sensibilidad superficial se realiza mediante la determinación del índice de monofilamento con la ayuda del monofilamento de Semmes-Weinstein 5,07 de 10 g. La ausencia de percepción en 2 de los 6 puntos confiere una alta sensibilidad y especificidad para la pérdida de la sensibilidad.

Tras la evaluación inicial, la prueba por excelencia de la ND es el estudio neurofisiológico.

La presencia de diabetes y neuropatía no implica que la primera sea la causa en todos los casos, por lo que se deben descartar otras causas de neuropatía: polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante, déficit de vitamina B12 o ácido fólico, alcoholismo, trastornos tiroideos. (55) Hasta un 10% de personas con DM sufren alguno de ellos.

La neuropatía autonómica suele presentarse como un grado más de afectación de la polineuropatía simétrica. Abarca desde síntomas leves como alteración en la sudoración, hasta disfunciones graves del sistema cardiovascular, gastrointestinal o genitourinario. Entre las manifestaciones clínicas destacan la hipotensión ortostática, gastroparesia, enteropatía o la disfunción eréctil.

#### Tratamiento de la neuropatía diabética

El único tratamiento dirigido para la ND es el enfoque relacionado con el óptimo control glucémico. El resto de las medidas ya tienen como finalidad controlar síntomas o evitar complicaciones.

Así, en cuanto a las medidas de soporte se presentan el control del dolor, el cuidado de los pies y el tratamiento de las complicaciones por disfunción autonómica.

Se han usado múltiples fármacos para el tratamiento del dolor relacionado con la ND, aunque la respuesta y efectividad no siempre han sido confirmadas. Entre los fármacos usados se encuentra pregabalina, gabapentina, carbamacepina, duloxetina, oxicodona.

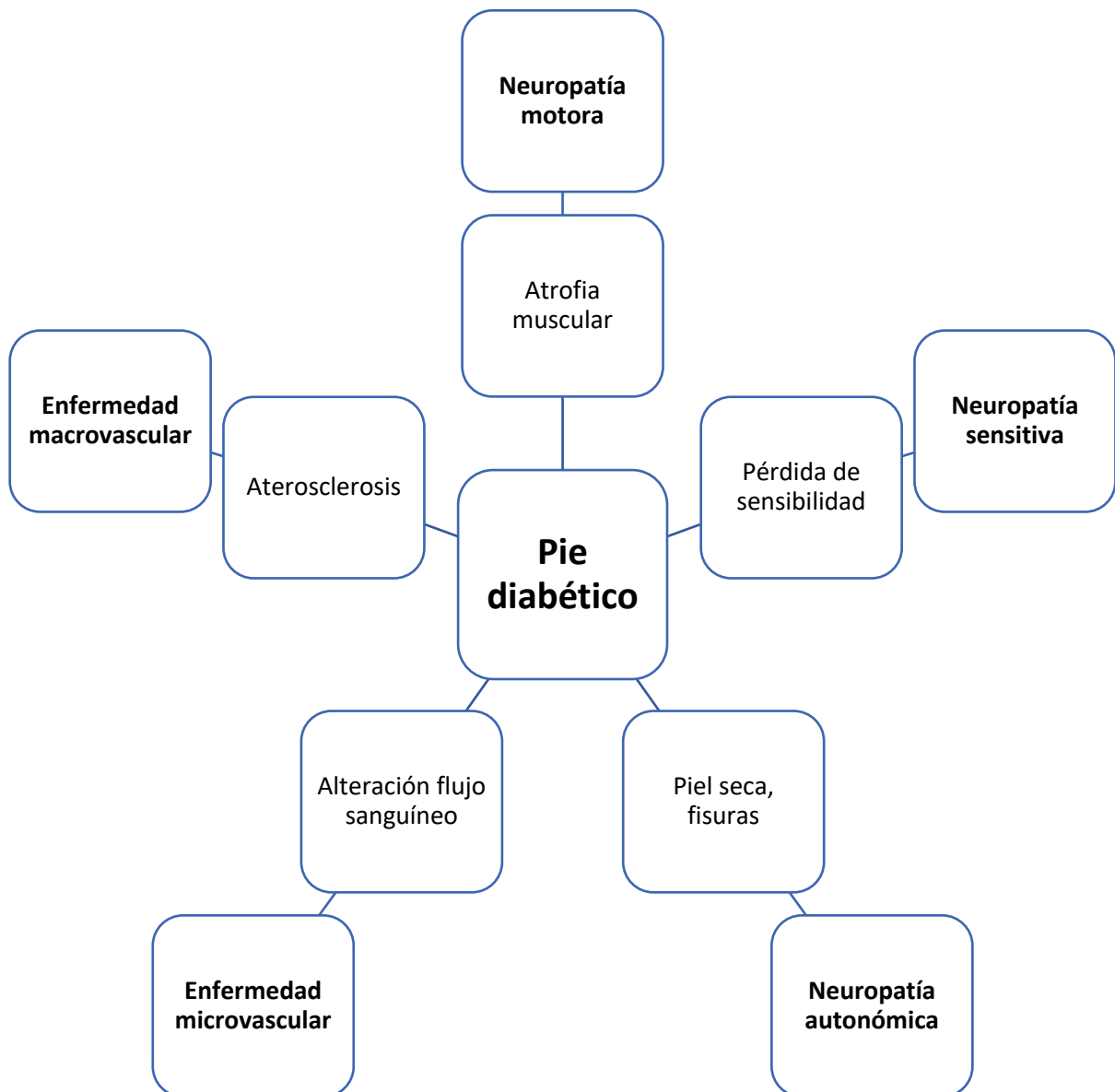
La gastroparesia diabética requiere de fármacos que aceleren el vaciamiento gástrico y adaptación de la dieta y tratamiento ajustado a la disfunción digestiva. Los fármacos más usados son los procinéticos, como metoclopramida y domperidona.

En cuanto a la disfunción eréctil, se acepta un enfoque integral, que implique aspectos psicológico, farmacológico y/o quirúrgico.

#### *Pie diabético*

El pie diabético (PD) es una complicación frecuente de la DM que se relaciona con la aparición de otras complicaciones. Un 15-20% de los pacientes con DM desarrollarán problemas en sus pies que pueden evolucionar hacia ulceración y amputación.(56)

El PD es resultado de la confluencia de la neuropatía y la vasculopatía en grado variable. En la Ilustración 5 se muestra esquemáticamente la fisiopatología del pie diabético.



*Ilustración 5. Fisiopatología del pie diabético*

La vía de la ulceración del pie y sus complicaciones son muy similares, siendo diversos los factores que la determinan. Como factores predisponentes, se encuentran los mencionados: neuropatía asociada en mayor o menor grado a macro y microangiopatía. Esta situación se relaciona con un pie vulnerable y de alto riesgo. Unos factores precipitantes o desencadenantes, generalmente un traumatismo mecánico, que producen una úlcera o necrosis y unos factores agravantes que determinan el pronóstico de la extremidad, que son la infección, que provocará daño tisular extenso, y los ya descritos, la isquemia y neuropatía que retrasarán la cicatrización y evitarán el reconocimiento de la lesión, respectivamente.(56) En la Tabla 16 se presentan los diferentes grados de riesgo de presentar pie diabético y la recomendación de seguimiento.

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Riesgo	Sensibilidad alterada	Presencia de deformidades / callos	Úlcera / Amputación previa	Revisiones
0	No	No	No	Anual
1	Sí	No	No	Cada 6 meses
2	Sí	Sí	No	Cada 3 meses
3	Sí	Sí	Sí	Mensual

Tabla 16. Grado de riesgo de pie diabético

Las infecciones en el pie diabético son la principal causa de amputación, ingreso hospitalario y disminución de la calidad de vida de los pacientes. La prevalencia de infecciones en el pie diabético es del 14% y su incidencia del 1-4% anual.

#### Tratamiento de pie diabético

El tratamiento del pie neuropático se basa en los mismos pilares detallados en la neuropatía diabética, fundamentalmente fármacos enfocados al dolor neuropático y analgésicos.

El pie isquémico requiere un equipo multidisciplinar y la intervención agresiva sobre los factores de riesgo (control de la DM, tabaquismo, dislipemia, hipertensión), además de aumentar la actividad física.

El abordaje con antibióticos se realizará ante el hallazgo de signos infecciosos. Generalmente se podrá realizar terapia dirigida si se obtiene crecimiento del germen responsable. Las infecciones superficiales se deben a estafilococos o estreptococos gram positivos. La lesiones profundas se relacionan con flora polimicrobiana y mixtas por anaerobios o gram negativos.

El tratamiento quirúrgico se realiza ante complicaciones de lesiones en el pie o síntomas no manejables con tratamiento médico o medidas de prevención.

La cirugía vascular periférica está indicada en

- Dolor isquémico nocturno.
- Dolor isquémico en reposo.
- Úlceras que no responden al tratamiento médico habitual
- Gangrena incipiente
- Claudicación intermitente grave.

Cuando la cirugía vascular está contraindicada, existe necrosis muscular extensa, gangrena húmeda o sepsis grave que compromete la vida del paciente se optará por amputación quirúrgica como tratamiento.(57)

## 1.6.2 Enfermedad cardiovascular

### *Diabetes y riesgo cardiovascular*

Las complicaciones cardiovasculares son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad relacionadas con la diabetes. La mayoría de pacientes con DM corren un elevado riesgo de futuros episodios cardiovasculares, aproximadamente el doble que las personas sin diabetes.(58,59)

Se sabe desde hace años que la glucemia basal, medida como la glucosa plasmática en ayunas o HbA<sub>1c</sub> y las fluctuaciones de la glucemia, predicen futuros episodios cardiovasculares y que esta relación se extiende al ámbito glucémico no diabético. Además, la mayoría de los pacientes con DM2 fallece por arteriosclerosis, siendo la enfermedad cardiovascular la manifestación clínica más frecuente.

La enfermedad coronaria es la manifestación más importante de la macroangiopatía diabética, pero no la única. La diabetes asociada o no a otros factores de riesgo predispone a la arteriosclerosis también en otros lechos vasculares (enfermedad cerebrovascular y a enfermedad vascular periférica).

Los resultados positivos de varios estudios clínicos recientes corroboran la necesidad de adoptar un enfoque más intensivo para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares por diabetes. Un control estricto de la presión arterial, así como el tratamiento con fármacos hipolipemiantes (como las estatinas), han demostrado su importante contribución a la reducción del riesgo de ECV en pacientes con diabetes y se han convertido en los tratamientos de referencia del riesgo de ECV de estos pacientes.

### *Evaluación del riesgo cardiovascular*

La estimación del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2 se puede realizar a través de métodos cualitativos o semicuantitativos, registrando los factores de riesgo, con la relación de a más factores de riesgo, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Por otro lado, los métodos cuantitativos, a través de modelos multivariantes permiten estimar la probabilidad de presentar patología a nivel cardiovascular de forma más precisa. En el caso de la DM2 estos estudios se fundamentan en registros poblacionales como SCORE, REGICOR o Framingham.

A pesar de todo, se considera que la capacidad de estimación de riesgo cardiovascular con estos métodos es baja, dada la dificultad para obtener buena capacidad predictiva individual.

### *Hipertensión*

La presencia de HTA en los pacientes con DM aumenta el riesgo de complicaciones, tanto macro como microvasculares. Se ha documentado una mayor incidencia de enfermedad coronaria, cerebrovascular y vascular periférica, así como de insuficiencia renal y aceleración de la retinopatía diabética. Además, el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en los diabéticos se duplica cuando se asocia a hipertensión.(60)

Según diversos metanálisis, el beneficio terapéutico en los pacientes con DM2 se fundamenta en el tratamiento ante cifras mayores de 140/90 mmHg, obteniendo niveles de presión arterial sistólica < 140 mmHg. Unos objetivos más estrictos no presentan evidencia robusta para ser recomendados.(61)

La estrategia de tratamiento se basa, al igual que en la DM y en la dislipemia, en medidas farmacológicas y no farmacológicas. El correcto hábito dietético y la actividad física regular permite una base terapéutica adecuada sobre la que reposan las medidas farmacológicas.

En la primera línea terapéutica se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) y los antagonistas del receptor de aldosterona tipo 2 (ARA II). Posteriormente, el abordaje con diuréticos de tipo tiazídico o calcioantagonistas dihidropiridínicos se deben contemplar.

### *Dislipidemia*

El término dislipidemia diabética hace referencia a las alteraciones lipoproteicas propias de la DM2 y de la resistencia a la insulina. Los principales componentes de la dislipidemia diabética son: triglicéridos moderadamente elevados, cHDL bajo, colesterol no-HDL y apolipoproteína B elevadas, y predominio de partículas pequeñas y densas (fenotipo B de las LDL).

El objetivo principal del tratamiento de la dislipidemia es reducir la mortalidad y morbilidad de los pacientes.

Existe la discusión acerca de si la mayoría de los pacientes con DM debería recibir tratamiento con estatinas, independientemente de sus concentraciones de cLDL. Las guías de 2018 de la AHA y la ADA recomiendan iniciar tratamiento con estatinas a todos los pacientes con DM de 40-75 años de edad, independientemente de sus concentraciones de cLDL.(61)

Actualmente existe cierta polémica sobre si utilizar un objetivo de cLDL o tratar con estatinas independientemente de sus concentraciones, en base al riesgo CV individual. En caso de utilizar un objetivo de cLDL, la mayoría de las guías coinciden en que este sea < 100 mg/dL en prevención

primaria. No obstante, existe cierta discusión de si debe ser aún más bajo ( $< 70$  o  $< 55$  mg/dL) en pacientes con elevado riesgo.

En el caso de insuficiencia o intolerancia a las estatinas podría plantearse la utilización de otras medidas hipocolesterolemiantes. La combinación de ezetimiba con estatinas es una opción terapéutica válida en pacientes con DM2.

Los inhibidores de la enzima PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9), que degrada el receptor de LDL, han demostrado reducciones de cLDL de 36-59%, y reducción de un 18% de eventos mayores.(62,63) De momento, no hay datos específicos en DM en prevención primaria.

Los triglicéridos y el cHDL se consideran objetivos terapéuticos secundarios en el tratamiento de la dislipidemia diabética avalados por un menor nivel de evidencia. Los triglicéridos responden extraordinariamente bien a las medidas higiénico-dietéticas, especialmente a la pérdida de peso. El tratamiento farmacológico más eficaz en la reducción de los triglicéridos son los fibratos.

### 1.6.3 Otras complicaciones de la diabetes

#### *Enfermedad periodontal*

Las enfermedades periodontales son patologías inflamatorias crónicas causadas por bacterias organizadas en biofilms dentales que afectan a los tejidos de soporte del diente.(64)

Además, se ha demostrado la relación entre paciente con DM y periodontitis, el control metabólico es peor, además de asociar más riesgo de enfermedad cardiovascular y renal.(65)

La relación entre control metabólico y enfermedad periodontal es bilateral, demostrando que una mejora en el control de la DM mejora la enfermedad periodontal y viceversa.(66)

#### *Complicaciones gastrointestinales*

En las complicaciones gastrointestinales, presentes en hasta el 20% de los pacientes con DM, algunos casos se desconocen las bases fisiopatológicas fundamentales de las alteraciones, pero están relacionadas fundamentalmente con la hiperglucemia, las alteraciones hormonales (como la hiperinsulinemia) o la neuropatía autonómica.(67)

Las entidades clínicas relacionadas más relevantes con la DM son: gastroparesia diabética, atonía esofágica, colecistopatía hipotónica, estreñimiento, diarrea y cáncer gastrointestinal.

#### *Complicaciones dermatológicas*

Prácticamente el 100% de los pacientes con DM presentarán alguna manifestación cutánea a lo largo de su evolución.

## Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Las posibilidades clínicas se deben al aumento de riesgo de infecciones, tanto bacterianas como fúngicas, a los eventos adversos relacionados con la medicación, como la lipodistrofia o las toxicodermias. o a las dermatopatías relacionadas con la propia enfermedad.(68)

Entre las dermatopatías que se asocian con la DM destacan la dermatopatía diabética, necrobiosis lipoidea, granuloma anular, bullosis diabeticorum, engrosamiento cutáneo, acantosis nigricans, xantosis, rubeosis.

### *Complicaciones reumatológicas*

Las manifestaciones reumatológicas se relacionan con la alteración de la microvascularización, del tejido conectivo y el sistema nervioso periférico.

Enfermedades reumatológicas que presentan mayor incidencias en pacientes con DM son: enfermedad de Dupuytren, síndrome del túnel carpiano, tenosinovitis del flexor, capsulitis adhesiva, tendinitis calcificada, hiperostosis esquelética difusa idiopática, artropatía de Charcot.



## 1.7 Tratamiento de la diabetes tipo 2

En el tratamiento de la DM2 se puede realizar una clasificación dicotómica entre las medidas no farmacológicas y las farmacológicas. Las no farmacológicas son siempre una primera línea de tratamiento, siendo los fármacos el apoyo a estas.

### 1.7.1 Medidas no farmacológicas

La terapia nutricional y el ejercicio físico constituyen un elemento esencial en el tratamiento de la DM2, siendo importante tanto para la prevención de su desarrollo, como para el manejo de la enfermedad, así como para evitar o retrasar sus complicaciones.

#### *Terapia nutricional*

La modificación del estilo de vida en la DM2 constituye uno de los pilares básicos del tratamiento. La mayoría de los pacientes con DM2 tienen sobrepeso u obesidad, por lo que disminuyendo el aporte calórico en la dieta (250 a 500 kcal menos que la ingesta diaria) y perdiendo entre un 5 y 10% del peso inicial, mejora el control de la DM.(69,70) Se ha comprobado que un 20-25% de pacientes con DM2 se controlan inicialmente con dieta, tras 5-10 años de enfermedad esta cifra desciende a 10-15% y después de 15 años menos de un 5%.(71)

En la terapia nutricional es importante individualizar, adaptando el aporte calórico teniendo en cuenta su edad, sexo, etnia, actividad física y situaciones especiales como embarazo y lactancia. No se precisan recomendaciones especiales de ingesta calórica en pacientes diabéticos con IMC entre 19 y 25 kg/m<sup>2</sup>. Por otra parte, existe una reducción de la esperanza de vida en pacientes con DM2 y sobrepeso que se normaliza al lograr un IMC < 25 kg /m<sup>2</sup>.(72)

En pacientes que presentan sobrepeso u obesidad se suele reducir el aporte calórico entre 500 y 1000 kcal respecto a las necesidades estimadas, intentando evitar dietas de menos de 1200-1500 kcal/día en mujeres, o inferiores a 1500-1800 kcal/día en varones. En individuos con resistencia a la insulina, la reducción de la ingesta de energía y una pérdida de peso entre el 5 y 10% mejora la sensibilidad a la misma, la glucemia a corto plazo, la dislipemia y los niveles de presión arterial.(72)

En cuanto al reparto de macronutrientes, las recomendaciones dietéticas de los pacientes con diabetes han ido sufriendo cambios. En general, se suele respetar un rango flexible de proporciones de los diferentes macronutrientes que varía entre 15-20% de proteínas, 20-35% de lípidos y un 45-60% de hidratos de carbono.

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Las recomendaciones de proteína necesarias en sujetos con DM2 no complicada son similares a las recomendadas en población sana: de 0,8-1 g/kg/día, comprendiendo habitualmente entre un 15-20% del total de calorías consumidas.(72)

Actualmente se aconseja un aporte de lípidos no superior al 20-35% del aporte energético total evitando los ácidos grasos trans, siguiendo las recomendaciones en la población general, con mayor aporte de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) y reducido de grasas saturadas (< 7-10%) y colesterol (< 200-300 mg/día), teniendo como modelo la dieta mediterránea.(72–75)

No existe evidencia sobre la proporción óptima de calorías que deben darse en forma de hidratos de carbono (HC); sin embargo, sí la hay sobre muchos puntos relacionados con estos nutrientes. En general, se recomienda que los HC y los AGMI aporten entre un 50-70% de la ingesta de energía (evitando siempre aportes menores de 130 g de carbohidratos al día).

La monitorización de los HC mediante su cuantificación, intercambio y considerando su índice glucémico (IG) son una excelente estrategia para lograr un adecuado control glucémico. La carga glucémica (CG) se calcula multiplicando el IG por los gramos de HC disponibles en el alimento. El IG consiste en la elevación de la glucemia postprandial que producen raciones equivalentes de alimentos que aportan HC, comparada con un alimento de referencia como la glucosa o el pan, que se valoran como la unidad. El consumo de HC con bajo IG podría reducir el colesterol total y el LDL y facilitar la pérdida de peso.(76–78) En la Tabla 17 se muestran los beneficios demostrados de las dietas con bajo IG o baja CG.

	Dieta bajo IG	Dieta baja CG
Riesgo DM2	↓↓↓	↓↓↓
Enfermedad cardiovascular	↓↓	↓↓↓
HbA <sub>1c</sub>	↓↓	↓↓
Glucemia postprandial	↓↓↓	↓↓↓
Insulinemia postprandial	↓↓↓	↓↓↓
Resistencia a insulina	↓↓	↓↓
Triglicéridos	↓	↓↓
IMC	↓	↓↓
Masa grasa	↓↓	↓↓
↓↓↓ reducción elevada; ↓↓ reducción moderada; ↓ reducción débil		

Tabla 17. Efectos metabólicos de la dieta con bajo IG o CG en comparación a dieta con alta CG (78)

La recomendación para la ingesta de fibra es la misma que para la población general (20-35 g/día). Es importante consumir una cantidad suficiente de fibra, ya que esta reduce la velocidad de vaciado gástrico y favorece la sensación de saciedad, importante para seguir una dieta con restricción calórica.(72)

Se recomienda reducir el aporte de sodio. Los aportes máximos no deben superar los 2,3 g/día, debiendo ser más bajos, de hasta 1,5 g/día, en pacientes que presenten también hipertensión o nefropatía diabética.(72)

El consumo de alcohol en el paciente diabético presenta dos problemas: su efecto sobre el control metabólico y en segundo lugar sobre el peso corporal.

Las recomendaciones actuales son no superar las dos unidades de bebida estándar (UBE) diarias en hombres y una para la mujer (la ADA considera que una bebida corresponde a 15 g de alcohol y la EASD a 10 g).(72)

El consumo de endulzantes no nutritivos puede disminuir el consumo total de calorías e HC si sustituye a los endulzantes calóricos sin compensación mediante la ingesta de calorías adicionales de otras fuentes alimenticias. En general, los endulzantes no nutritivos no presentan riesgos dentro de los niveles de ingesta diaria aceptables definidos.

### *Ejercicio físico*

El ejercicio físico es uno de los pilares del tratamiento de la diabetes. En la DM2 se encuentra claro efecto beneficioso sobre el control glucémico, la sensibilidad a la insulina y en el peso.(72) Por otra parte, existe beneficio a nivel cardiovascular, así como psicológico, aumentando la autoestima y disminuyendo los niveles de ansiedad.(79)

Para la prescripción de ejercicio físico en la DM2 es importante individualizar, para evitar la aparición de efectos adversos y facilitar la adherencia.

La recomendación general consiste en 150 minutos o más de actividad aeróbica de intensidad moderada a intensa por semana, distribuida en al menos 3 días/semana, con no más de 2 días consecutivos sin actividad.

El ejercicio de carácter aeróbico (como caminar, correr, ciclismo, natación) es el que se relaciona con mayor efecto hipoglucemiante. Los ejercicios de fuerza o resistencia muscular tienen menor impacto sobre la glucemia, pero sí efectos beneficiosos, tales como aumento del gasto metabólico basal y total, y mejoría funcional.

Los programas de ejercicio combinado (aeróbico y de resistencia muscular) en la DM2 muestran una mejoría más pronunciada en la A<sub>1c</sub> que el ejercicio aeróbico o de resistencia solo.(80)

Las complicaciones de la diabetes exigen tomar precauciones en el momento de realizar la prescripción e iniciar el programa de ejercicio físico en pacientes con DM2. De igual forma, los

fármacos con riesgo hipoglucemiante, obligan a adoptar, sin contraindicar, medidas preventivas para la realización de ejercicio con seguridad.

### 1.7.2 Metformina

La metformina (MET) es la única biguanida en el mercado. MET es un fármaco efectivo (reducción media de HbA<sub>1c</sub> esperada 1,3% a 2,0%, especialmente en su uso habitual como primera opción al diagnóstico de la DM2 con HbA<sub>1c</sub> elevadas).(81)

La función se debe a su unión a receptores específicos activa la AMP-cinasa, disminuyendo la producción hepática de glucosa y aumentando la captación intestinal de glucosa, que actúa como un mecanismo de aclarado de la hiperglucemia en la diabetes. Su efecto en el peso corporal es neutro o, en algún caso, induce una modesta reducción.(82,83)

Es un fármaco seguro, aunque en cuanto a tolerabilidad, hasta un 50% de los pacientes presentan molestias gastrointestinales. Estas suelen ser transitorias y mejoran o desaparecen al reducir la dosis. Para mejorar la tolerancia a este fármaco se aconseja una titulación progresiva de las dosis y la toma conjunta con alimentos. Si se observa intolerancia, debe reducirse de nuevo a la dosis previa tolerada y reintentar el incremento posteriormente.

En relación con su uso en IR, con FGe por debajo de 45 mL/min no se recomienda iniciar y debería reducirse la dosis en tratamientos ya instaurados. Se debe suspender con un FG por debajo de 30 mL/min.(84) El uso de metformina está asociado con deficiencia de vitamina B12.(85)

### 1.7.3 Sulfonilureas y glinidas

Esta clase farmacológica ha sido usada durante décadas mostrando eficacia (reducción media de HbA<sub>1c</sub> esperada añadida a metformina 0,8%), si bien con pérdida de eficacia a medio plazo.(86,87)

Las sulfonilureas comercializadas son: glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona y glisentida. Las glinidas comercializadas son: repaglinida y nateglinida.

Ejercen su función mediante cierre de los canales K-ATP en la membrana de las células beta estimulando la secreción de insulina, pero no su síntesis. Este mecanismo es independiente de los niveles de glucosa plasmática, lo que condiciona riesgo de hipoglucemia, considerado medio por su baja frecuencia, pero con casos de elevada gravedad.

Según diversos estudios, la ganancia ponderal de estos grupos farmacológicos se sitúa de media en 2,31 kg.(88)

En pacientes con IR se recomienda no iniciar el tratamiento con FGe menor de 45 ml/min y suspenderlo si es inferior a 30.(84) Los metabolitos de repaglinida se excretan principalmente por medio de la bilis, por lo que no tienen limitación de uso en IR.

Debido a su riesgo de hipoglucemia, aumento de peso y un posible incremento de mortalidad cardiovascular, no son una opción preferente.(89) Si bien, por su escasa complejidad de uso y por razones de coste-efectividad se siguen considerando fármacos adecuados en pacientes con bajo riesgo de hipoglucemia.

#### 1.7.4 Tiazolidinedionas

El único representante en el mercado es pioglitazona. Actúan activando el factor de transcripción nuclear PPAR gamma, que incrementa la sensibilidad a la insulina en los tejidos muscular y adiposo. Promueve la síntesis de proteínas con diversas acciones sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, como el transportador GLUT-2 o el enzima glucoquinasa. Aumenta la acción de la insulina, estimulando la captación de glucosa en tejidos periféricos, inhiben la gluconeogénesis hepática, estimulan la adipogénesis y disminuyen la secreción de ácidos grasos libres.

Pueden esperarse reducciones de HbA<sub>1c</sub> añadidas a metformina del 1%.(86) No requieren ajuste de dosis en IR y pueden utilizarse con FGe por encima de 15 ml/min.

Su uso se ha visto limitado por la presencia de efectos adversos, como incremento de peso, retención hídrica (edemas, insuficiencia cardíaca), fracturas óseas y una supuesta relación con el cáncer vesical, por lo que se suele reservar para el tercer escalón terapéutico.(90)

Sin embargo, su efecto favorable en la esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica lo convierte en una alternativa en los casos de intolerancia/contraindicación de metformina. (33)

#### 1.7.5 Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Este grupo de fármacos actúa inhibiendo a la enzima  $\alpha$ -glucosidasa intestinal, reduciendo la digestión y la absorción de los hidratos de carbono. Dentro de este grupo de fármacos están comercializados la acarbosa y el miglitol.

En algunos casos pueden reducir ligeramente el peso y no causan hipoglucemias en monoterapia. Sin embargo, son escasamente utilizados en la actualidad, debido a que poseen menos potencia que el resto de las opciones disponibles (reducción media de HbA<sub>1c</sub> esperada añadida a metformina 0,65%), y causan frecuentes efectos adversos gastrointestinales (fundamentalmente flatulencia) que obligan a suspender el tratamiento en un porcentaje elevado de pacientes.(86,91)

### 1.7.6 Inhibidores de DPP4

La demostración de que la administración oral de glucosa producía una elevación de la secreción de insulina significativamente superior a la derivada de su infusión intravenosa isoglucémica en individuos normales, sugirió que el aparato digestivo desempeñaba un papel importante en la respuesta pancreática a la ingesta oral de hidratos de carbono. A este efecto se le calificó como incretínico, aludiendo a la mediación de factores humorales promotores de la liberación de insulina, que se manifestaban únicamente tras la administración oral, pero no intravenosa, de glucosa. Posteriormente, se identificó la estructura del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y más tarde, el péptido análogo al glucagón de tipo 1 (GLP1) que se consideraron mediadores de dicho efecto. Ambas moléculas incretínicas promueven la secreción de insulina y son estimuladas por la ingesta, es decir, su protagonismo es principalmente postprandial.(92,93) La breve vida media de GLP1 nativo se debe fundamentalmente a la acción de la enzima dipeptidilpeptidasa-4 (DPP-4), que degrada tanto GLP1 como GIP.

Los inhibidores de DPP4 provocan, por lo tanto, aumento de las concentraciones endógenas de las hormonas GLP1 y de GIP. Con este mecanismo de acción pueden incrementar la secreción de insulina y disminuir la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa.

Representan este grupo: sitagliptina, linagliptina, saxagliptina, vildagliptina y alogliptina.

Añadidos a metformina, la reducción media de HbA<sub>1c</sub> esperada es de 0,79%.(86) No causan hipoglucemias en monoterapia. Su efecto en el peso corporal es neutro.

Pueden usarse con seguridad en cualquier estadio de insuficiencia renal crónica, ajustando la dosis, no siendo necesario únicamente con linagliptina. Excepto saxagliptina con estudio con resultado negativo (SAVOR-TIMI 5), y vildagliptina que no ha realizado estudio específico, los iDPP4 han demostrado seguridad cardiovascular en ensayos clínicos realizados en pacientes de alto riesgo cardiovascular.(94–97)

Su seguridad y la comodidad de uso (dosis única diaria, o dos veces al día en las presentaciones en combinación con metformina) los han convertido en una de las opciones farmacológicas más utilizadas, especialmente en fases iniciales de la enfermedad, en IR y en ancianos.(98)

### 1.7.7 Agonistas del receptor de GLP1 (arGLP1)

La potencia biológica de los arGLP1 es 4-6 veces superior a la del derivado de los inhibidores de DPP-4, por lo que sus consecuencias terapéuticas son cualitativa y cuantitativamente diferentes. Todos los arGLP1 comparten la resistencia a la acción de la DPP4, incorporando algunos de ellos

otras características que contribuyen, además, a retardar su absorción y/o reducir su eliminación renal, aumentando su vida media.

Pese a que aparentemente los arGLP1 actúan sobre el mismo receptor, existen diferencias en las características de sus efectos, dependiendo de que su acción sea más rápida o prolongada.(99) Los agonistas de acción más corta (exenatida y lixisenatida) ejercen un efecto más selectivo sobre la glucemia postprandial, no sólo por favorecer la secreción de insulina e inhibir el glucagón, sino también por retrasar el vaciamiento gástrico. Los de acción más prolongada, como liraglutida, exenatida semanal, albiglutida o dulaglutida, ejercen un efecto menos específico sobre el vaciamiento gástrico, pero comparativamente actúan más sobre la glucemia en ayunas, promoviendo efectos sobre la secreción de las células beta y alfa del islote.

#### *Efectos extrapancreáticos de los arGLP1*

La ubicuidad de los receptores de GLP1 ha permitido desarrollar la idea de que tanto el GLP1 nativo como los arGLP1 ejercen efectos biológicos en otros tejidos diferentes de las células del islote pancreático. El efecto extrapancreático de mayor aplicación clínica es la reducción ponderal, que es un elemento diferencial frente a los iDPP4 y que responde a diversas acciones, como enlentecimiento del vaciamiento gástrico y, sobre todo, efectos sobre el sistema nervioso central, mediados por aferencias provenientes del tubo digestivo o por interacción directa con receptores de las neuronas hipotalámicas y de otras regiones.(100) Estos efectos tienen traducción en la regulación de hormonas controladoras de la ingesta y del gasto energético, observándose inhibición de grelina y estimulación de melanocortina y del péptido YY, configurando un perfil saciante y estimulador del gasto energético. La connotación clínica es la reducción ponderal a expensas sobre todo del compartimento graso que acompaña de forma consistente a todos los estudios clínicos de arGLP1 con respuestas variables, sin que se hayan establecido los elementos predictivos de éxito. Se asocia a disminución de grasa visceral, lo que conlleva mejoría en la sensibilidad insulínica y marcadores inflamatorios.

Asimismo, los arGLP1 reducen la presión arterial y mejoran el perfil lipídico por medio de mecanismos distintos de la pérdida de peso, como la estimulación del péptido natriurético auricular o inhibición de enzimas implicadas en la síntesis lipídica.

El efecto citoprotector de los arGLP1 se ha estudiado en el miocardiocito, donde se produce inhibición de caspasas, del estrés oxidativo y de la fragmentación de ADN, aspectos relacionados con aumento de la supervivencia celular. El aumento de la frecuencia cardiaca, más intensamente observado con arGLP1 de acción prolongada, es un fenómeno de origen no filiado

y repercusión desconocida, en el que podría participar un aumento de la actividad simpática.(100,101)

Los fenómenos de hepatoprotección se traducen en una mejoría de la esteatosis hepática y de la sensibilidad insulínica, aspectos comprobados en la práctica clínica.(33)

#### *Efectos clínicos de los arGLP1 en el tratamiento de la diabetes mellitus 2*

Los arGLP1 aportan grandes ventajas en el tratamiento de la DM2. Se caracterizan por una importante capacidad de reducir el valor de la HbA<sub>1c</sub>, actuando tanto sobre la glucemia en ayunas como la postprandial. Además, inducen pérdida de peso en la mayoría de los casos. No aumentan el riesgo de hipoglucemia, gracias a su efecto dependiente de la glucosa sobre la estimulación de la secreción de insulina y su efecto inhibitor sobre el glucagón.

En los ensayos clínicos de los fármacos arGLP1 se han demostrado que los efectos clínicos sobre el peso y la HbA<sub>1c</sub> son constantes, obteniendo, como se muestra en la Tabla 18, el acercamiento al doble objetivo en el tratamiento de la DM2, como es control metabólico y control de peso.

La reducción en el IMC, y por lo tanto peso corporal, con los arGLP1 ha sido confirmada en diversos estudios, entre ellos metanálisis, en los que se recogen ensayos clínicos comparando arGLP1 con placebo, no intervención u otros fármacos tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos (media ponderada -2.9 kg; IC 95% -3.6 a -2.2).(102) Sin embargo, en la mayoría de los estudios con estos fármacos, el objetivo principal de los ensayos es el control metabólico, y no la pérdida de peso, siendo este un objetivo secundario.

Aproximadamente el 20% de pacientes presentan efectos secundarios gastrointestinales (principalmente náuseas y, en menor medida, vómitos) al inicio de la terapia, tasa que disminuye en las semanas siguientes y supone en pocos casos la suspensión del tratamiento (3-8%).(103)

El uso de arGLP1 se ha asociado con un ligero aumento del riesgo de pancreatitis aguda, aunque en los ensayos clínicos no se alcanza la significación estadística. Ante su sospecha, deberá interrumpirse el tratamiento. Su coste es elevado y su reembolso en el sistema público limitado a personas con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. Requieren administración subcutánea.



Fármaco (dosis, mg)	Descenso HbA <sub>1c</sub> (%) Monoterapia	Descenso peso (Kg) Monoterapia
Exenatida (10 µg)	1	1,3
Liraglutida (1,8)	1,1	2,5
Exenatida semanal (2)	1,5	2
Lixisenatida (20 µg)	0,5	1
Albiglutida (50)	0,9	0,2
Dulaglutida (1,5)	1,1	2,5
Semaglutida (0,5 / 1)	1,4 / 1,5	2,7 / 3,6

Tabla 18. Efectos en ensayos clínicos pivotaes sobre HbA<sub>1c</sub> y peso corporal de los arGLP1 en monoterapia

#### Comparación entre diferentes arGLP1

Desde la aparición de exenatida como primer arGLP1, se han lanzado al mercado diversas formulaciones más, encontrándose otras en investigación. Cada molécula tiene un programa específico de desarrollo, que se muestran resumidos en la Tabla 19.

La heterogeneidad de los pacientes evaluados en los distintos estudios devalúa la interpretación comparativa de resultados obtenidos en estudios que no se han diseñado para comparar un arGLP1 frente a otro. El número de estudios diseñados para comparar directamente los resultados entre diferentes arGLP1 es reducido.(104) A lo largo del desarrollo de estas moléculas, y merced a la superioridad mostrada por liraglutida frente a su predecesor exenatida y a otras formulaciones, liraglutida se ha constituido en cierto modo como la molécula de referencia con la que compararse.

Fármaco	Nombre comercial	Frecuencia de dosis	Fecha de aprobación por la EMA	Programa ensayos clínicos fase III
Exenatida	Byetta®	2 veces al día	20/noviembre/2006	AMIGO
Liraglutida	Victoza®	Diaria	30/junio/2009	LEAD
Exenatida sem*	Lyxumia®	Semanal	17/junio/2011	DURATION
Lixisenatida	Bydureon®	Diaria	1/febrero/2013	GETGOAL
Albiglutida**	Eperzan®	Semanal	23/enero/2014	HARMONY
Dulaglutida	Trulicity®	Semanal	21/noviembre/2014	AWARD
Semaglutida	Ozempic®	Semanal	8/febrero/2018	SUSTAIN
** Retirado del mercado en 2018				

Tabla 19. Programas de desarrollo de los arGLP1

En este sentido, liraglutida ha demostrado ser superior a exenatida (LEAD-6) y a exenatida semanal (DURATION-6) en la reducción de A<sub>1c</sub> y peso, mientras que la mejoría en control glucémico obtenida con dulaglutida no es inferior a la de liraglutida en el estudio AWARD-6, aunque liraglutida muestra más eficacia en pérdida de peso que dulaglutida. Albiglutida es inferior a liraglutida tanto en el descenso de A<sub>1c</sub> como en el del peso (HARMONY 7). El perfil de eficacia de exenatida y lixisenatida es similar (GETGOAL X), mientras que la exenatida semanal es superior a la exenatida diaria (DURATION 1 y 5).

### 1.7.8 Inhibidores de SGLT2

Estos fármacos impiden la reabsorción de glucosa en el segmento contorneado del túbulo renal proximal por el bloqueo del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, induciendo glucosuria.

El riñón contribuye, por tanto, a la homeostasis de la glucosa a través de 3 mecanismos: gluconeogénesis, consumo de glucosa para satisfacer las necesidades energéticas renales y reabsorción en el túbulo proximal, siendo esta última la de mayor importancia. En condiciones fisiológicas, con una tasa de FG normal, casi toda la glucosa filtrada (más del 99%) se reabsorbe si la glucemia plasmática es menor de 180 mg/dL. Cuando la glucemia excede esa concentración, el riñón empieza a excretar más glucosa. La glucemia plasmática necesaria para superar ese dintel renal no es un valor fijo y oscila entre 130 mg/dL en jóvenes a 300 mg/dL en ancianos, aunque la mayoría de los adultos sanos varía en torno a 180-200 mg/dL.(105,106)

La reabsorción de glucosa está regulada por 2 grupos de transportadores: los SGLT y los transportadores de glucosa (GLUT). El transportador de SGLT1, de baja capacidad y alta afinidad, se expresa fundamentalmente en el tracto gastrointestinal, entre otros tejidos, donde desempeña un papel importante en la absorción de glucosa y galactosa. SGLT1 solo es responsable de la reabsorción renal del 10% de la glucosa filtrada en los segmentos S2 y S3 del túbulo proximal. SGLT2, en cambio, de alta capacidad y baja afinidad, se expresa principalmente en la porción inicial S1 del túbulo proximal renal, siendo responsable de la reabsorción del 90% de glucosa. En la Ilustración 6 se muestra un esquema del proceso de reabsorción de glucosa por la nefrona.(107)

En España están comercializados dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina, cuyas principales características se muestran en la Tabla 20. Ertugliflozina es otro fármaco de la familia iSGLT2 pendiente de aprobación en España a la fecha de realización del estudio.

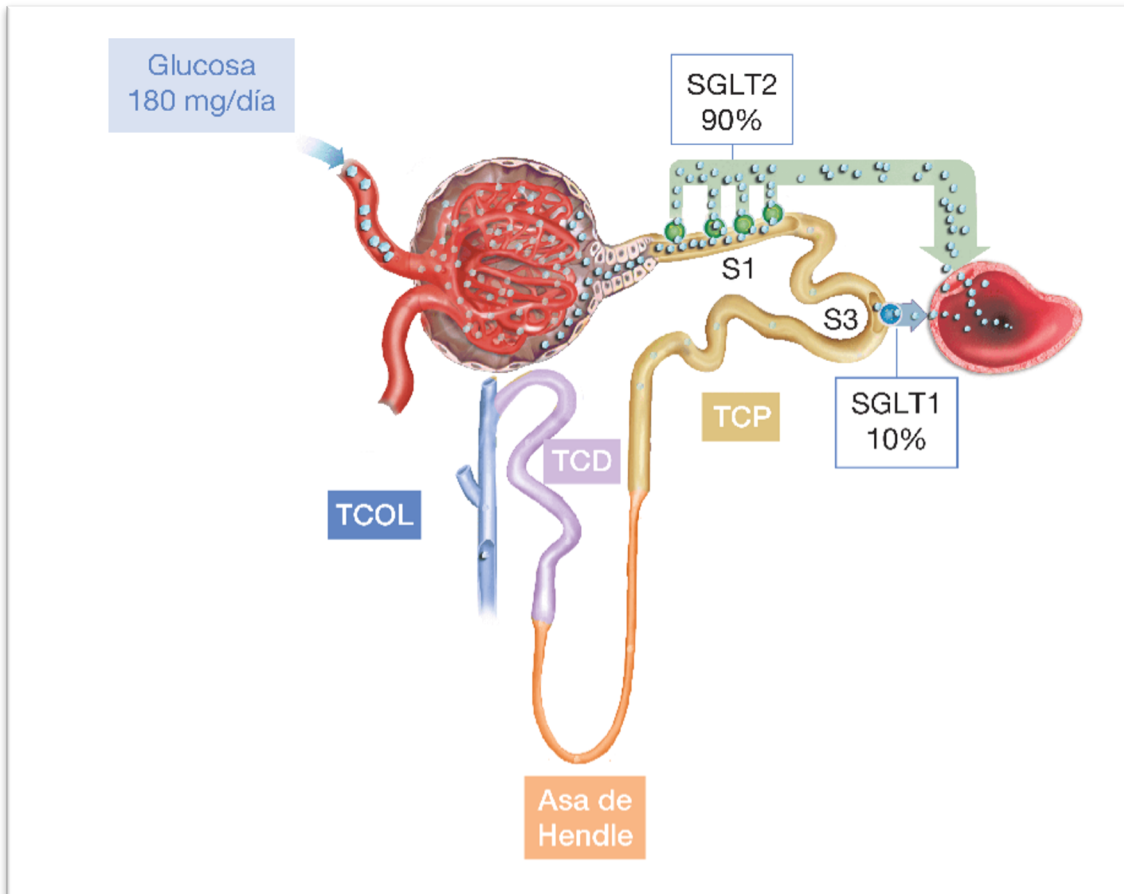


Ilustración 6. Proceso de reabsorción de glucosa en la nefrona

	Dapagliflozina	Canagliflozina	Empagliflozina
Nombre comercial	Forxiga®	Invokana®	Jardiance®
Comprimidos (mg)	10	100, 300	10, 25
Selectividad por SGLT2 frente a SGLT1	1:1.200	1:414	>1:2.500
Biodisponibilidad oral (%)	78	65	60
Tiempo máximo concentración pico (h)	1-2	1-2	1
Volumen de distribución (L)	118	119	74
Unión plasmática a proteínas (%)	91	98	86
Semivida de eliminación (h)	17	12-15	10-19
Metabolismo	Glucoronidación	Glucoronidación	Glucoronidación
Eliminación	Vía urinaria	Vía urinaria y sistema fecal	Vía urinaria y sistema fecal

Tabla 20. Características y parámetros farmacocinéticos principales de los iSGLT2 comercializados en España

*Efectos clínicos de los iSGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus 2*

Los diferentes ensayos clínicos demuestran una potencia antihiperglucemiante, comparable o superior a otros fármacos orales, tanto secretagogos como sensibilizadores de la insulina. En general se consiguen reducciones de HbA<sub>1c</sub> a 0,5-1% en función de la HbA<sub>1c</sub>.(108)

La acción independiente sobre la secreción o la sensibilidad a la insulina convierte a los iSGLT2 en una terapia potencialmente combinable con el resto de los fármacos que actúan sobre distintas dianas patogénicas. Al no estimular la secreción de insulina, estos fármacos se asocian con un riesgo bajo de hipoglucemia. Además, mejoran indirectamente la función de la célula beta y la acción de la insulina en la respuesta de secreción de insulina al revertir la glucotoxicidad.(109)

La excreción urinaria de glucosa se traduce en pérdida calórica y reducción de peso. Se genera una glucosuria de 70-118 g/día que conlleva una pérdida de 280-472 kcal/día estimada.(110) Como consecuencia, los pacientes reducen una media de 3 kg en 6 meses.(111) Esta pérdida calórica estimula a su vez la lipólisis. Se ha demostrado que la pérdida de peso se produce, principalmente a expensas de la masa grasa subcutánea abdominal y visceral. La pérdida de peso ha sido un criterio de valoración secundario en todos los ensayos clínicos. En la Tabla 21 se muestra la eficacia en los estudios pivotaes de este grupo farmacológico.

Los iSGLT2 destacan también por reducir moderadamente la PA. Este efecto ha sido demostrado en todos los ensayos, siendo predecible y bien tolerado por los pacientes. Se recomienda vigilar la aparición de hipotensión en población de riesgo (especialmente en ancianos tratados con diuréticos de asa y en los sujetos con filtrados menores a 60 mL/min o situación hemodinámica inestable. Son varios los mecanismos que parecen contribuir a la reducción de la PA: el efecto natriurético simultáneo y la propia diuresis osmótica secundaria a la glucosuria. Se han sugerido también como causas la inhibición de sistema renina-angiotensina-aldosterona debido a la mayor liberación de sodio en el aparato yuxtglomerular, la mejoría de la sensibilidad insulínica, la reducción de la rigidez arterial y de los marcadores de actividad del sistema nervioso simpático y/o por efectos directos vasculares.(112)

En diversos ensayos se ha observado un descenso significativo pero variable de las concentraciones de triglicéridos y un incremento leve del colesterol-HDL. También se ha descrito una discreta elevación del colesterol-LDL no significativa y no claramente explicable.

Al suprimir la recaptación de sodio y glucosa por SGLT2 en el túbulo proximal, aumenta el aporte de sodio a la mácula densa. Este sensor del aparato yuxtglomerular reacciona provocando una

vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular, reduciendo el FG inicialmente en 3-8 mL/min. Este descenso se estabiliza durante el seguimiento, no se considera una reacción adversa y es reversible al interrumpir el tratamiento.(111)

Los iSGLT2 generan una vasoconstricción aferente que atenúa la hiperfiltración glomerular, lo que podría retrasar la progresión de la nefropatía diabética, y la reducción de albuminuria.(113) Por ello, se están desarrollando proyectos dirigidos a evaluar específicamente su papel de nefroprotección. Otra propiedad asociada a este grupo terapéutico es el descenso del ácido úrico secundario a la uricosuria. La reducción de la uricemia, de aproximadamente un 20%, podría contribuir a la renoprotección.(112)

Otro de los efectos beneficiosos en estudio es la esteatosis hepática, en estudio en la actualidad.

Fármaco (dosis, mg)	Descenso HbA <sub>1c</sub> (%) Monoterapia	Descenso peso (Kg) Monoterapia
Dapagliflozina (10)	0,8	2
Canagliflozina (100 / 300)	0,91 / 1,16	2,2 / 3,3
Empagliflozina (10 / 25)	0,74 / 0,85	2,26 / 2,48

Tabla 21. Efectos en ensayos clínicos pivotaes sobre HbA<sub>1c</sub> y peso corporal de los iSGLT2 en monoterapia

#### *Efectos adversos de los iSGLT2*

El principal efecto adverso observado en los ensayos clínicos es la infección del tracto genitourinario, en forma de infecciones de vía urinaria baja (5-8%) y de infecciones genitales (5-15%). La mayoría de las infecciones suelen ser leves o moderadas y responden adecuadamente al tratamiento estándar sin necesidad de interrumpir el fármaco.(111)

La diuresis osmótica y la natriuresis provoca una contracción del volumen intravascular, con escasa repercusión clínica, pero con un espectro de gravedad amplio. Su aparición debe vigilarse especialmente en paciente frágiles mayores de 75 años, con FG menor de 60 mL/min, paciente con PA normal o baja al inicio del tratamiento o en hipertensos tratados con otros diuréticos, sobre todo, los de asa. No se han descrito alteraciones electrolíticas relevantes, pero sí un incremento significativo del hematocrito.(111)

Se han comunicado una serie de casos de cetoacidosis diabética (CAD) en pacientes con DM1 y DM2 tratados con iSGLT2 y la mayoría asociados a otros factores precipitantes e intercurrentes para esta complicación aguda.(113) Los datos fisiopatológicos sugieren que la CAD euglicémica aparece al asociar un déficit de insulina que genera cetogénesis y posteriormente acidosis, en contexto del efecto glucosúrico. Además, los iSGLT2 favorecen la hiperglucagonemia que favorece la CAD. Es una complicación rara (0,01%). Se recomienda controlar la cetonuria-

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

cetonemia en situaciones clínicas sugestivas de CAD y retirar de forma transitoria los iSGLT2 en pacientes con enfermedades intercurrentes o que van a ser sometidos a cirugía.

Se ha descrito un ligero aumento del riesgo de fracturas óseas en los pacientes tratados con canagliflozina desde las 12 semanas y una disminución de la densidad mineral ósea en cadera y columna lumbar; esta última explicable por la pérdida de peso.(111)

### 1.7.9 Insulina

Consiste en la administración directa de la hormona deficitaria en la DM2, especialmente en pacientes en los que fracasa la secreción endógena por la célula  $\beta$ . Actúa disminuyendo la producción de glucosa por el hígado y favoreciendo la utilización periférica de glucosa. Se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemias y aumento de peso, llegando hasta un aumento de 6 kg en 2 años.(114)

Hay diferentes tipos de insulina según las características del comienzo de la acción farmacológica, el pico de máxima acción y su duración, que se resumen en Tabla 22.

Insulina		Inicio	Pico máximo	Duración
Ultrarrápida	Faster Aspart	10-15 min	1-2 h	3-4 h
	Aspart	15-20 min	1-2 h	3-5 h
	Glulisina			
	Lispro			
Rápida	Humulina regular	30 min	2-4 h	6 h
Intermedia	Humulina NPH	1-2 h	4-8 h	12 h
Prolongada	Glargina U-100	1-2 h	Sin pico	20-24 h
	Glargina U-300	3-4 h	Sin pico	24-36 h
	Detemir	1-2 h	Sin pico	12-18 h
	Degludec	1-2 h	Sin pico	24-42 h
Mezclas	Humulina rápida + NPH	30 min	Doble	12 h
	Aspart + NPA	10-15 min	Doble	12 h
	Lispro + NPL	10-15 min	Doble	12 h

Tabla 22. Características de las insulinas comercializadas en la actualidad

La insulina no tiene contraindicación por IR, si bien su dosis debe reducirse y ajustarse en estos casos.

Los análogos de insulina basal (glargina U100 y U300, detemir, degludec) han mostrado un menor riesgo de hipoglucemias (especialmente nocturnas) que la insulina humana NPH.(115) Estas terapias suelen ser las de elección para el inicio de insulinización.

En caso de intolerancia, no alcanzar  $HbA_{1c}$  objetivo o si directamente no se ha considerado una opción válida, se puede optar por un régimen con insulina rápida. En estos casos la propuesta más recomendable es utilizar bolos de insulina rápida. La opción de insulinas premezcladas se

asocia a mayor riesgo de hipoglucemias y ganancia de peso y requieren horarios y patrones de ingesta y actividad física regulares.(116)

Se considera una terapia compleja dada la necesidad de inyección subcutánea, titulación y conocimiento de los riesgos, requiriendo educación diabetológica específica.

## 1.8 Costes de la diabetes tipo 2

Los costes de una enfermedad se relacionan con la prevalencia e incidencia de la misma, su relación con otras enfermedades, la complejidad, la afectación de los pacientes, la existencia de fármacos eficaces, la necesidad de visitas a servicios sanitarios, así como otros factores. En el caso de la DM2 se presenta como ejemplo de patología con alta prevalencia e incidencia en la población, con presencia de complicaciones micro y macrovasculares, que limitan la vida de los pacientes, con necesidad de servicios sanitarios frecuentes y un uso elevado de fármacos para conseguir un correcto control.

Habitualmente, en la enfermedades crónicas, los costes de estas se clasifican como: costes sanitarios directos, costes no sanitarios directos, pérdida de productividad laboral y costes intangibles.(117)

- **Costes sanitarios directos.** Son aquellos que se refieren al tratamiento directo de la enfermedad, así como de sus complicaciones. Incluyen el consumo de fármacos, las visitas a profesionales sanitarios, las hospitalizaciones, las exploraciones y pruebas diagnósticas, el tratamiento de los efectos adversos, etc., relacionados con la enfermedad. Asimismo, incluye costes de prevención de la enfermedad.
- **Costes directos no sanitarios.** A pesar de no repercutir directamente sobre el sistema sanitario, son costes relevantes para la sociedad, por lo que cuando la perspectiva aplicada es la social, deben tratar de ser identificados, medidos y valorados. Dentro de esta partida se incluyen los costes que suponen los cuidados personales de los pacientes, ya sean estos cuidados formales (servicios remunerados provistos profesionalmente y financiados con cargo a presupuestos públicos o de manera privada) o informales.
- **Las pérdidas de productividad laboral** que ocasiona la enfermedad, ya sea de forma permanente o temporal. Dichas pérdidas suponen una pérdida de riqueza para la sociedad y puede centrarse en los pacientes o ampliarse a los familiares, en caso de que estos presten cuidados a las personas enfermas.
- **Los costes intangibles.** Se refieren a la pérdida de bienestar social relacionada con el sufrimiento y el dolor que las enfermedades generan a las personas que las sufren y a las personas de su entorno. No obstante, dada la dificultad de traducir este tipo de costes a unidades monetarias, es muy inusual que se incluya en los estudios de coste.

Es importante señalar que existen dos formas alternativas de considerar los costes asociados a la diabetes, en función de si sólo estimamos el “coste de la diabetes” o de si estimamos todo el



“coste de las personas con diabetes”, siendo este último preferible ya que evita tener que decidir qué eventos y tratamientos están relacionados o no con la diabetes, permitiendo determinar cuál es el exceso de coste imputable y, por otro lado, permite calcular el coste incremental de la diabetes debido a causas aparentemente no relacionadas con la misma, comparando el gasto realizado con respecto a un grupo de control con características similares.

En los estudios de coste de la enfermedad, existen diversos tipos de enfoques.

- Enfoque de prevalencia versus incidencia. La mayor parte de los estudios de coste utilizando un enfoque de prevalencia, estiman el coste total de la enfermedad en un periodo específico de tiempo (normalmente 1 año) para una muestra de sujetos afectados por la misma o incluso para una población al completo. Por su parte, los estudios de incidencia aportan información sobre los costes de la diabetes a lo largo de la vida de una cohorte de pacientes a los que se les acaba de diagnosticar la enfermedad o se encuentran en un determinado estadio de esta.
- Enfoque arriba-abajo versus abajo-arriba. El enfoque de arriba-abajo, utiliza datos agregados a partir de cifras globales, a menudo a nivel nacional, para todas las patologías, para desagregarlos después en las distintas enfermedades. Por su parte, los estudios de abajo-arriba generalmente se inician a partir de datos individuales de una subpoblación, representativa, con una cierta patología, a partir de los cuales los datos se extrapolan a la población total.
- Estudios de coste de la diabetes versus estudios de coste de la persona con diabetes (comentado en el párrafo anterior).
- Perspectiva del análisis. La perspectiva desde la que se analiza el estudio de costes influirá en gran medida en sus resultados, en tanto que la tipología de costes a incluir dependerá totalmente de este factor. Por ejemplo, el abordaje de costes de la DM2 se puede realizar desde el financiador sanitario o desde la sociedad.
- Diseño del estudio y origen de los datos.

### 1.8.1 Costes de la DM2 en España

Los estudios de costes realizados tanto en el ámbito nacional como el internacional muestran que la existencia de DM2 incrementa notablemente los costes económicos, obteniéndose un ratio de exceso de coste frente a los no diabéticos de entre 1,6 y 4 veces.(117)

Se observa una notable variabilidad en los resultados de coste obtenidos en los estudios, donde el coste total y el coste sanitario directo por paciente oscilan entre los 1.108 y 6.268 € y los 687 y 3.643 €, respectivamente. (117)

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Esta elevada variabilidad en los resultados de coste se produce en gran parte como consecuencia de divergencias metodológicas y de objetivos de investigación, que repercuten en el tipo de costes a incluir y en la forma de identificar, medir y valorar los recursos. La principal diferencia en la metodología se refiere a la estimación de los costes de la DM2 en comparación con los costes de las personas con DM2, que incluyen todos los costes sanitarios directos, ya estén o no directamente relacionados con la DM2.

Los estudios realizados en España que analizan los costes sanitarios directos se sitúan entre 1290€ y 1770€ anualmente. Las hospitalizaciones son el principal componente explicativo de coste sanitario directo, siendo la medicación el segundo. En la Tabla 23 se muestra el resumen de las partidas concretas de coste incluidas en estos estudios, y su peso relativo respecto al coste total.(118–120)

	<b>Mata 2002</b>	<b>Oliva 2004</b>	<b>Crespo 2013</b>
Coste Sanitario	100%	100%	100%
Medicación control glucosa (%)	9	12	15
Medicación complicaciones (%)	32	33	24
Material de autoanálisis (%)	1	3	2
Pruebas complementarias (%)	4	-	4
Tratamiento de complicaciones (%)	0	-	0
Consultas médicas especializada (%)	6	6	7
Consultas médicas primaria (%)	7	10	11
Consultas enfermería (%)	6	-	5
Servicios de urgencia (%)	3	-	0
Hospitalizaciones (%)	32	36	33

Tabla 23. Peso de las partidas de coste anual por paciente con diabetes en España

Por otra parte, el gasto farmacéutico para el tratamiento de la diabetes se ha duplicado en los últimos años, mientras que el consumo en número de Dosis Diarias Definidas (DDD) se mantiene constante, lo que implica un claro desplazamiento de la prescripción hacia fármacos de reciente comercialización, que tienen un coste mayor.

En la Ilustración 7 se muestra el ejemplo de la Comunidad Valenciana, aumentando progresivamente el gasto farmacéutico en diabetes, sin aumentar el número de DDD a lo largo del tiempo. Por su parte, en la Ilustración 8 se muestra el progresivo aumento del precio en los fármacos antidiabéticos según el grupo terapéutico, mostrando un mayor coste los fármacos con efecto incretina (iDPP4 y arGLP1) y los iSGLT2.

Los precios de los fármacos por separado, así como el material fungible de la DM2 se encuentra detallado en el Anexo C: Costes actualizados del material y de los fármacos de la diabetes tipo 2.

El peso promedio de los costes directos no sanitarios de la DM en la literatura científica se sitúa en el 13%. Por su parte, las pérdidas laborales suponen entre el 12% y el 49% del coste total de la diabetes (peso promedio del 35%), en función de la metodología aplicada, de la fuente de datos empleados y del resto de componentes de coste incluidos. (117)

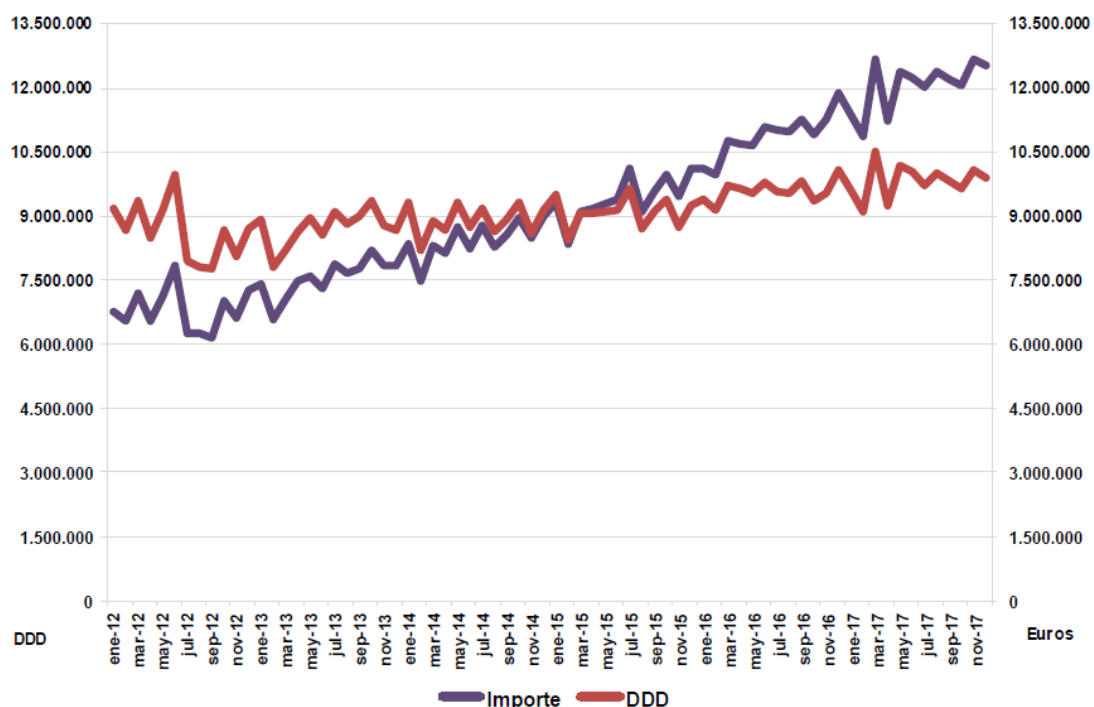


Ilustración 7. Evolución del consumo de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos en la Comunitat Valenciana (2012-2017)

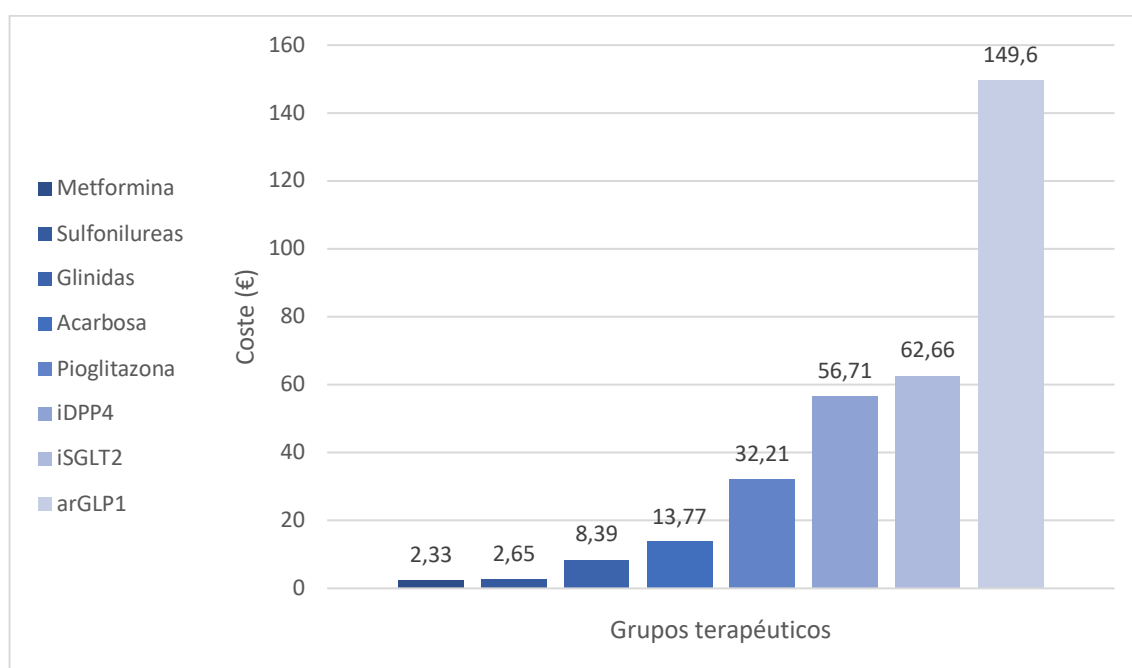


Ilustración 8. Mediana de coste mensual de los fármacos hipoglucemiantes no insulínicos según grupo terapéutico

### 1.9 Guías clínicas en diabetes tipo 2

Los nuevos fármacos en la DM no solo tienen como objetivo primordial la mejoría del control glucémico, sino que también intentan evitar algunos efectos adversos comunes en los antidiabéticos “tradicionales”, como la ganancia de peso, las hipoglucemias o el agotamiento prematuro de las células beta. Esto los convierte en fármacos más seguros y cómodos de usar, aunque también debe tenerse en cuenta su coste-efectividad.

Las diferentes sociedades de expertos han elaborado en los últimos años unas guías de práctica clínica y consensos con recomendaciones a fin de asesorar al profesional a la hora de decidir el algoritmo de tratamiento para cada paciente diabético que además han tenido que actualizar periódicamente. Las últimas publicaciones sobre el manejo de la DM tipo 2 se caracterizan por hacer hincapié en el tratamiento individualizado y en el empoderamiento del paciente, teniendo en cuenta no solo los beneficios y efectos adversos de los fármacos sino también otros aspectos igual de importantes como la motivación y las expectativas del paciente, la comorbilidad, la presencia de enfermedad cardiovascular o historia personal de insuficiencia cardíaca, la duración de la DM tipo 2, la expectativa de vida y los recursos económicos y sociales. (90) En la Ilustración 9 se muestra la prioridad y exigencia en el tratamiento de la DM en función de los citados factores.

Sin embargo, el cambio más relevante con respecto a los consensos anteriores deriva de los resultados procedentes de los ensayos clínicos de seguridad cardiovascular con los análogos de arGLP1 e iSGLT2. En ellos se ha evidenciado una mejoría significativa en los resultados a nivel cardiovascular, así como una reducción en la incidencia de insuficiencia cardíaca y/o la progresión de enfermedad renal. Esta circunstancia es lo que ha conseguido que los fármacos antidiabéticos más recientes sean los más recomendados, aumentando su prescripción con respecto a fármacos más antiguos y económicos.

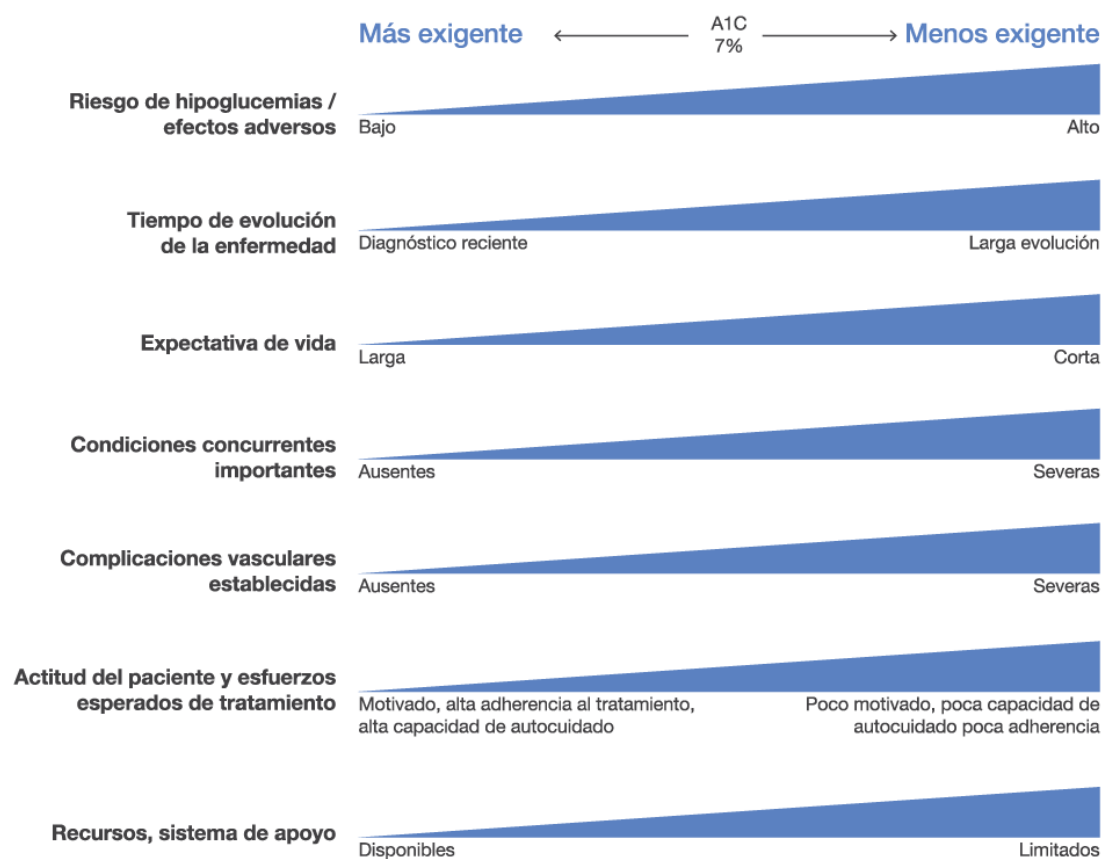


Ilustración 9. Algoritmo de decisión del tratamiento y los objetivos en los individuos con diabetes tipo 2 en el "manejo individualizado y centrado en el paciente" (72)

### 1.9.1 Abordaje integral de la diabetes tipo 2

La mayoría de las guías clínicas, tanto nacionales como internacionales, apuestan por el enfoque integral del paciente con DM, ya sea con recomendaciones basadas en diferentes perspectivas del paciente, o un enfoque general que permita una perspectiva global.

En la Ilustración 10 se muestra las recomendaciones generales de decisión en el paciente con DM2 centrado en el paciente.(121)

## Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

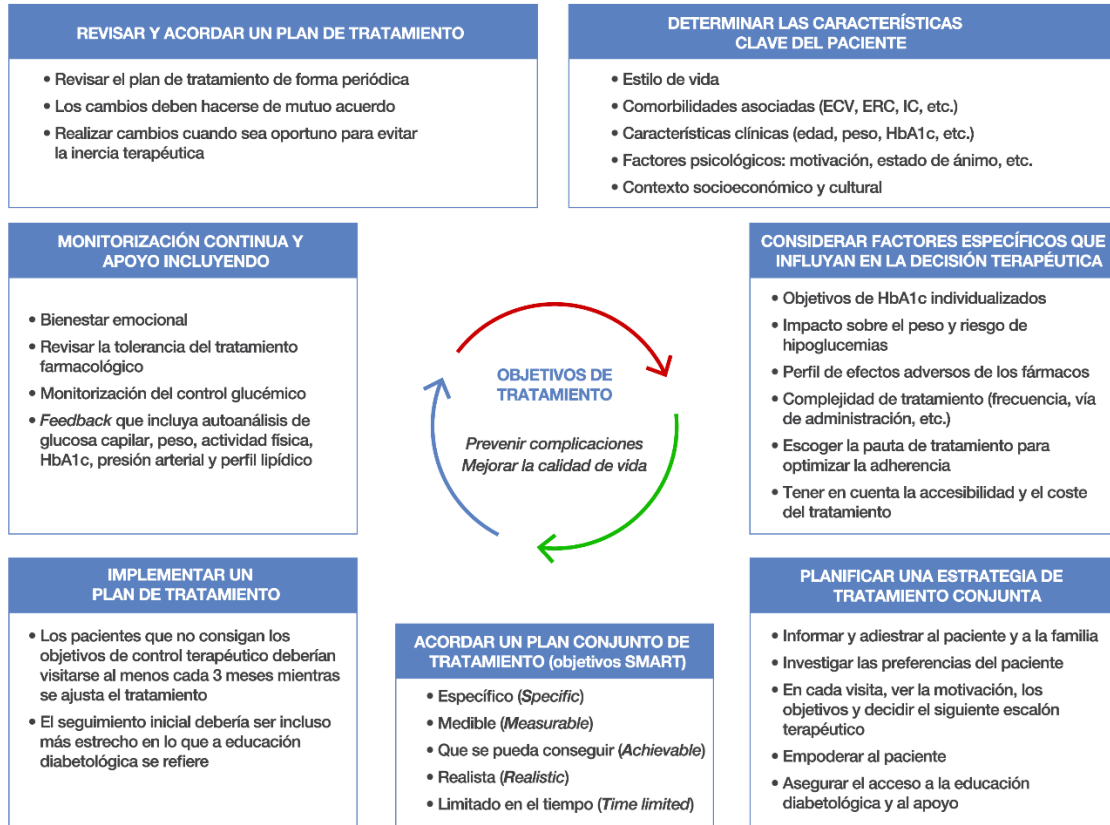


Ilustración 10. Círculo de decisión para el control glucémico de la diabetes tipo 2 centrado en el paciente (121)

Según las guías, se priorizan unos factores u otros a la hora de las recomendaciones, siendo los más habituales en la DM2, el abordaje del control glucémico, de la obesidad y del beneficio cardiovascular.

Así, en la Ilustración 11, observamos el algoritmo propuesto por la SEEN en 2018, en el apartado centrado en el control glucémico. En estas recomendaciones se observa que, además de la HbA<sub>1c</sub> como indicador de tratamiento, se hace prioritario tener en cuenta el IMC del paciente, para determinar el grado de obesidad, dado que es un indicador importante a la hora de priorizar fármacos con beneficio en la pérdida de peso, y más aun cuando en España determinados fármacos, como los arGLP1, no están financiados por debajo de un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>.(121)

En resumen, la SEEN recomienda que, en pacientes con DM y obesidad, el segundo y/o tercer fármaco de elección tras metformina, sea un arGLP1 o iSGLT2, pudiendo plantearse la combinación si no se llega a objetivo metabólico.

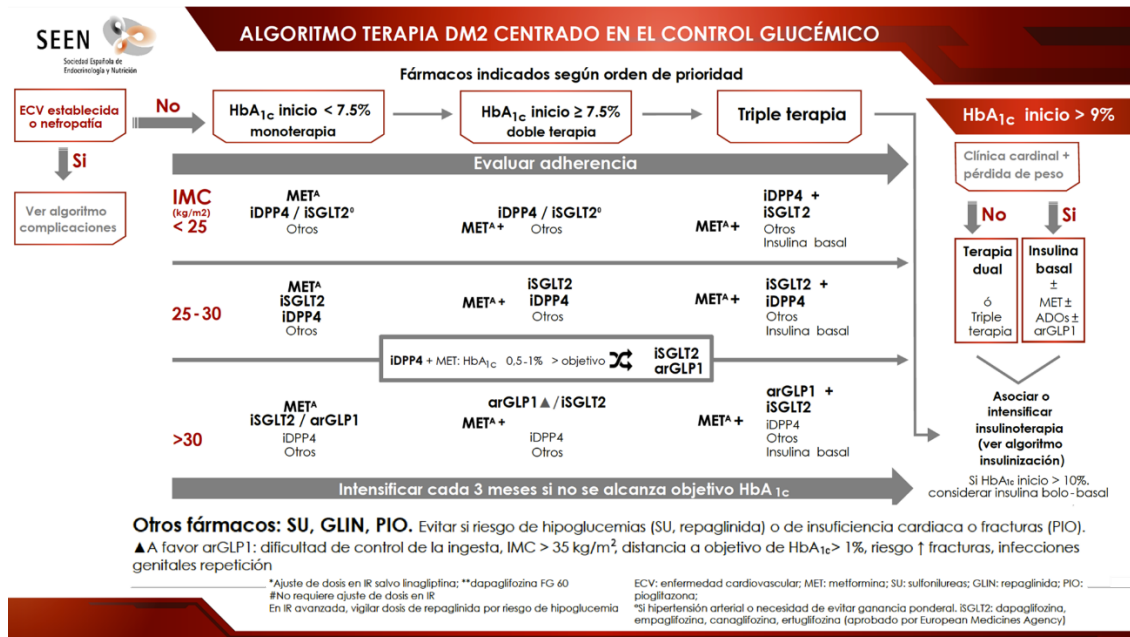


Ilustración 11. Algoritmo terapéutico de la SEEN centrado en el control glucémico 2018 (121)

El enfoque para el control de la DM2 en el caso de la ADA-EASD 2018 (Ilustración 12) tiene en cuenta diferentes factores como la presencia de complicaciones macrovasculares, insuficiencia cardiaca, minimización del riesgo de hipoglucemia, priorización sobre pérdida de peso y coste. En todos los casos (siempre tras metformina), excepto en el de coste, los fármacos iSGLT2 y arGLP1 se proponen como fármacos recomendados, solos o en combinación. En el contexto del precio, los fármacos que recomienda para el tratamiento de DM2 son las sulfonilureas/glinidas y pioglitazona.(122)

En el caso de la guía de la AACE 2019 (Ilustración 13), se recomienda, tras metformina que es la primera elección, cualquier fármaco aprobado para la diabetes. Sin embargo, los prioriza en función de las pruebas científicas que respalda cada grupo terapéutico poniendo en relieve y por tanto aconsejando, como segunda línea y tercera los grupos terapéuticos arGPL1 e iSGLT2, combinables entre sí.(123)

# Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

## GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

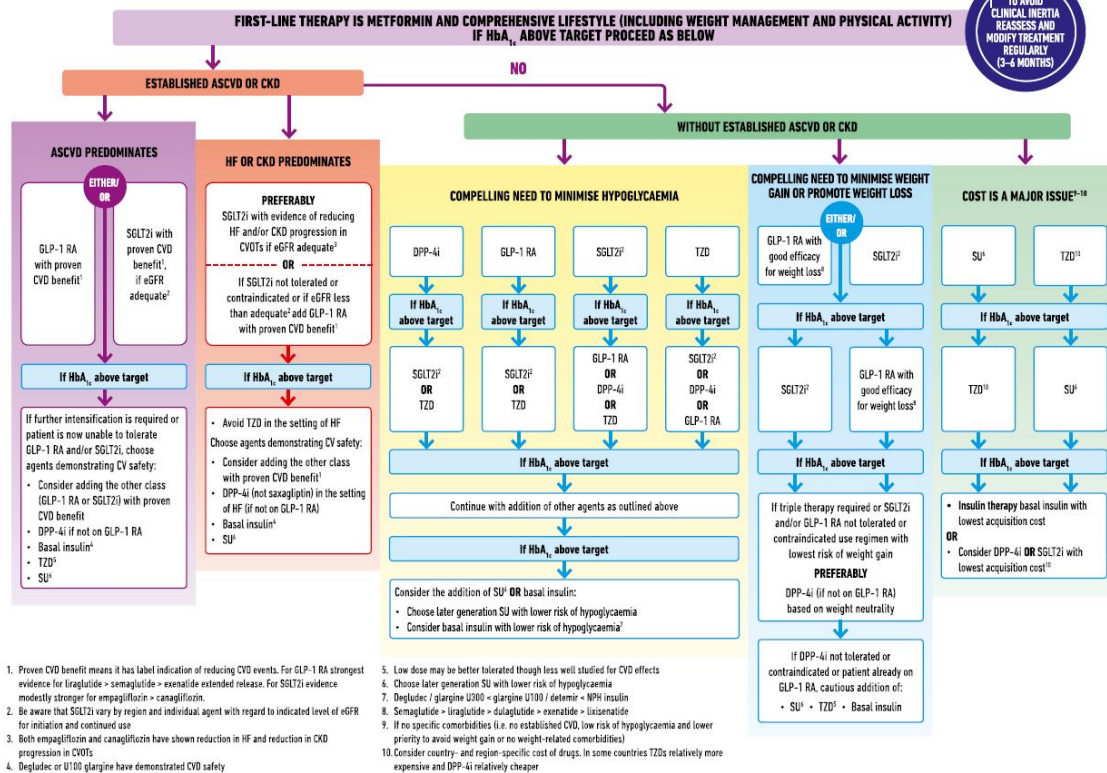


Ilustración 12. Algoritmo terapéutico de la ADA-EASD 2018 (122)

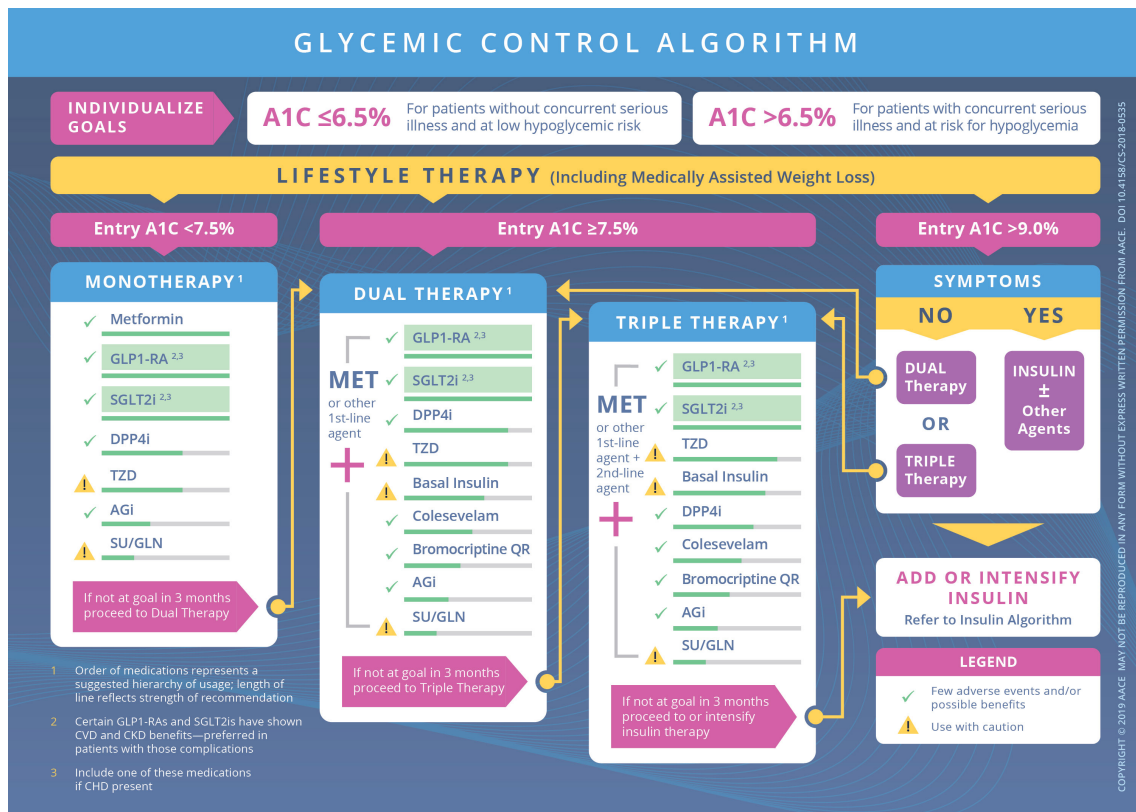


Ilustración 13. Algoritmo terapéutico AACE 2019 (123)



## 1.9.2 Objetivos de control

El control del riesgo cardiovascular en todas sus dimensiones resulta una parte esencial en el manejo de la DM2, debiéndose recalcar que un control óptimo en un paciente con una DM2 va más allá del control glucémico.

Los objetivos de tratamiento generales según la ADA y la EASD se resumen en la Tabla 24. En estos, se muestran objetivos de peso, de glucemia, de A<sub>1c</sub>, de presión arterial y de colesterol.

Parámetro	ADA 2018	EASD 2013
<b>Peso</b>	Descenso > 5% del peso corporal	Reducción o estabilización
<b>Glucosa preprandial (mg/dL)</b>	80-130	< 120
<b>Glucosa postprandial (mg/dL)</b>	< 180	160-180
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	< 7	< 7
<b>Presión arterial (mmHg)</b>	< 140/90	< 140/85
<b>Colesterol LDL (mg/dl)</b>		< 70 si muy alto riesgo < 100 si alto riesgo
<b>Colesterol no-HDL (mg/dl)</b>		< 100 si muy alto riesgo < 130 si alto riesgo

Tabla 24. Principales objetivos terapéuticos en diabetes

Sin embargo, aunque estos objetivos son los generales para un paciente con DM2, muchas veces una sola medida como adicionar un fármaco puede no tener el efecto necesario para cubrir todas las necesidades del paciente.

Por ello, las guías NICE recomiendan que los fármacos arGLP1 solo se deberían continuar si el paciente ha tenido una respuesta metabólica beneficiosa (descenso del 1,0%) en HbA<sub>1c</sub> y una pérdida de peso de al menos el 3% del peso corporal inicial en 6 meses.(124) Con este objetivo propuesto se garantiza un efecto mínimo del fármaco que haya contribuido a la mejora global del paciente, aprovechando los efectos beneficiosos del grupo terapéutico en relación al coste.

## 2. Hipótesis y objetivos

### 2.1 Hipótesis

Los nuevos antidiabéticos análogos de GLP1 e inhibidores de SGLT2 han demostrado una potencia y una seguridad cardiovascular favorable que los está convirtiendo en pilares fundamentales en el tratamiento del paciente con diabetes tipo 2, quedando en la actualidad el inicio de estas terapias en función del criterio clínico o las características del paciente. A su vez, suponen un alto coste económico, sin existir comparación directa clínica o farmacoeconómica. Si estos fármacos van a ser prioritarios a la hora de tratar la diabetes, debemos conocer los costes en relación con los efectos metabólicos esperados, por lo que una perspectiva económica de la coste-efectividad de estos grupos farmacológicos puede ayudar a mejorar el aprovechamiento de los recursos y un gasto más racional, favoreciendo así la mejor toma de decisiones y la equidad en la Sanidad.

### 2.2 Objetivo principal

1. Diferencia de coste farmacológico total en relación con la proporción de sujetos que alcanzan el objetivo combinado de HbA<sub>1c</sub> y peso definido como: HbA<sub>1c</sub> < 7,0% o un descenso mayor del 1% y pérdida de al menos 3% del peso a los 12 meses con respecto al inicio de tratamiento.

### 2.3 Objetivos secundarios

1. Evolución de la HbA<sub>1c</sub> y el porcentaje de pérdida de peso a los 12 meses tras el inicio del tratamiento con iSGLT2 o arGLP1
2. Describir los efectos adversos más frecuentes tras la adición de los grupos farmacológicos que impliquen la retirada del tratamiento
3. Cuantificar el gasto total farmacéutico para la diabetes durante 12 meses en cada grupo terapéutico
4. Análisis multivariante exploratorio y con modelos predictivos de efectividad de HbA<sub>1c</sub> y de peso a los 12 meses tras el inicio de tratamiento

## 3. Métodos

### 3.1 Diseño

Estudio de cohortes, de 2 grupos, formado por pacientes con Diabetes tipo 2 a los que se les pauta arGLP1 o iSGLT2 según práctica clínica habitual (vida real).

### 3.2 Período de realización

El período de estudio es 2018-2019.

### 3.3 Selección de la población

#### 3.3.1 Ámbito de realización

La población del estudio está formada por pacientes con DM2 que acuden a consultas externas de endocrinología y nutrición del departamento Valencia – Hospital General.

#### 3.3.2 Criterios de inclusión y exclusión

- *Criterios de inclusión*
  1. Paciente varón o mujer no embarazada y/o fuera de periodo de lactancia mayor de 18 años
  2. Sujetos con diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 2
  3. Antecedentes de buena cumplimentación terapéutica previa
- *Criterios de exclusión*
  1. Participación durante el seguimiento en algún ensayo clínico
  2. Secuelas graves de la DM2 que limiten el tratamiento o la adherencia; enfermedad renal terminal, gastroparesia, enfermedad arterial periférica grave, amputación distal
  3. Enfermedad psiquiátrica grave
  4. Antecedentes de pancreatitis o pancreatectomía
  5. Deseo gestacional
  6. Cambio de fármaco en estudio por uno de la misma familia terapéutica

#### 3.3.3 Procedimiento de reclutamiento

Selección consecutiva en la consulta.

### 3.3.4 Tamaño de la muestra

Asumiendo una proporción de pacientes que alcanzarán el objetivo combinado del estudio con arGLP1 del 50%, y del 30% con isGLT2, con un riesgo  $\alpha$  de 5% y una potencia del 80%, se obtiene un tamaño muestral estimado total de 206.

## 3.4 Recogida de datos

### 3.4.1 Descripción de las variables

1. Fármaco de interés (iSGLT2 y/o arGLP1)
2. Edad al inicio del estudio
3. Sexo (masculino/femenino)
4. Fecha de visita basal en la que se pauta el fármaco (día/mes/año)
5. Años de evolución de la enfermedad al inicio del estudio
6. Talla (cm)
7. Presencia de complicaciones de la enfermedad (macrovascular / microvascular)
8. Presencia de otras patologías (cáncer, hepatopatía)
9. Otros fármacos antidiabéticos administrados previa y simultáneamente
10. Peso (kg)
11. Presión arterial sistólica y diastólica (mmHg)
12. Frecuencia cardíaca (latidos / minuto)
13. HbA<sub>1c</sub> (%)
14. Transaminasas: GOT, GPT, GGT (mg/dL)
15. Creatinina (mg/dL)
16. Perfil lipídico: Colesterol total, LDL, HDL, Triglicéridos (mg/dL)
17. Cociente microalbuminuria/creatinuria

Todas las variables analíticas fueron procesadas a través de muestras remitidas al Laboratorio Central del Hospital General de Valencia, con el mismo método de análisis.

### 3.4.2 Fuentes de datos

Base de datos electrónica (Excel, Access). Se cifró la base de datos con contraseña y se garantizó el anonimato del paciente, sin contener información que lo pudiera identificar. Se imprimió y se guardó una copia en papel de la primera visita, bajo llave en una consulta de la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario de Valencia.

Los pacientes candidatos del estudio debían llevar pautado un fármaco arGLP1 comercializado en el momento del inicio y fin del estudio (exenatida, liraglutida, albiglutida, exenatida lar, lixisenatida, dulaglutida) o un fármaco iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina). Asimismo, se recogieron los datos de prescripción de los fármacos antidiabéticos de los pacientes tanto previos a la pauta de los nuevos fármacos como tras el inicio del estudio.

A través de las diferentes consultas se recogieron las variables de interés en la historia clínica.

Posterior a la recogida, se calcularon las diferentes variables tales como el IMC, filtrado glomerular estimado (CKD-EPI) para su posterior análisis.

### 3.5 Seguimiento

En la Tabla 25 se expone el plan de recogida de datos al inicio y durante el seguimiento.

	Basal	6 meses	12 meses
Elegibilidad	X		
Consentimiento informado	X		
Medicación concomitante*	X		X
Cumplimiento terapéutico		X	X
Constantes vitales	X	X	X
Peso	X	X	X
Talla	X		
Exploración física	X	X	X
HbA <sub>1c</sub>	X	X	X
Hemograma y bioquímica	X	X	X
Análisis orina	X	X	X
*En la primera visita, se recogerá el tratamiento previo y el concomitante			

Tabla 25. Plan de recogida de datos del estudio

### 3.6 Análisis estadístico

Los datos se obtuvieron de la base de datos diseñada para tal fin (Excel, Access). La existencia de datos anómalos en el análisis descriptivo de depuración que no pudiesen ser justificados fueron revisados para su corrección en la historia clínica. Se analizaron los datos con STATA 14.2.

Como nivel de significación se utilizó  $p < 0,05$ , ajustado por el número total de variables cuando se realice análisis multivariable o estratificado. Para las curvas COR, la significación que se utilizará será  $p < 0,10$ .

Los datos descriptivos se presentan utilizando estadísticos de tendencia central y de dispersión: media y desviación típica (DT). Las variables que seguían una distribución normal se describieron como media (DT) mientras que, en caso contrario, se presentan como mediana (amplitud intercuartil o rango intercuartílico). Los datos correspondientes a las variables cualitativas se expresan como valor absoluto de casos (n) y en porcentaje (%).

Para el estudio de la normalidad de las distribuciones se utiliza el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov.

La comparación entre los valores del análisis de las variables continuas se realiza mediante el test t de Student para datos independientes en caso de presentar normalidad. El análisis de varianza (ANOVA) se utiliza para comparar 3 o más medias. La prueba no paramétrica de Mann-Whitney se usa cuando se rechaza la hipótesis de normalidad en la comparación de dos muestras y el Test de Kruskal-Wallis en la comparación de tres o más.

La relación entre las variables continuas se establece mediante el coeficiente de correlación de Pearson y no paramétrico de Spearman.

El contraste entre las variables categóricas se realiza mediante la prueba Chi2 normal o Chi2 corregida por Yates en el caso de casillas con frecuencias esperadas menores a 5.

#### 3.6.1 Objetivo principal de costo efectividad

La medida de efectividad a considerar será la proporción de sujetos que alcanzan el objetivo, por una parte, de HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> < 7,0% o un descenso mayor del 1%), y por otra, del peso (pérdida de al menos 3% del peso) a los 12 meses con respecto al inicio de tratamiento con iSGLT2 o arGLP1.

El paciente que alcance los 2 objetivos establecidos será asignado como éxito o "1", y el paciente que logre 1 o ninguno de los objetivos será asignado como fracaso o "0" para el análisis posterior.

Una vez establecida la proporción en cada grupo de consecución de los 2 objetivos, se realizará un análisis de costes directos farmacológicos en ambos grupos, y se procederá a su comparación.

Para complementar el estudio, se realizará un análisis estratificado por IMC ( $< 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), variable conocida que limita la prescripción de arGLP1 pero no de iSGLT2.

### 3.6.2 Análisis de efectividad

Se realizará el análisis con estadística descriptiva de variables cuantitativas ( $\text{HbA}_{1c}$  y % de peso perdido). Debido a la variabilidad de respuesta de los fármacos en función a variables como peso inicial, sexo,  $\text{HbA}_{1c}$  inicial, se realizarán modelos de regresión logística para determinar el impacto de estos posibles factores confundidores o modificadores del efecto, seleccionando para el modelo las variables si el cambio que provocan en las estimaciones es mayor al 10%.

### 3.6.3 Análisis de efectos adversos

Con estadística descriptiva se analizarán la proporción de efectos y eventos adversos, que impliquen o no la retirada de los fármacos en estudio.

### 3.6.4 Análisis de coste total

Se realizará análisis descriptivo del coste anual en fármacos de la diabetes en cada grupo del estudio, realizando análisis estratificado según sexo, años de evolución, IMC inicial y  $\text{HbA}_{1c}$  inicial.

Se define gasto previo como todo el gasto farmacológico relacionado con la diabetes previo al inicio del estudio. Se tendrán en cuenta todos los fármacos, así como las agujas para los inyectables, las lancetas y las tiras reactivas prescritas.

Se define gasto bruto como todo el gasto farmacológico relacionado con la diabetes tras el inicio del estudio. Se tendrán en cuenta todos los fármacos, así como las agujas para los inyectables, las lancetas y las tiras reactivas prescritas.

Se define gasto neto como la diferencia del gasto farmacológico relacionado con la diabetes tras el inicio del estudio con respecto al pautado previamente. Es decir, será el gasto incremental de los fármacos añadidos, teniendo en cuenta la posible desprescripción de tratamientos previos o reducción de dosis de los mismos. Por lo tanto, se puede dar la situación que el gasto neto sea menor que el previo y por lo tanto la nueva terapia compute como gasto negativo al suponer un ahorro con respecto al tratamiento previo. Se tendrán en cuenta todos los fármacos, así como las agujas para los inyectables, las lancetas y las tiras reactivas prescritas.

### 3.6.5 Análisis con modelos predictivos y curvas COR

Se realizarán unos modelos cuyo objetivo será predecir un determinado resultado a partir de un conjunto de variables predictivas.

Las respuestas para cada grupo a estudio que se plantearán para las predicciones serán: 1) objetivo de HbA1c (HbA1c < 7,0% o un descenso mayor del 1%) a los 12 meses; 2) objetivo de peso (pérdida de al menos 3% del peso) a los 12 meses; 3) variable combinada de las previas.

Para realización de los modelos, se introducirán únicamente potenciales variables predictoras recogidas en la práctica clínica habitualmente. Se seleccionarán los modelos según las variables clínicamente relevantes y posteriormente se compararán a través de la curva COR con el modelo más completo obtenido a través del método de comparación con todas las interacciones posibles.



### 3.7 Aspectos éticos

El presente estudio se realizó de acuerdo con los Principios Básicos para toda Investigación Médica, Declaración de Helsinki (2013), respetando los principios legales aplicables sobre protección de datos personales (Ley de 3/2018, aparecida en el BOE de 6-XII-2018), así como los referentes a los derechos y obligaciones en materia de información y documentación sanitaria (Ley de Investigación Biomédica 14/2007, BOE 4-VII-2007).

Previa a la realización del estudio se solicitó la autorización al Comité de Ética de Investigación Clínica de la “Fundación de investigación del Hospital General Universitario de Valencia”. De igual manera se obtendrá la autorización por parte de la “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” (Anexo 3). A todos los pacientes se les requerirá que firmen la “declaración de consentimiento informado” (Anexo 2) para su inclusión en el estudio.

### 3.8 Limitaciones

Las limitaciones están relacionadas con el diseño del estudio. Al no ser un estudio de intervención, no se puede controlar de forma perfecta la exposición.

La selección de una población exclusiva de pacientes que acuden a Consultas del facultativo especialista en Endocrinología puede sesgar la población total de diabéticos, ya que habitualmente acuden a consulta los pacientes más complejos y con peor pronóstico.

## 4. Resultados

### 4.1 Descriptivos

#### 4.1.1 Selección de población a estudio

En la Ilustración 14 se presenta el diagrama de flujo del estudio.

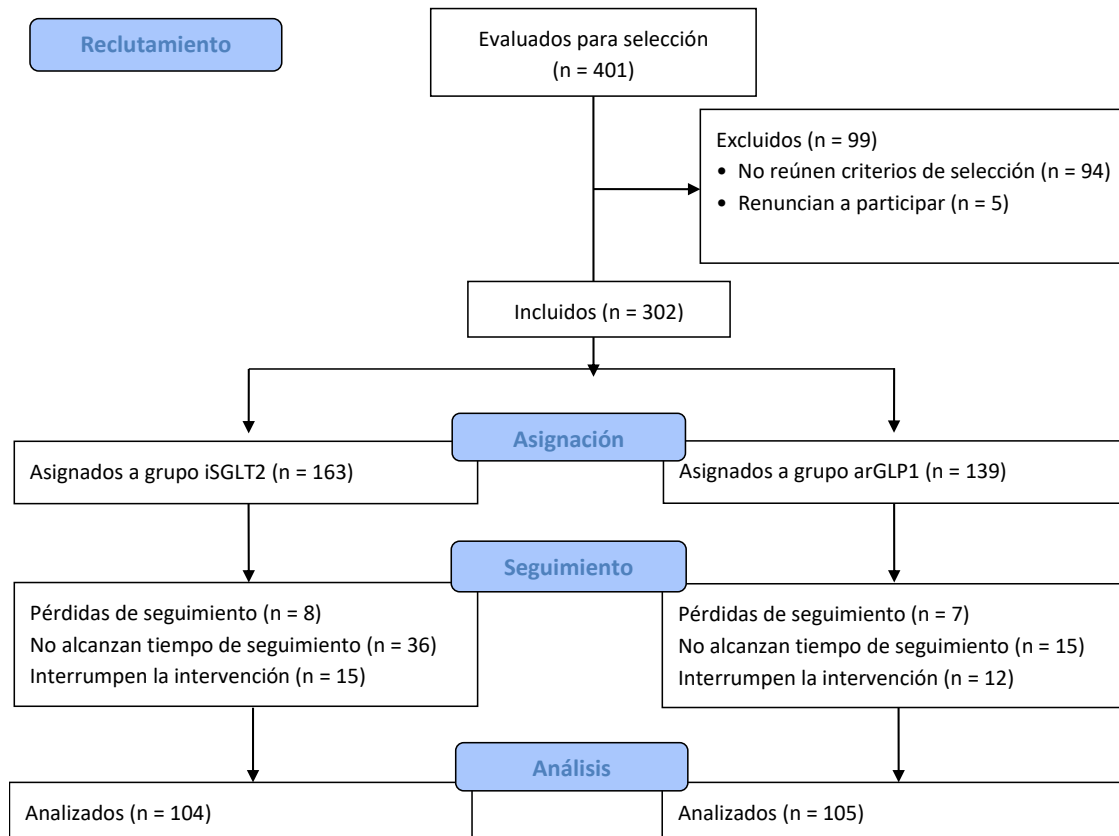


Ilustración 14. Diagrama de flujo de la población en el estudio

El principal motivo de exclusión previo a la asignación al grupo correspondiente fue la doble terapia con arGLP1 e iSGLT2 (n = 94).

Por eventos adversos hubo en el grupo de iSGLT2 15 interrupciones y en el grupo arGLP1 12 interrupciones.

Tras alcanzar para el análisis número total necesario, fueron excluidos del análisis los pacientes a los que se adicionó el otro grupo farmacológico se perdió el seguimiento o no alcanzaron tiempo de seguimiento, siendo un total de 66 excluidos.

Finalmente se obtuvieron para el análisis un total de 209 pacientes, 104 de iSGLT2 y 105 de arGLP1.

## 4.1.2 Análisis variables sociodemográficas

## 4.1.2.1 Sexo de la población

	% Hombres (n)	% Mujeres (n)	p-valor
iSGLT2	62,5 (65)	37,5 (39)	<b>0,0149</b>
arGLP1	45,7 (48)	54,3 (57)	

Tabla 26. Sexo de la población por grupo farmacológico

La proporción de mujeres en el grupo iSGLT2 es de 37,5% y en arGLP1 54,3%, mostrando diferencias entre grupos, con un p-valor 0,0149.

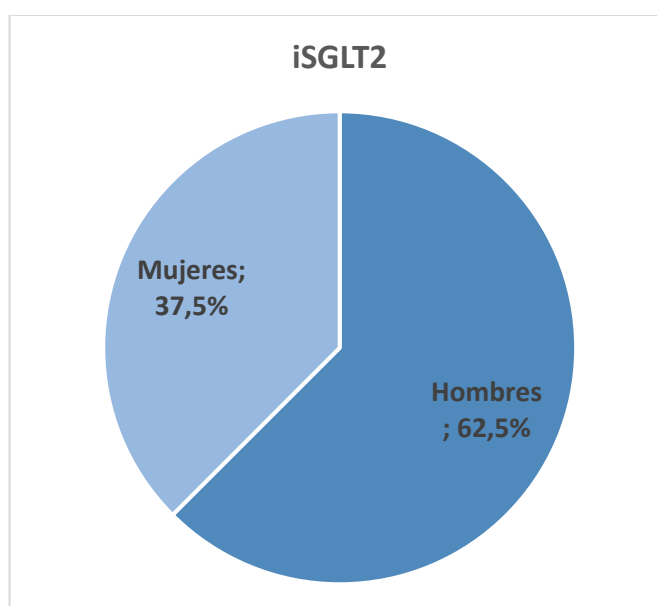


Ilustración 15. Distribución del sexo en el grupo iSGLT2

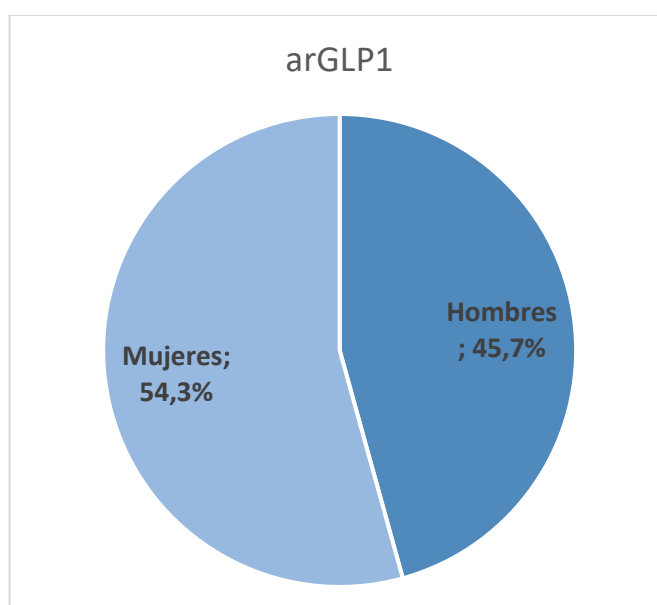


Ilustración 16. Distribución del sexo en el grupo arGLP1

4.1.2.2 Edad al inicio del estudio

	Edad al inicio del estudio (años)	p-valor
iSGLT2	61,8 ( $\pm$ 10,7)	0,6849
arGLP1	61,2 ( $\pm$ 10,2)	

Tabla 27. Edad al inicio del estudio por grupo farmacológico

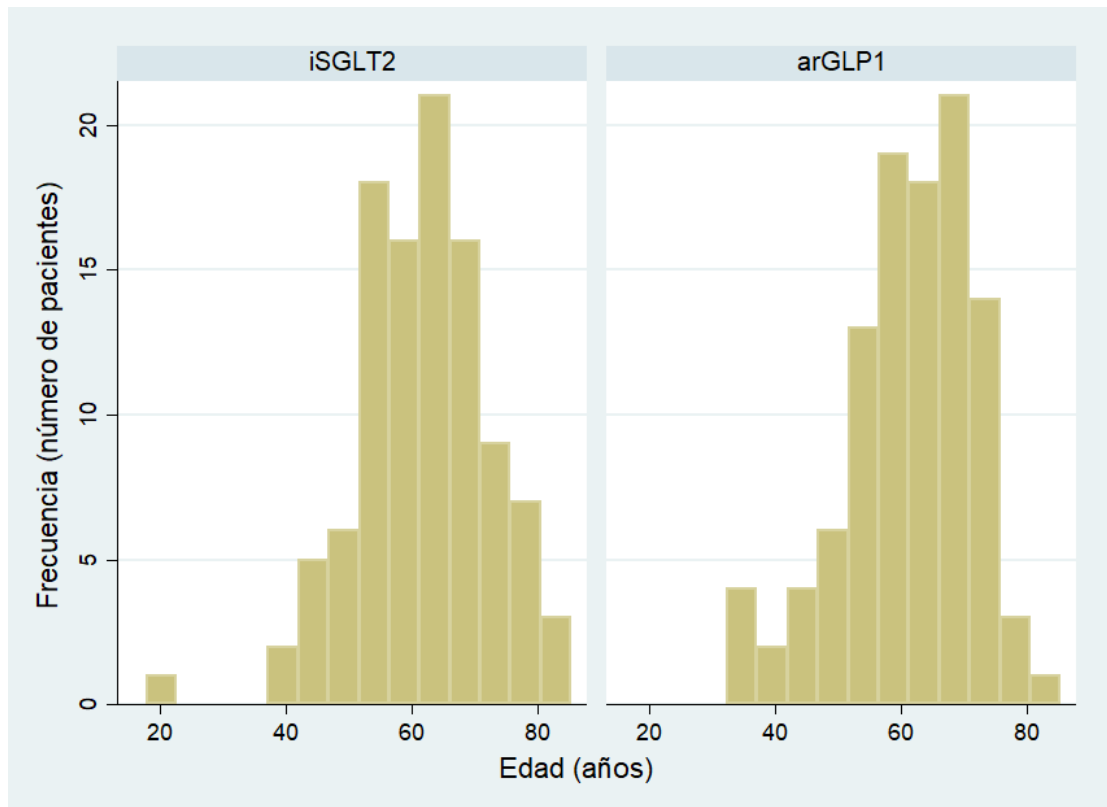


Ilustración 17. Histograma de edad por grupo farmacológico

La edad media se sitúa en 61,8 años (DE 10,7) en el grupo iSGLT2 y 61,2 años en el grupo arGLP1 (DE 10,7), sin diferencias significativas entre los grupos.

## 4.1.2.3 Tiempo de evolución de la diabetes

	Tiempo de evolución (años)	p-valor
iSGLT2	12,3 ( $\pm$ 9,2)	0,8442
arGLP1	12,6 ( $\pm$ 8,0)	

Tabla 28. Tiempo de evolución de la diabetes por grupo farmacológico

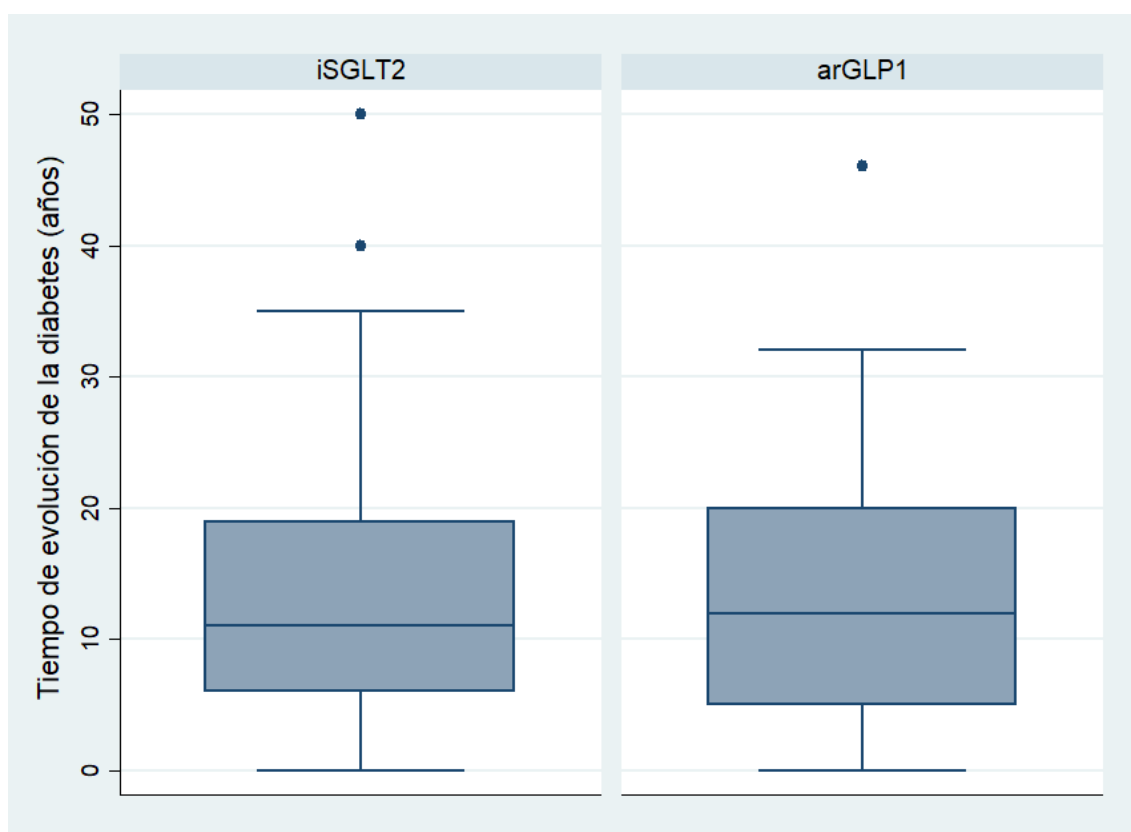


Ilustración 18. Diagrama de caja de tiempo de evolución de la diabetes por grupo farmacológico

El tiempo de evolución se sitúa en 12,3 años (DE 9,2) en el grupo iSGLT2 y 12,6 años en el grupo arGLP1 (DE 8,0), sin diferencias significativas entre los grupos.

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.1.2.4 Complicaciones macrovasculares previas

	iSGLT2 (%)	arGLP1 (%)	p-valor
Enfermedad cardiovascular	17,3	19,0	0,7499
Enfermedad cerebrovascular	10,6	7,6	0,4507
Arteriopatía periférica	1	2,9	0,3162

Tabla 29. Complicaciones macrovasculares por grupo farmacológico

En la Tabla 29 se exponen la frecuencia de las complicaciones macrovasculares al inicio del estudio.

4.1.2.5 Complicaciones microvasculares previas

	iSGLT2 (%)	arGLP1 (%)	p-valor
Retinopatía diabética	15,4	13,3	0,6650
Nefropatía diabética	8,6	9,5	0,8206
Neuropatía diabética	3,8	2,9	0,7176
Pie diabético	1,9	2,9	0,6369

Tabla 30. Complicaciones microvasculares por grupo terapéutico

En la Tabla 30 se exponen la frecuencia de las complicaciones microvasculares al inicio del estudio.

## 4.1.2.5 Fármacos previos al inicio de tratamiento

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Metformina (%)	85,4	82,4	0,5480
Sulfonilureas (%)	14,6	21,6	0,1922
Glinidas (%)	15,5	15,7	0,9760
Pioglitazona (%)	7,8	11,8	0,3348
iDPP4 (%)	67,0	41,2	<b>0,0002</b>
Insulina (%)	55,3	55,9	0,8413
Dosis insulina* (UI/kg)	0,64	0,76	0,1617

\*Media de dosis solo teniendo en cuenta los pacientes insulinizados

Tabla 31. Fármacos previos al inicio de tratamiento por grupo terapéutico

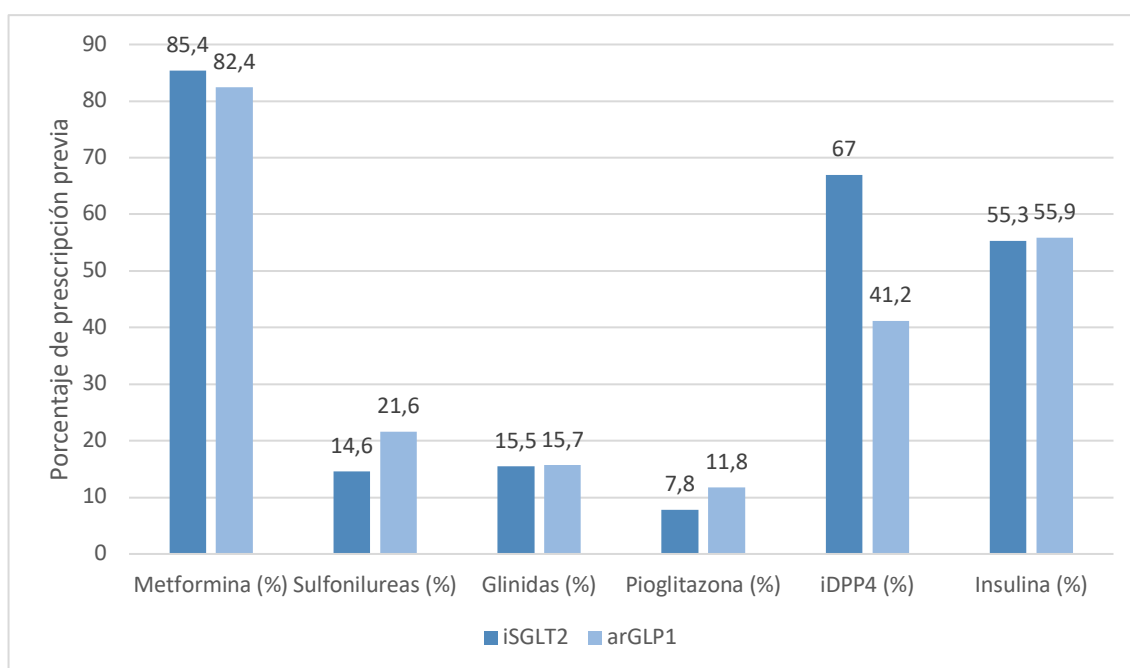


Ilustración 19. Fármacos previos al inicio de tratamiento por grupo terapéutico

El uso de fármacos previos al inicio de tratamiento se muestra en la Tabla 31 y la Ilustración 19. Se observaron diferencias en el uso previo de iDPP4, con 67,0% de uso previo en iSGLT2 y 41,2% en arGLP1 (p-valor 0,0002).

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.1.3 Variables antropométricas, clínicas y analíticas al inicio del estudio

4.1.3.1 Peso e índice de masa corporal

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Peso (kg)	87,0 (± 16,2)	97,2 (± 17,5)	<b>0,0000</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,9 (± 5,3)	38,0 (± 6,9)	<b>0,0000</b>

Tabla 32. Peso e índice de masa corporal por grupo terapéutico

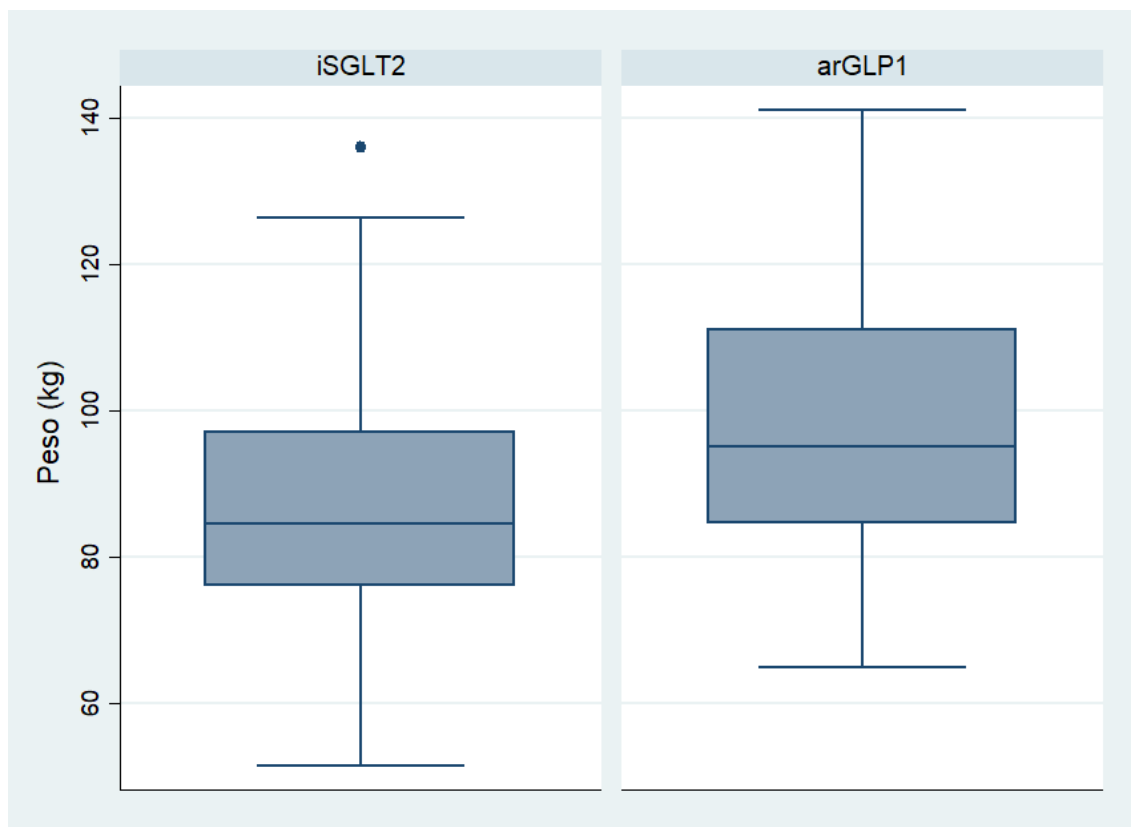


Ilustración 20. Diagrama de caja del peso al inicio del estudio por grupo terapéutico

La media del peso en el grupo iSGLT2 es 87,0 kg (DE 16,2) y 97,2 kg (DE 17,5) en el grupo arGLP1, con diferencia estadísticamente significativa (p-valor 0,0000). También se obtuvieron diferencias significativas en el IMC (p-valor 0,0000), con valor medio en iSGLT2 de 31,9 kg/m<sup>2</sup> (DE 5,3) y arGLP1 de 38,0 kg/m<sup>2</sup> (DE 6,9).



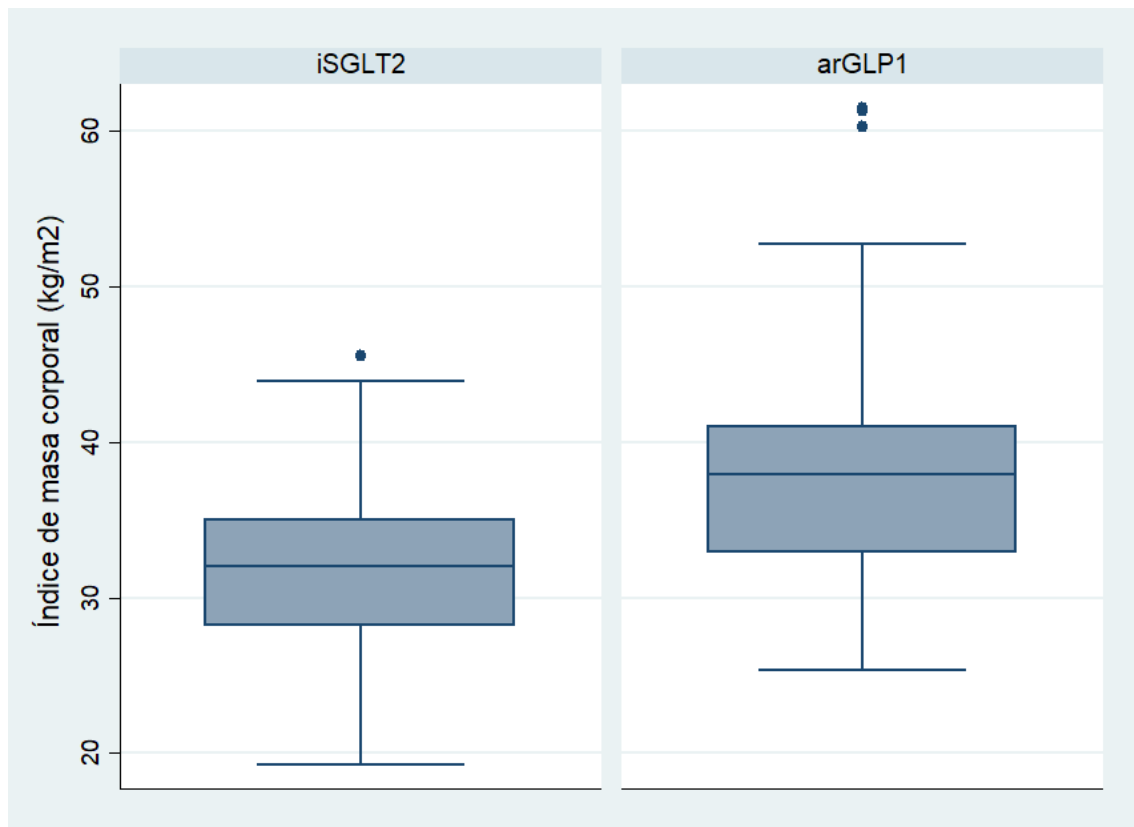


Ilustración 21. Diagrama de caja del índice de masa corporal al inicio del estudio por grupo terapéutico

4.1.3.2 Presión arterial y frecuencia cardiaca

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Frecuencia cardiaca (latidos/min)	78,9 ( $\pm$ 12,6)	80,4 ( $\pm$ 11,7)	0,5408
Presión arterial sistólica (mmHg)	134,0 ( $\pm$ 15,4)	138,2 ( $\pm$ 17,9)	0,1513
Presión arterial diastólica (mmHg)	77,0 ( $\pm$ 9,4)	79,4 ( $\pm$ 10,1)	0,1670

Tabla 33. Presión arterial y frecuencia cardiaca por grupo terapéutico

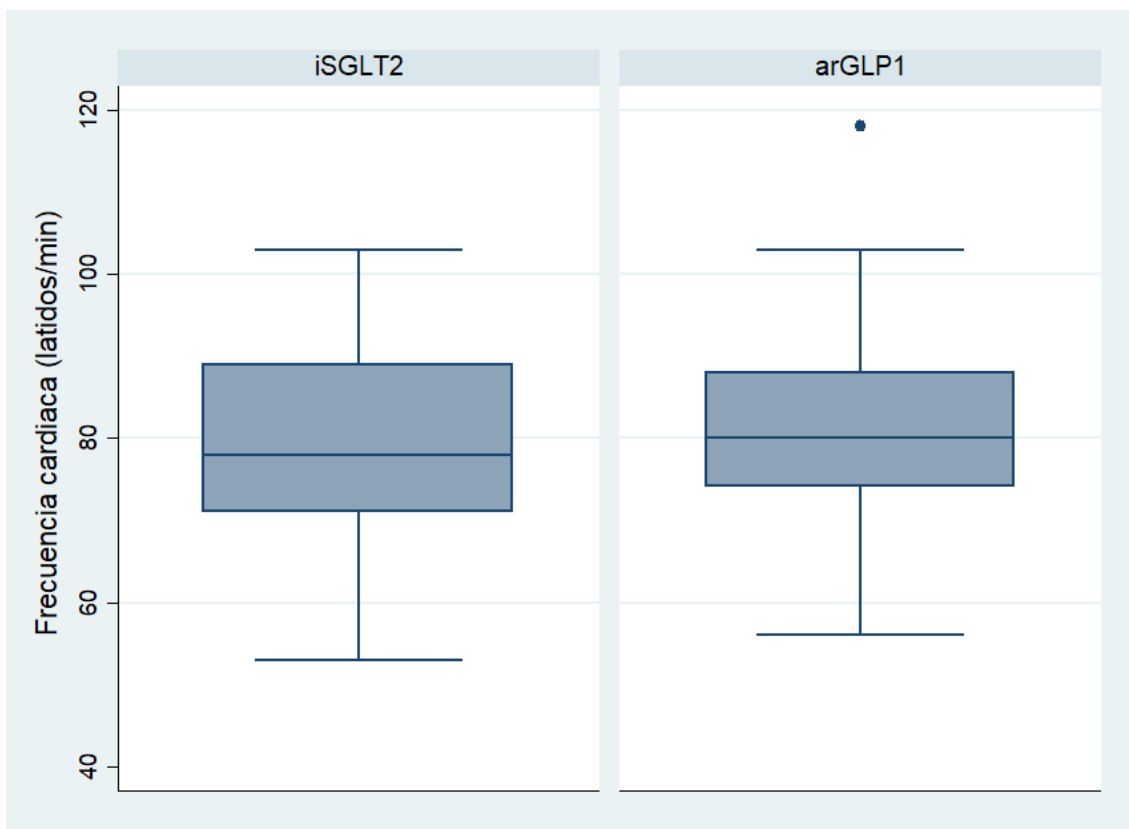
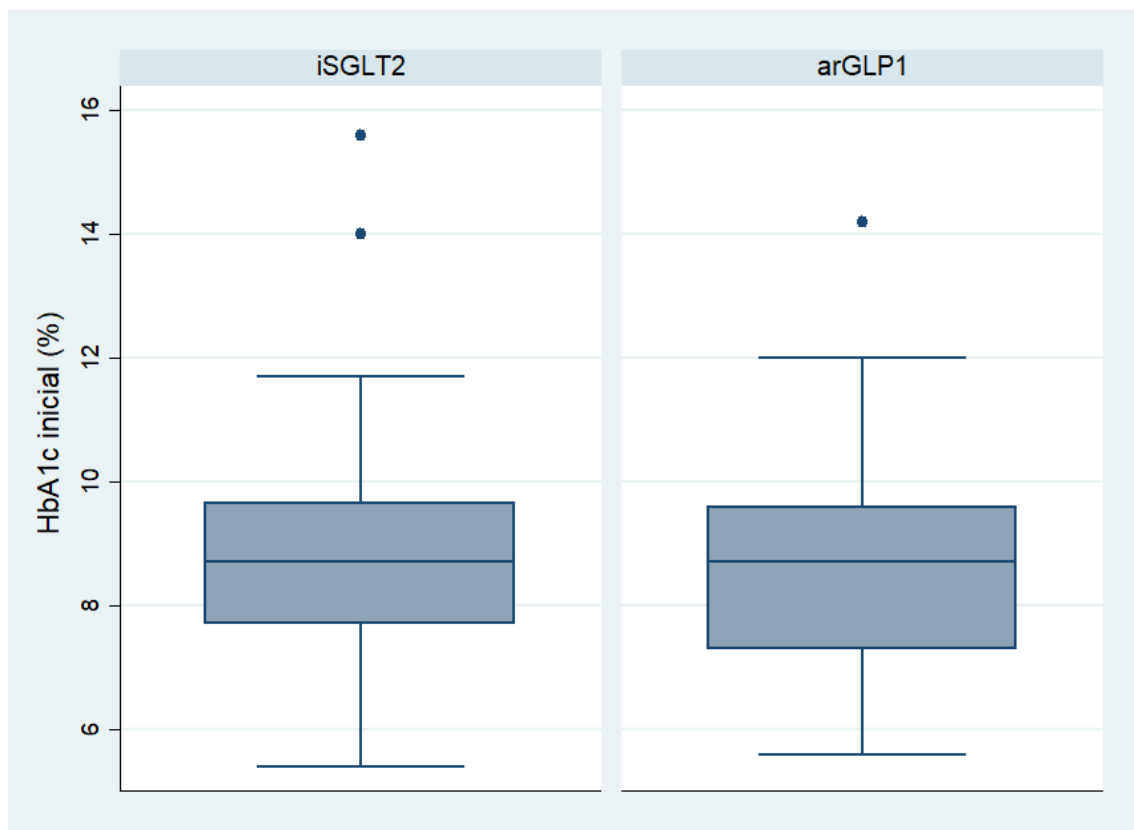


Ilustración 22. Diagrama de caja de la frecuencia cardiaca al inicio del estudio por grupo terapéutico

La frecuencia cardiaca en el grupo iSGLT2 previo al inicio de tratamiento fue 78,9 latidos/min (DE 12,6), en comparación con arGLP1 de 80,4 latidos/min (DE 11,7), sin diferencias entre grupos. Los valores de PA se muestran en la Tabla 33.

4.1.3.3 HbA<sub>1c</sub>

	HbA <sub>1c</sub> inicial (%)	p-valor
iSGLT2	8,85 (± 1,59)	0,2166
arGLP1	8,56 (± 1,69)	

Tabla 34. HbA<sub>1c</sub> al inicio del estudio por grupo terapéuticoIlustración 23. Diagrama de caja de la HbA<sub>1c</sub> al inicio del estudio por grupo terapéutico

La HbA<sub>1c</sub> inicial en el grupo iSGLT2 fue 8,85% (DE 1,59) y en arGLP1 8,56% (DE 1,69), sin diferencias entre grupos.

4.1.3.4 Función hepática

	<b>iSGLT2</b>	<b>arGLP1</b>	<b>p-valor</b>
GOT (mg/dl)	25,4 (± 13,9)	28,4 (± 25,9)	0,3893
GPT (mg/dl)	31,2 (± 22,0)	35,6 (± 29,1)	0,2523
GGT (mg/dl)	39,9 (± 34,2)	52,2 (± 57,6)	0,1411

Tabla 35. Perfil hepático al inicio del estudio por grupo terapéutico

En el perfil hepático previo al inicio de tratamiento no hubo diferencias entre grupos. Los valores de GOT, GPT y GGT se muestran en Tabla 35.

## 4.1.3.5 Función renal

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Filtrado glomerular estimado* (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	90,9 (± 27,7)	96,2 (± 28,4)	0,1809
Cociente albúmina-creatinina	40,3 (± 51,5)	28,7 (± 41,7)	0,5246

\*Según la fórmula CKD-EPI

Tabla 36. Función renal al inicio del estudio por grupo terapéutico

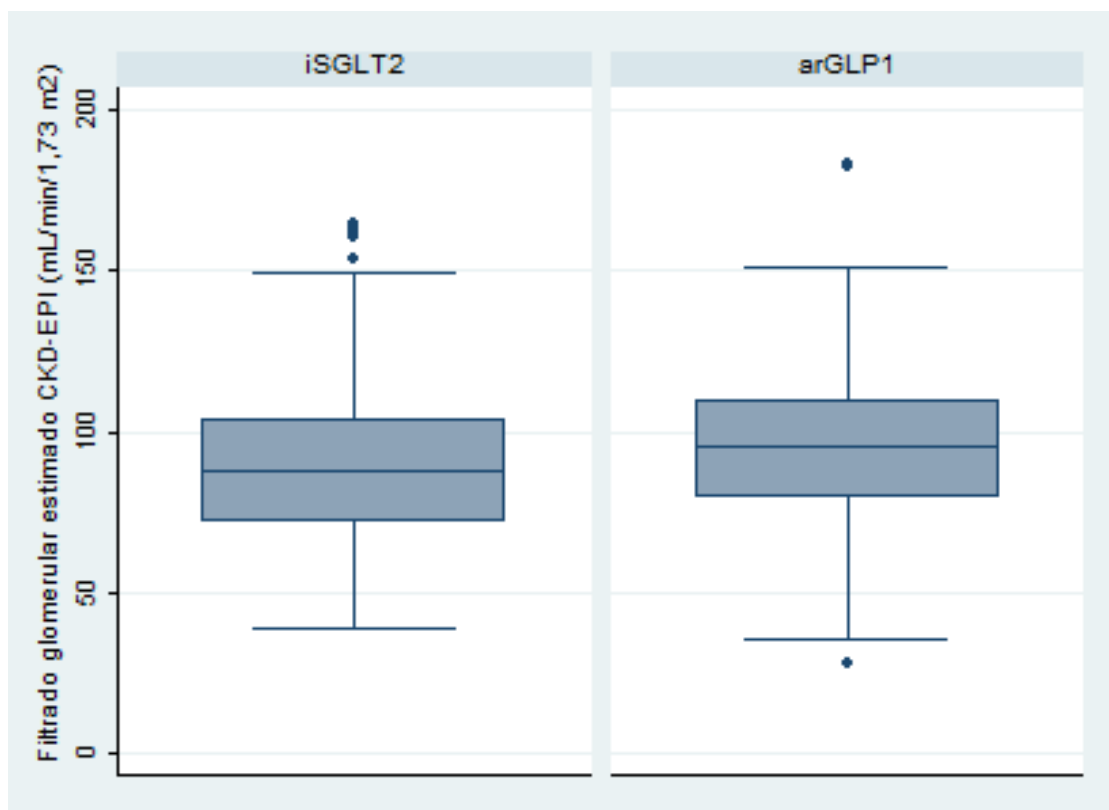


Ilustración 24. Diagrama de caja del filtrado glomerular al inicio del estudio por grupo terapéutico

El filtrado glomerular estimado fue en iSGLT2 90,9 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (DE 27,7) y en arGLP1 96,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (DE 28,4), sin diferencias entre grupos. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a cociente albúmina creatinina en orina.

4.1.3.6 Perfil lipídico

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Colesterol total (mg/dl)	177,0 (± 51,6)	170,9 (± 44,8)	0,3773
Triglicéridos (mg/dl)	247,0 (± 421,8)	236,1 (± 440,7)	0,8590
Colesterol HDL (mg/dl)	44,8 (± 12,7)	44,3 (± 14,8)	0,8032
Colesterol LDL (mg/dl)	94,2 (± 38,1)	90,1 (± 34,8)	0,4350

Tabla 37. Perfil lipídico al inicio del estudio por grupo terapéutico

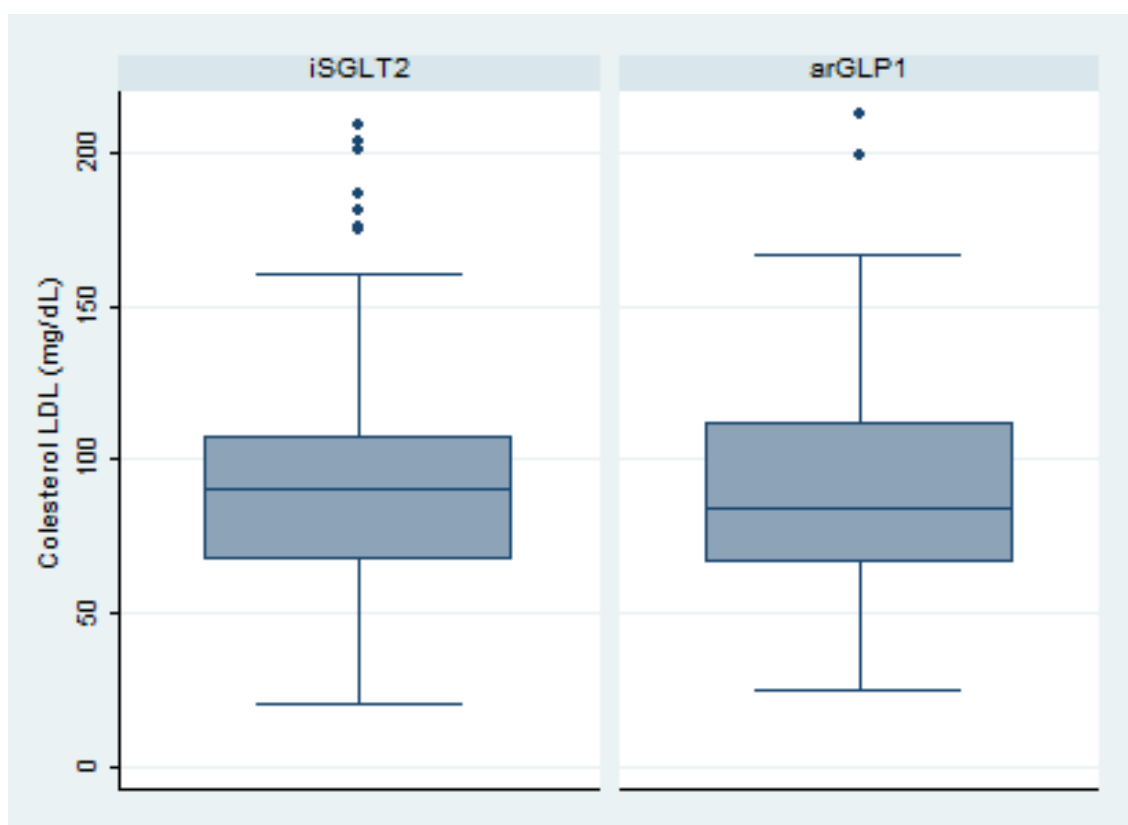


Ilustración 25. Diagrama de caja del colesterol LDL al inicio del estudio por grupo terapéutico

En cuanto al perfil lipídico no se encontraron diferencias al inicio del estudio como se muestra en la Tabla 37. En la Ilustración 25 se presenta el colesterol LDL en ambos grupos.

## 4.1.4 Descripción de fármacos de la intervención

## 4.1.4.1 Fármacos en el grupo iSGLT2

	%	%
Dapagliflozina 10 mg	38,8	38,8
Empagliflozina 10 mg	36,9	41,8
Empagliflozina 25 mg	4,9	
Canagliflozina 100 mg	18,4	19,4
Canagliflozina 300 mg	1	

Tabla 38. Frecuencia de fármacos en el grupo iSGLT2

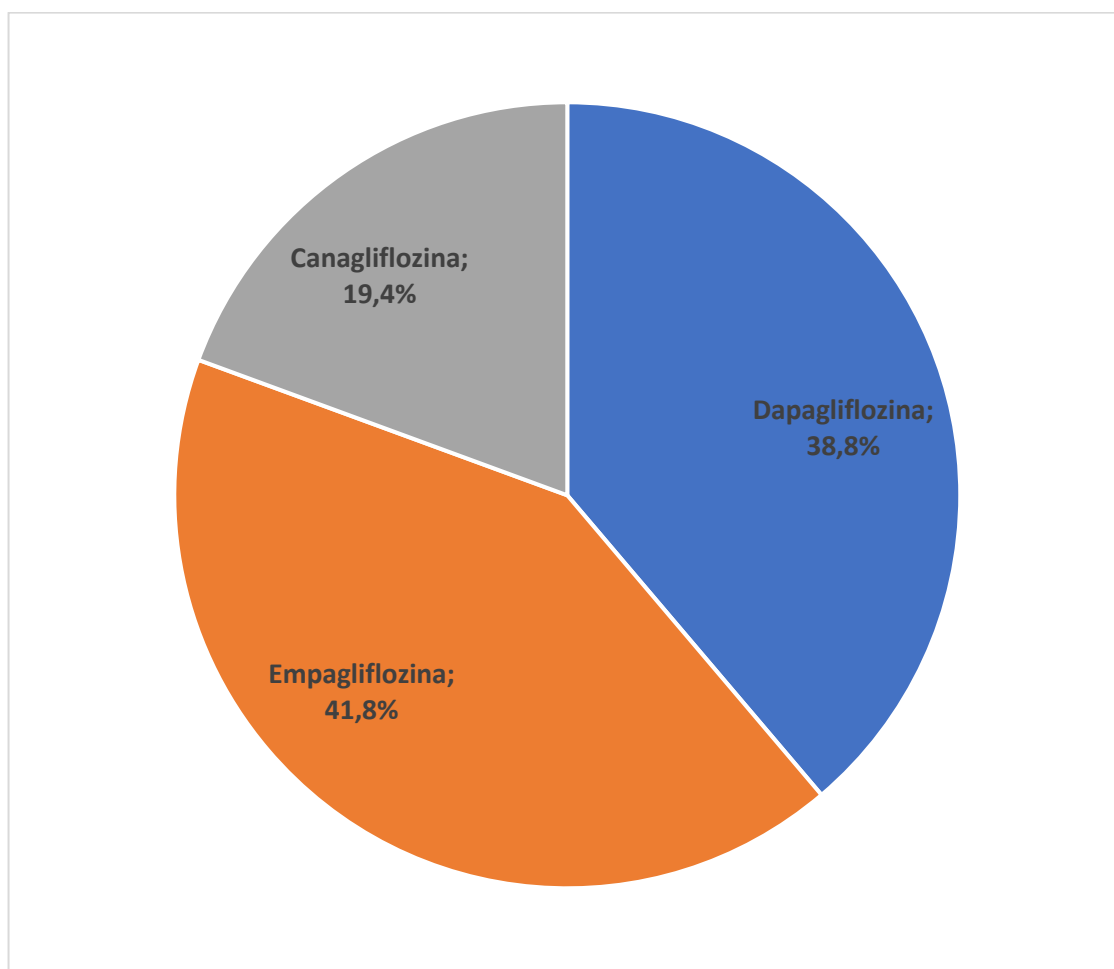


Ilustración 26. Frecuencia de fármacos en el grupo iSGLT2

En el grupo iSGLT2, la distribución de los fármacos fue empagliflozina 41,8%, dapagliflozina 38,8% y canagliflozina 19,4%.

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.1.4.2 Fármacos en el grupo arGLP1

	%	%
Exenatida*	6,7	6,7
Lixisenatida*	3,9	3,9
Liraglutida 1,2 mg/día	11,4	59,0
Liraglutida 1,8 mg/día	47,6	
Albiglutida	5,7	5,7
Exenatida lar*	11,4	11,4
Dulaglutida*	13,3	13,3

\*Salvo en liraglutida, en el resto de los fármacos no se tuvo en cuenta la dosis

Tabla 39. Frecuencia de fármacos en el grupo arGLP1

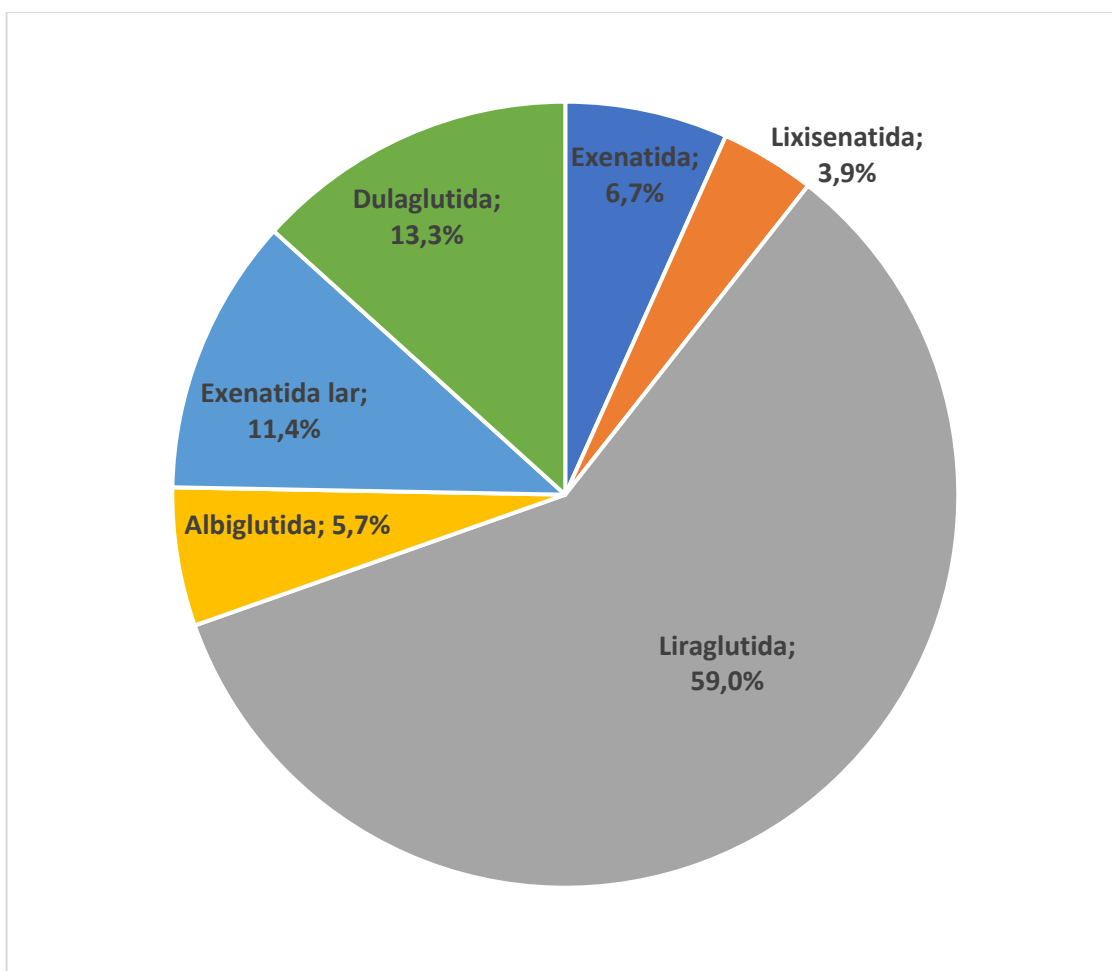


Ilustración 27. Frecuencia de fármacos en el grupo arGLP1

En el grupo arGLP1, la distribución de los fármacos fue liraglutida 59%, dulaglutida 13,3%, exenatida lar 11,4%, exenatida 6,7%, albiglutida 5,7%, lixisenatida 3,9%.



## 4.1.4.3 Fármacos concomitantes tras inicio de tratamiento

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Metformina (%)	88,5	87,6	0,8511
Sulfonilureas (%)	15,4	18,1	0,5998
Glinidas (%)	7,7	12,4	0,2596
Pioglitazona (%)	9,7	8,6	0,7759
iDPP4 (%)	51,0	-	-
Insulina (%)	57,7	56,2	0,8265
Dosis insulina* (UI/kg)	0,61	0,63	0,7646

\*Media de dosis solo teniendo en cuenta los pacientes insulinizados

Tabla 40. Fármacos concomitantes tras inicio de tratamiento por grupo terapéutico

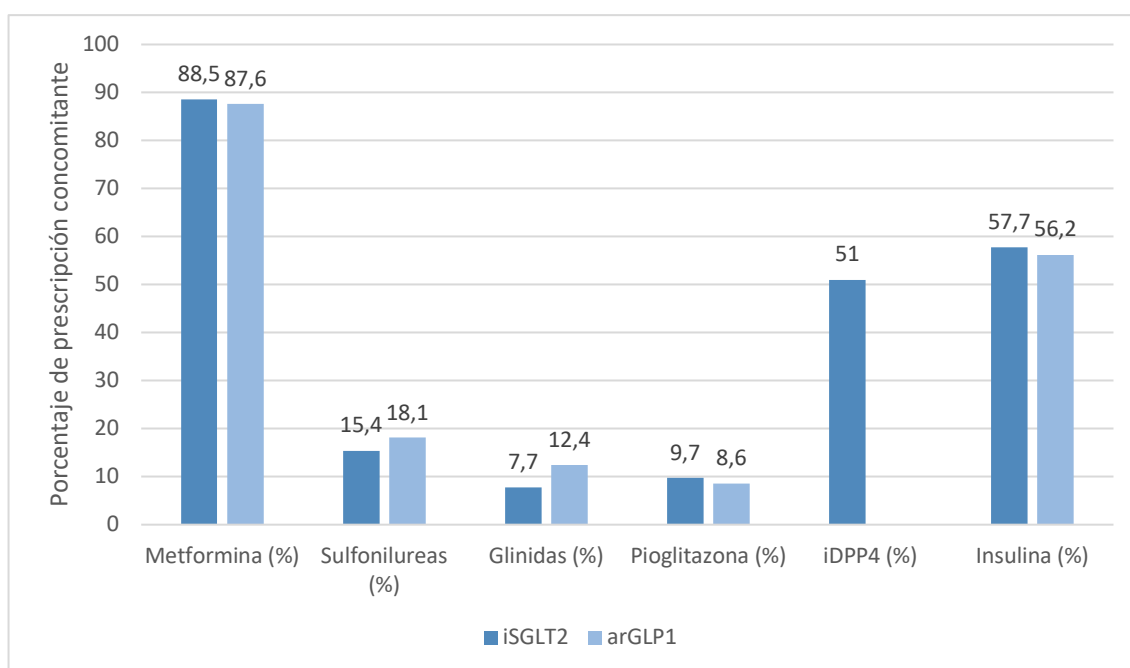


Ilustración 28. Fármacos concomitantes tras inicio de tratamiento por grupo terapéutico

En ambos grupos existe un porcentaje similar de uso de fármacos tras inicio de tratamiento, como se muestra en la Tabla 40 y la Ilustración 28. Los iDPP4 estaban prescritos en el 51% de los pacientes con iSGLT2, mientras que están contraindicados en los pacientes con arGLP1.

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.1.5 Resumen características basales de la población

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Sexo (% de hombres)	62,5	45,7	<b>0,0149</b>
Edad (años)	61,8 (± 10,7)	61,3 (± 10,2)	0,6849
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	12,3 (± 9,2)	12,6 (± 8,0)	0,8442
Peso (kg)	87,0 (± 16,2)	97,2 (± 17,5)	<b>0,0000</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,9 (± 5,3)	38,0 (± 6,9)	<b>0,0000</b>
Frecuencia cardiaca (latidos/min)	78,9 (± 12,6)	80,4 (± 11,7)	0,5408
Presión arterial sistólica (mmHg)	134,0 (± 15,4)	138,2 (± 17,9)	0,1513
Presión arterial diastólica (mmHg)	77,0 (± 9,4)	79,4 (± 10,1)	0,1670
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,85 (± 1,59)	8,56 (± 1,69)	0,2166
GOT (mg/dl)	25,4 (± 13,9)	28,4 (± 25,9)	0,3893
GPT (mg/dl)	31,2 (± 22,0)	35,6 (± 29,1)	0,2523
GGT (mg/dl)	39,9 (± 34,2)	52,2 (± 57,6)	0,1411
Filtrado glomerular estimado (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	90,9 (± 27,7)	96,2 (± 28,4)	0,1809
Cociente albúmina-creatinina	40,3 (± 51,5)	28,7 (± 41,7)	0,5246
Colesterol total (mg/dl)	177,0 (± 51,6)	170,9 (± 44,8)	0,3773
Triglicéridos (mg/dl)	247,0 (± 421,8)	236,1 (± 440,7)	0,8590
Colesterol HDL (mg/dl)	44,8 (± 12,7)	44,3 (± 14,8)	0,8032
Colesterol LDL (mg/dl)	94,2 (± 38,1)	90,1 (± 34,8)	0,4350
<b>Fármacos previos al inicio de tratamiento</b>			
Metformina (%)	85,4	82,4	0,5480
Sulfonilureas (%)	14,6	21,6	0,1922
Glinidas (%)	15,5	15,7	0,9760
Pioglitazona (%)	7,8	11,8	0,3348
iDPP4 (%)	67,0	41,2	<b>0,0002</b>
Insulina (%)	55,3	55,9	0,8413
Dosis insulina* (UI/kg)	0,64	0,76	0,1617
*Media de dosis solo teniendo en cuenta los pacientes insulinizados			

Tabla 41. Resumen características basales de la población. Fármacos previos al inicio de tratamiento

En la Tabla 41 se muestra el resumen de las características de los grupos a estudio al inicio de tratamiento.

Los grupos difieren en el sexo, con mayor prevalencia de mujeres en arGLP1, menor peso e índice de masa corporal en iSGLT2, y menor prescripción previa de iDPP4 en arGLP1. No se encontraron otras diferencias en las variables analizadas.

## 4.2 Análisis principal

### 4.2.1 Objetivo principal de coste

#### 4.2.1.1 Coste farmacológico anual por objetivo combinado

El objetivo principal del estudio consistió en comparar el coste farmacológico total para la diabetes en un año por cada paciente que llega al objetivo combinado de tratamiento, siendo este la mejora de HbA<sub>1c</sub> (disminución de 1% y/u objetivo menor a 7%) y peso (disminución de al menos un 3% del mismo) al año tras inicio de tratamiento.

En la Tabla 42 y en la Ilustración 29 se presentan los resultados del objetivo principal del estudio. En el grupo arGLP1 se obtuvo un coste farmacológico anual de 7089,3€ (DE 2493,8), mientras que en el grupo iSGLT2 un coste de 2192,6€ (DE 1614,2), con diferencias estadísticamente significativas.

	Coste farmacológico/año (€)	p-valor
iSGLT2	2192,6 (± 1614,2)	<b>0,0000</b>
arGLP1	7089,3 (± 2493,8)	

Tabla 42. Objetivo principal del estudio: coste farmacológico anual por objetivo combinado

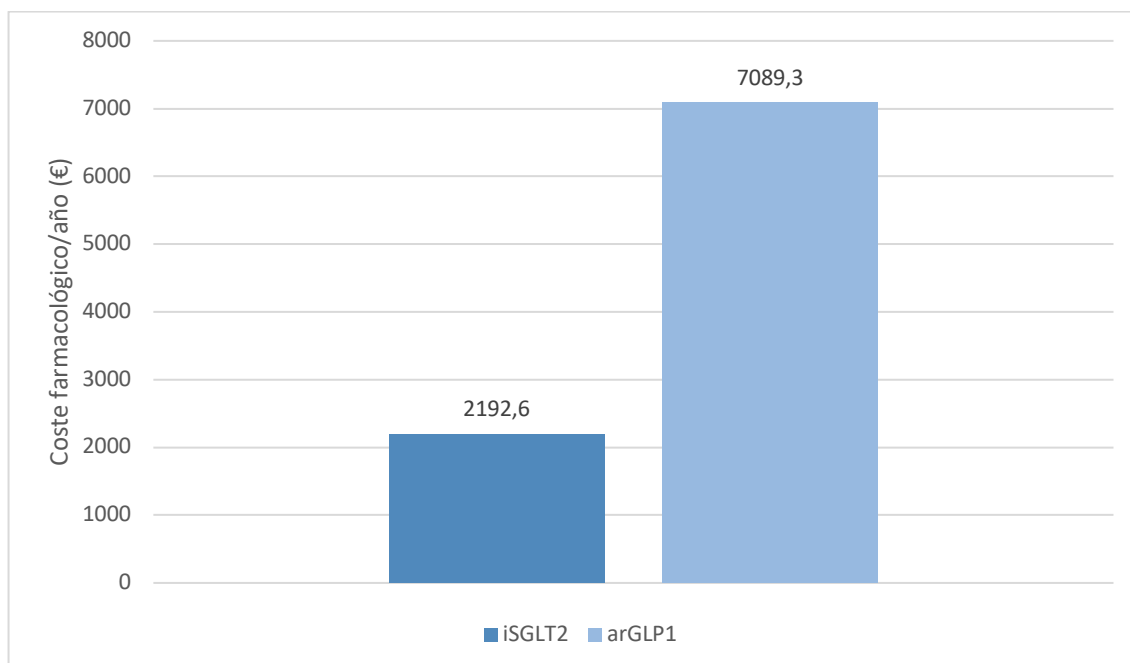


Ilustración 29. Objetivo principal del estudio: coste farmacológico anual por objetivo combinado

#### 4.2.2 Resultados de efectividad tras 6 meses de tratamiento

##### 4.2.2.1 HbA<sub>1c</sub>

	<b>Evolución HbA<sub>1c</sub> a los 6 meses (%)</b>	<b>p-valor</b>
iSGLT2	- 1,25 (± 1,68)	0,7858
arGLP1	- 1,31 (± 1,71)	

Tabla 43. HbA<sub>1c</sub> a los 6 meses tras inicio de tratamiento

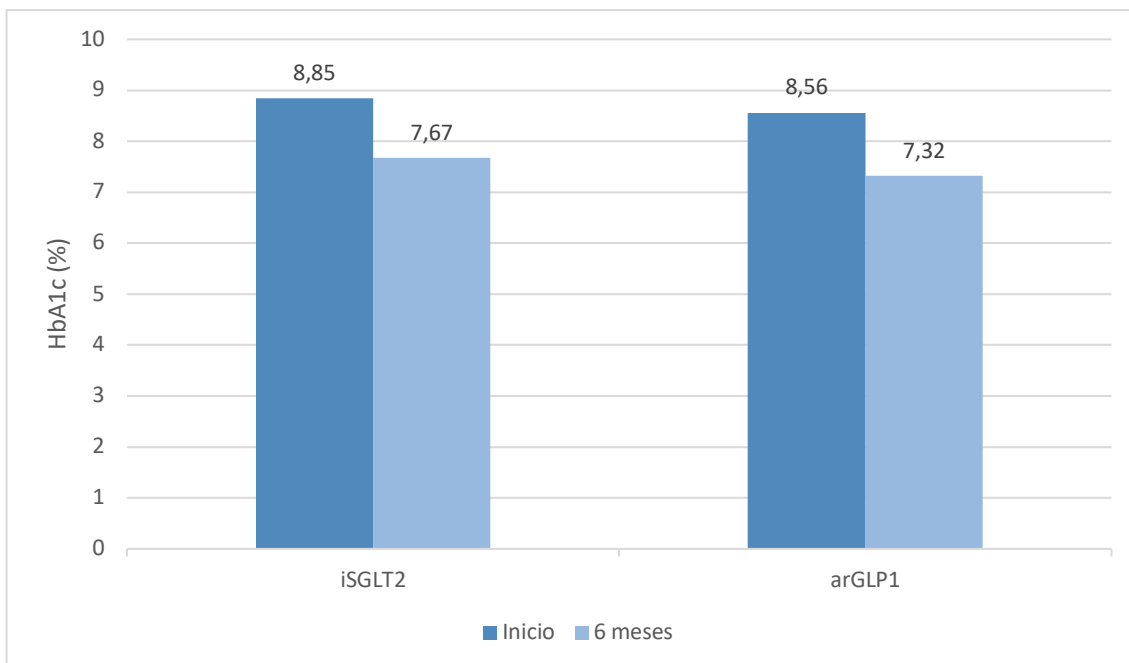


Ilustración 30. HbA<sub>1c</sub> a los 6 meses tras inicio de tratamiento

En la Tabla 43 y la Ilustración 30 se presentan la evolución de la HbA<sub>1c</sub> a los 6 meses de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas entre grupos.

## 4.2.2.2 Peso e índice de masa corporal

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Reducción de peso a los 6 meses (kg)	- 2,6 (± 4,0)	- 3,4 (± 4,9)	0,2180
% reducción de peso a los 6 meses	- 3,0 (± 4,6)	- 3,4 (± 4,8)	0,5387
Evolución IMC a los 6 meses (kg/m <sup>2</sup> )	- 0,9 (± 1,5)	- 1,5 (± 2,0)	<b>0,0289</b>

Tabla 44. Peso e IMC a los 6 meses tras inicio de tratamiento

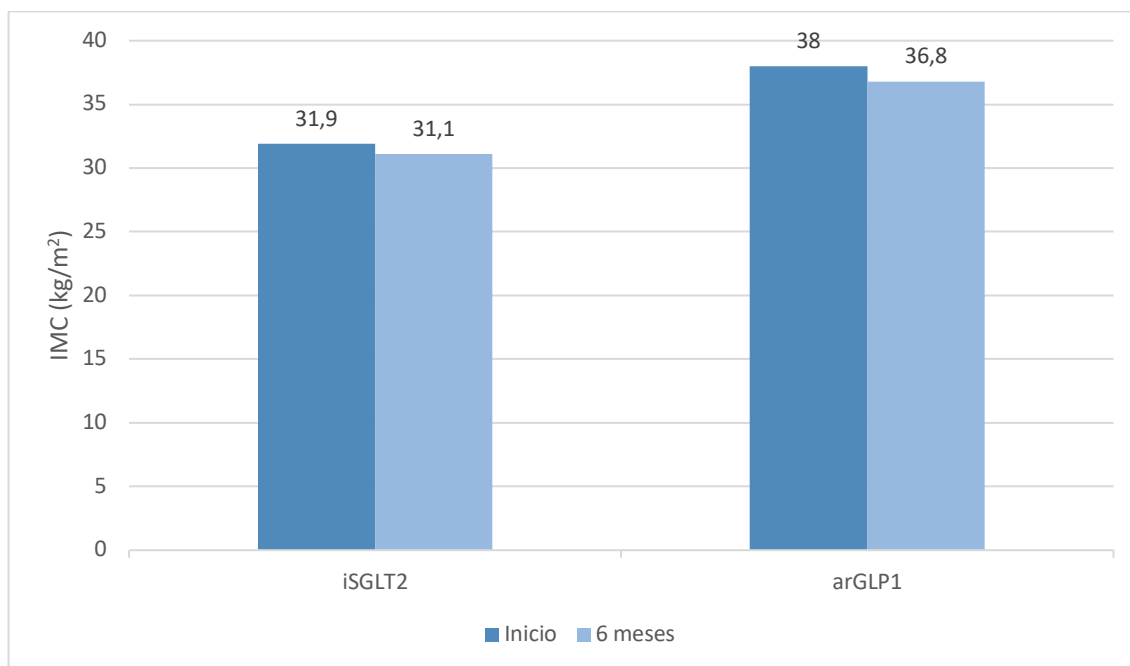


Ilustración 31. Peso e IMC a los 6 meses tras inicio de tratamiento

La media reducción del peso en el grupo iSGLT2 fue de 2,6 kg (DE 4,0) y -3,4 kg (DE 4,9) en el grupo arGLP1, sin diferencia estadísticamente significativa. Se obtuvieron diferencias significativas en el IMC (p-valor 0,0289), con reducción media en iSGLT2 de 0,9 kg/m<sup>2</sup> (DE 1,5) y arGLP1 de 1,5 kg/m<sup>2</sup> (DE 2,0).

En la Tabla 44 y en la Ilustración 31 se presenta la evolución del peso a los 6 meses de tratamiento.

## 4.2.2.3 Presión arterial y frecuencia cardiaca

	iSGLT2%	arGLP1	p-valor
Evolución frecuencia cardiaca (latidos/min)	- 4,1 (± 11,7)	0,9 (± 10,7)	0,0776
Evolución Presión arterial sistólica (mmHg)	- 1,7 (± 16,2)	- 4,8 (± 18,0)	0,3751
Evolución Presión arterial diastólica (mmHg)	- 2,0 (± 9,3)	- 3,7 (± 8,0)	0,3477

Tabla 45. Presión arterial y frecuencia cardiaca a los 6 meses tras inicio de tratamiento

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

En la Tabla 45 se presenta la evolución de la presión arterial y la frecuencia cardiaca a los 6 meses de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas.

#### 4.2.2.4 Función hepática

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Evolución GOT a los 6 meses (mg/dl)	- 3,6 (± 12,3)	- 5,3 (± 27,2)	0,6852
Evolución GPT a los 6 meses (mg/dl)	- 5,8 (± 15,8)	- 8,0 (± 22,5)	0,4868
Evolución GGT a los 6 meses (mg/dl)	- 8,9 (± 29,1)	- 14,6 (± 41,6)	0,4288

Tabla 46. Función hepática a los 6 meses tras inicio de tratamiento

En la Tabla 46 se presenta la evolución de las transaminasas a los 6 meses de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas.

#### 4.2.2.5 Función renal

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Evolución Filtrado glomerular estimado* (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,3 (± 13,2)	- 0,9 (± 16,5)	0,6089
Evolución Cociente albúmina-creatinina	16,7 (± 94,3)	- 4,4 (± 45,2)	0,1228

\*Según la fórmula CKD-EPI

Tabla 47. Función renal a los 6 meses tras inicio de tratamiento

En la Tabla 47 se presenta la evolución de la función renal a los 6 meses de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas.

#### 4.2.2.6 Perfil lipídico

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Evolución Colesterol total (mg/dl)	- 5,5 (± 55,4)	- 9,1 (± 41,7)	0,6262
Evolución Triglicéridos (mg/dl)	- 73,3 (± 441,9)	- 67,0 (± 380,3)	0,9191
Evolución Colesterol HDL (mg/dl)	0,4 (± 10,6)	- 0,8 (± 13,8)	0,4882
Evolución Colesterol LDL (mg/dl)	- 0,7 (± 42,9)	- 3,1 (± 30,9)	0,5061

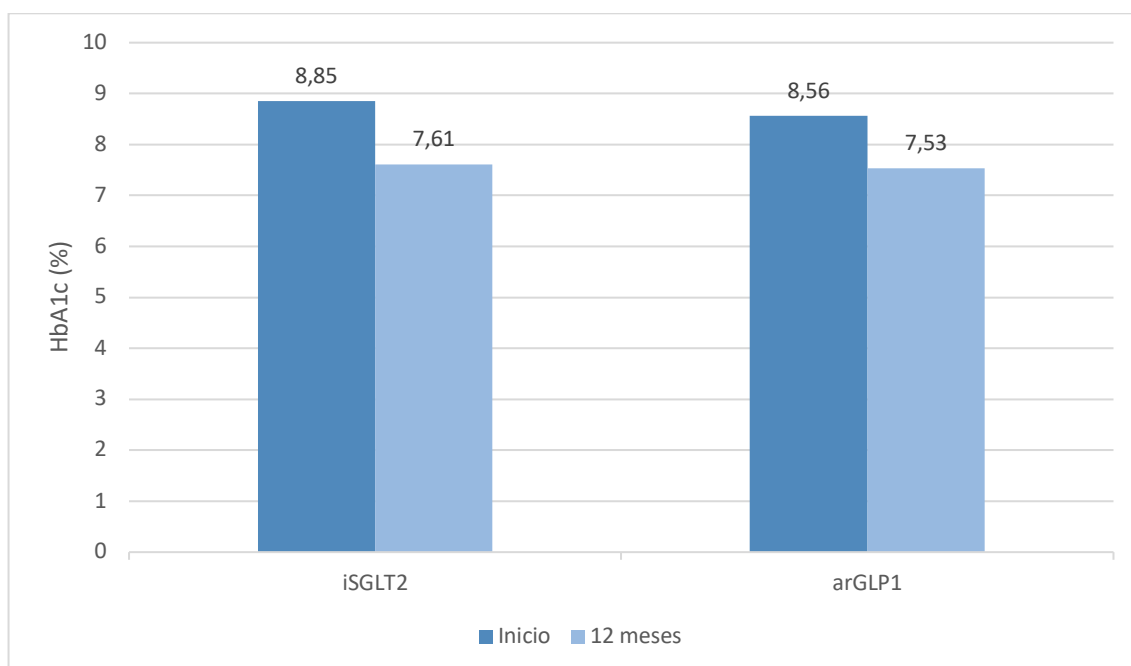
Tabla 48. Perfil lipídico a los 6 meses tras inicio de tratamiento

En la Tabla 48 se presenta la evolución de la función renal a los 6 meses de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas.

## 4.2.3 Resultados de efectividad tras 12 meses de tratamiento

4.2.3.1 HbA<sub>1c</sub>

	<b>Evolución HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses (%)</b>	<b>p-valor</b>
iSGLT2	- 1,24 (± 1,52)	0,3548
arGLP1	- 1,04 (± 1,63)	

Tabla 49. HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses tras inicio de tratamientoIlustración 32. HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses tras inicio de tratamiento

En la Tabla 49 y la Ilustración 32 se presentan la evolución de la HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas entre grupos.

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.2.3.2 Peso e índice de masa corporal

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Reducción de peso a los 6 meses (kg)	- 2,9 (± 3,8)	- 4,1 (± 6,3)	0,1028
% reducción de peso a los 12 meses (kg)	- 3,3 (± 4,3)	- 4,0 (± 6,3)	0,1791
Evolución IMC a los 12 meses (kg/m <sup>2</sup> )	- 1,0 (± 1,4)	- 1,7 (± 2,6)	<b>0,0280</b>

Tabla 50. Peso e IMC a los 12 meses tras inicio de tratamiento

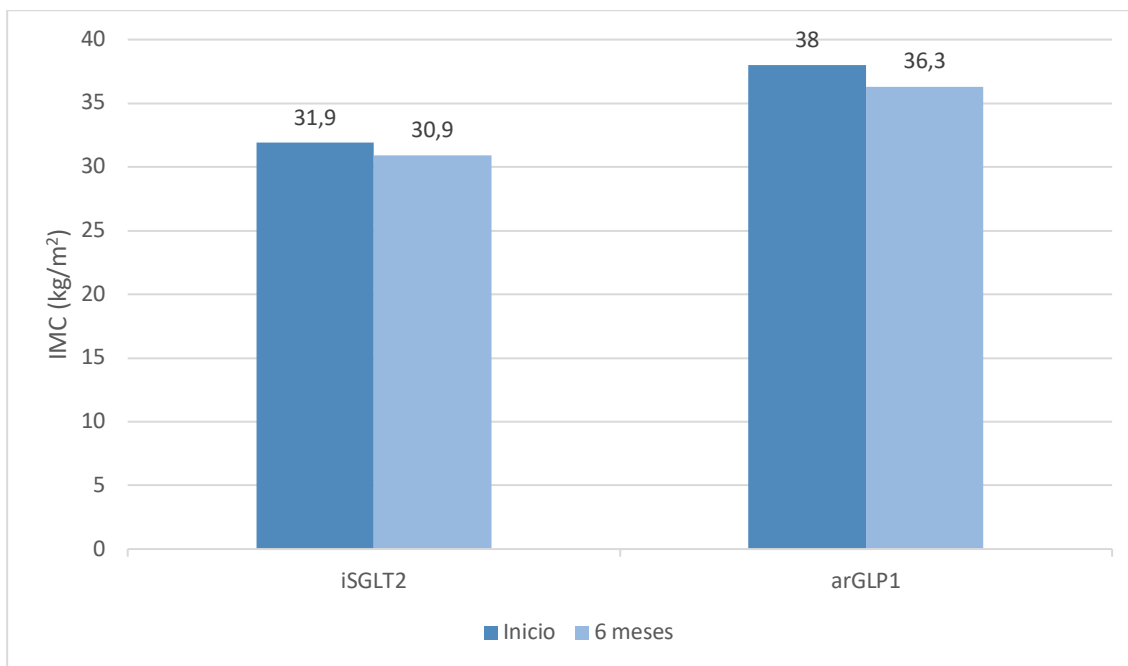


Ilustración 33. IMC a los 12 meses tras inicio de tratamiento

La media reducción del peso en el grupo iSGLT2 fue de 2,9 kg (DE 3,8) y -4,1 kg (DE 6,3) en el grupo arGLP1, sin diferencia estadísticamente significativa. Se obtuvieron diferencias significativas en el IMC (p-valor 0,0280), con reducción media en iSGLT2 de 1,0 kg/m<sup>2</sup> (DE 1,4) y arGLP1 de 1,7 kg/m<sup>2</sup> (DE 2,6).

En la Tabla 44 y en la Ilustración 31 se presenta la evolución del peso a los 12 meses de tratamiento.



## 4.2.3.3 Presión arterial y frecuencia cardiaca

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Evolución frecuencia cardiaca (latidos/min)	- 1,8 (± 10,8)	-1,6 (± 12,5)	0,9635
Evolución Presión arterial sistólica (mmHg)	- 0,2 (± 18,1)	- 3,2 (± 17,8)	0,4216
Evolución Presión arterial diastólica (mmHg)	- 3,0 (± 9,9)	- 2,1 (± 8,5)	0,6313

Tabla 51. Presión arterial y frecuencia cardiaca a los 12 meses tras inicio de tratamiento

En la Tabla 51 se presenta la evolución de la presión arterial y la frecuencia cardiaca a los 12 meses de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas.

## 4.2.3.4 Función hepática

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Evolución GOT a los 12 meses (mg/dl)	- 4,2 (± 13,2)	- 3,8 (± 30,5)	0,9366
Evolución GPT a los 12 meses (mg/dl)	- 7,4 (± 16,7)	- 8,2 (± 25,6)	0,8205
Evolución GGT a los 12 meses (mg/dl)	- 10,6 (± 34,3)	- 6,4 (± 46,4)	0,6172

Tabla 52. Función hepática a los 12 meses tras inicio de tratamiento

En la Tabla 52 se presenta la evolución de las transaminasas a los 12 meses de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas.

## 4.2.3.5 Función renal

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Evolución Filtrado glomerular estimado* (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,3 (± 14,2)	- 0,6 (± 18,0)	0,7001
Evolución Cociente Creatinina-albuminuria	23,4 (± 194,0)	- 3,0 (± 42,6)	0,3142
*Según la fórmula CKD-EPI			

Tabla 53. Función renal a los 12 meses tras inicio de tratamiento

En la Tabla 53 se presenta la evolución de la función renal a los 12 meses de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas.

## 4.2.3.6 Perfil lipídico

	iSGLT2	arGLP1	p-valor
Evolución Colesterol total (mg/dl)	- 9,8 (± 48,8)	- 6,1 (± 34,9)	0,5505
Evolución Triglicéridos (mg/dl)	- 60,9 (± 391,7)	- 60,1 (± 382,7)	0,9898
Evolución Colesterol HDL (mg/dl)	-0,3 (± 9,5)	0,0 (± 13,3)	0,8571
Evolución Colesterol LDL (mg/dl)	- 3,3 (± 39,9)	- 0,9 (± 31,5)	0,6515

Tabla 54. Perfil lipídico a los 12 meses tras inicio de tratamiento

En la Tabla 54 se presenta la evolución del perfil lipídico a los 6 meses de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas.

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.2.4 Objetivo combinado HbA<sub>1c</sub> y peso a los 12 meses

4.2.4.1 Objetivo HbA<sub>1c</sub>

	Objetivo HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses (%)	p-valor
iSGLT2	35,6	0,3502
arGLP1	41,9	

Tabla 55. Objetivo de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses

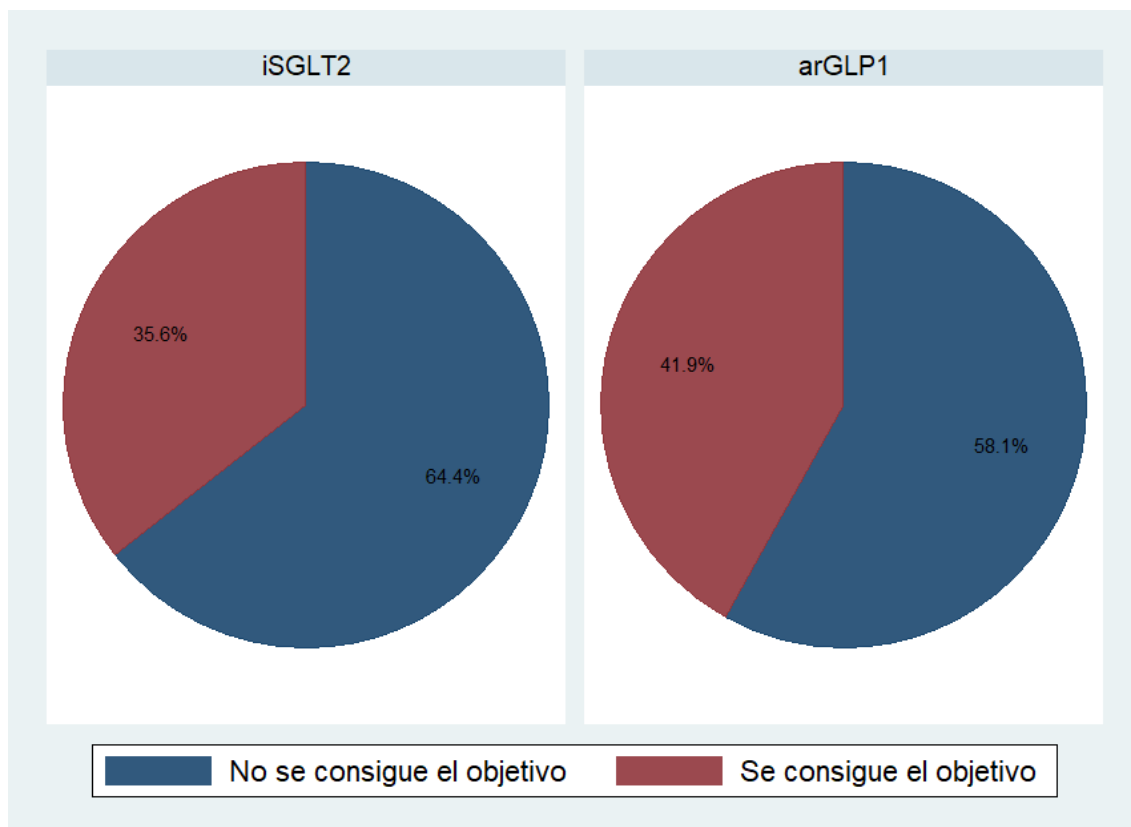


Ilustración 34. Objetivo de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses

En el grupo arGLP1 se obtuvo un porcentaje de pacientes con una disminución de al menos 1% o de un valor inferior a 7% de HbA<sub>1c</sub> de 41,7%, mientras que en el grupo iSGLT2 de 35,6%, sin diferencias estadísticamente significativas.

## 4.2.4.2 Objetivo peso

	Objetivo peso a los 12 meses (%)	p-valor
iSGLT2	52,9	0,8400
arGLP1	54,3	

Tabla 56. Objetivo de peso a los 12 meses

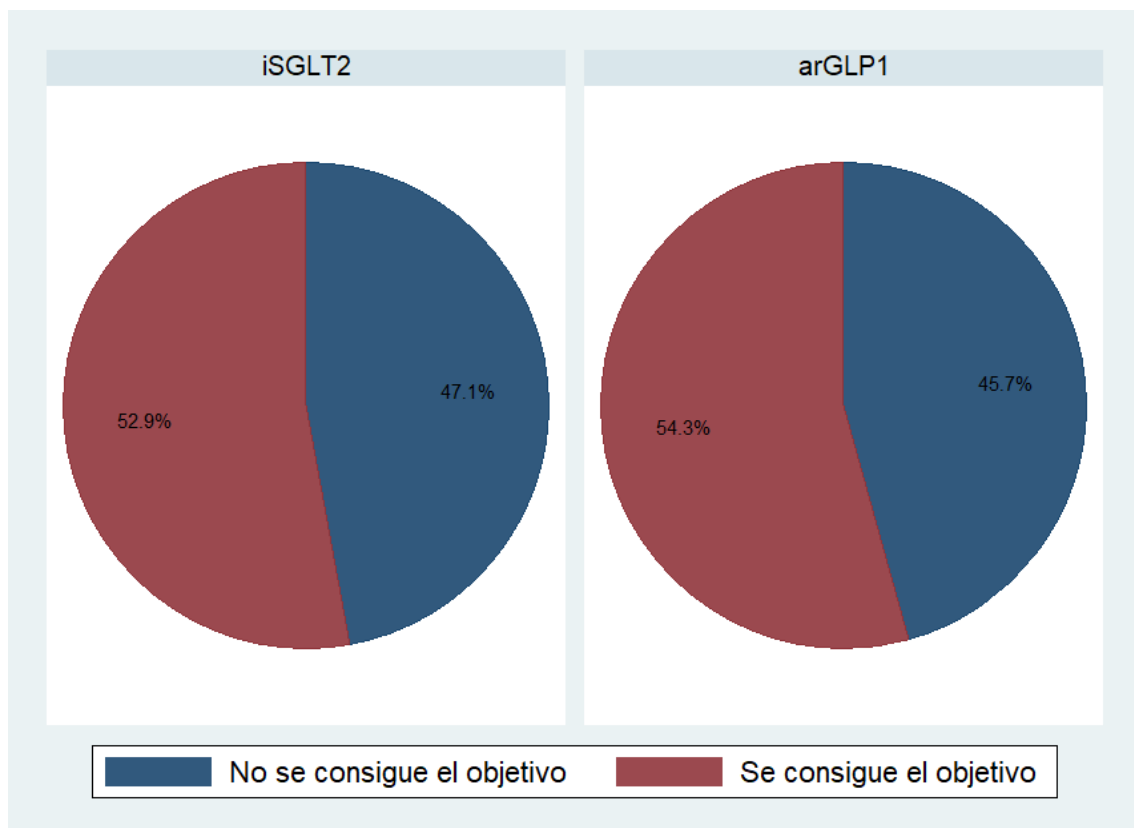


Ilustración 35. Objetivo de peso a los 12 meses

En el grupo arGLP1 se obtuvo un porcentaje de pacientes con una disminución de al menos 3% del peso corporal a los 12 meses de 54,3%, mientras que en el grupo iSGLT2 de 52,9%, sin diferencias estadísticamente significativas.

4.2.4.3 Objetivo combinado

	Objetivo combinado a los 12 meses (%)	p-valor
iSGLT2	25,0	0,9684
arGLP1	24,8	

Tabla 57. Objetivo combinado a los 12 meses

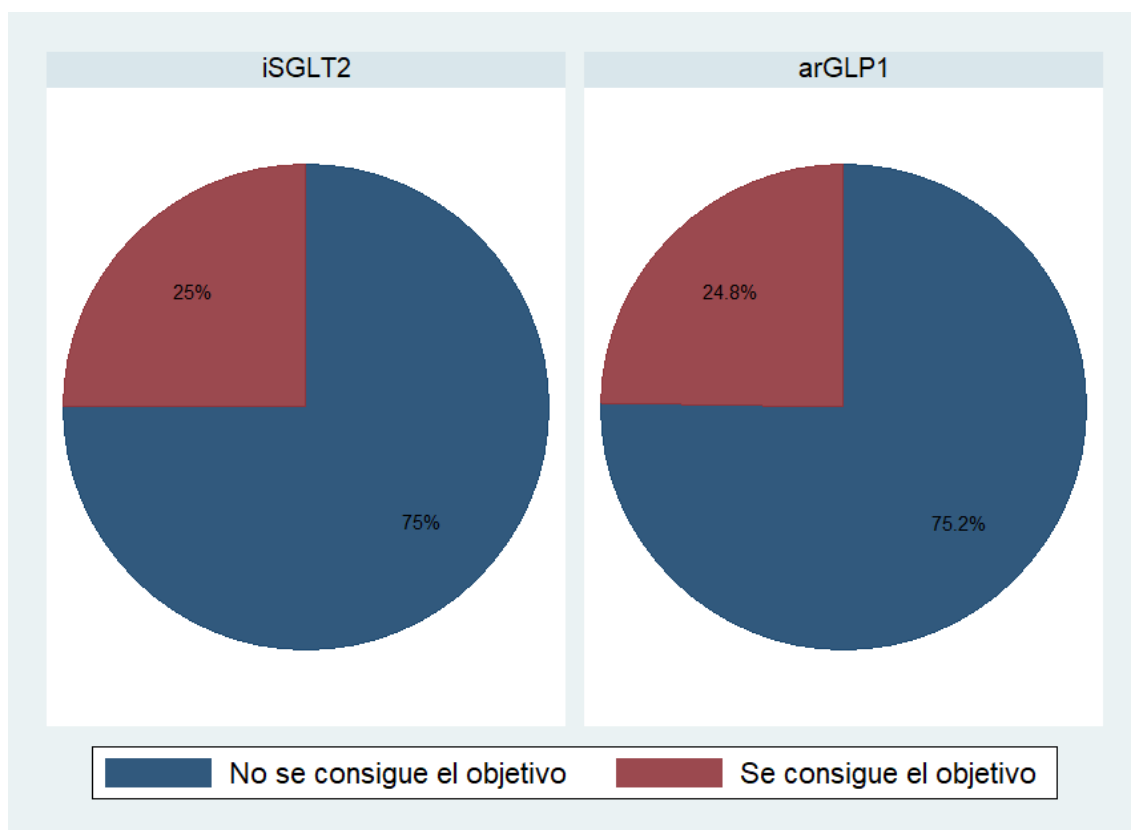


Ilustración 36. Objetivo combinando a los 12 meses

En el grupo arGLP1 se obtuvo un porcentaje de pacientes con una disminución de al menos 3% del peso corporal y de una disminución de al menos 1% o de un valor inferior a 7% de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses de 24,8%, mientras que en el grupo iSGLT2 de 25%, sin diferencias estadísticamente significativas.

En la Ilustración 37 se muestra el diagrama de distribución de los grupos a estudio. En cuadrante inferior izquierdo delimitado por las líneas rojas representa los pacientes que consiguen el objetivo combinado con una disminución de al menos 3% del peso corporal y de una disminución de al menos 1%, a excepción de los pacientes que consiguen un valor inferior al 7% sin llegar a descender al menos el 1% en valores de HbA<sub>1c</sub>.

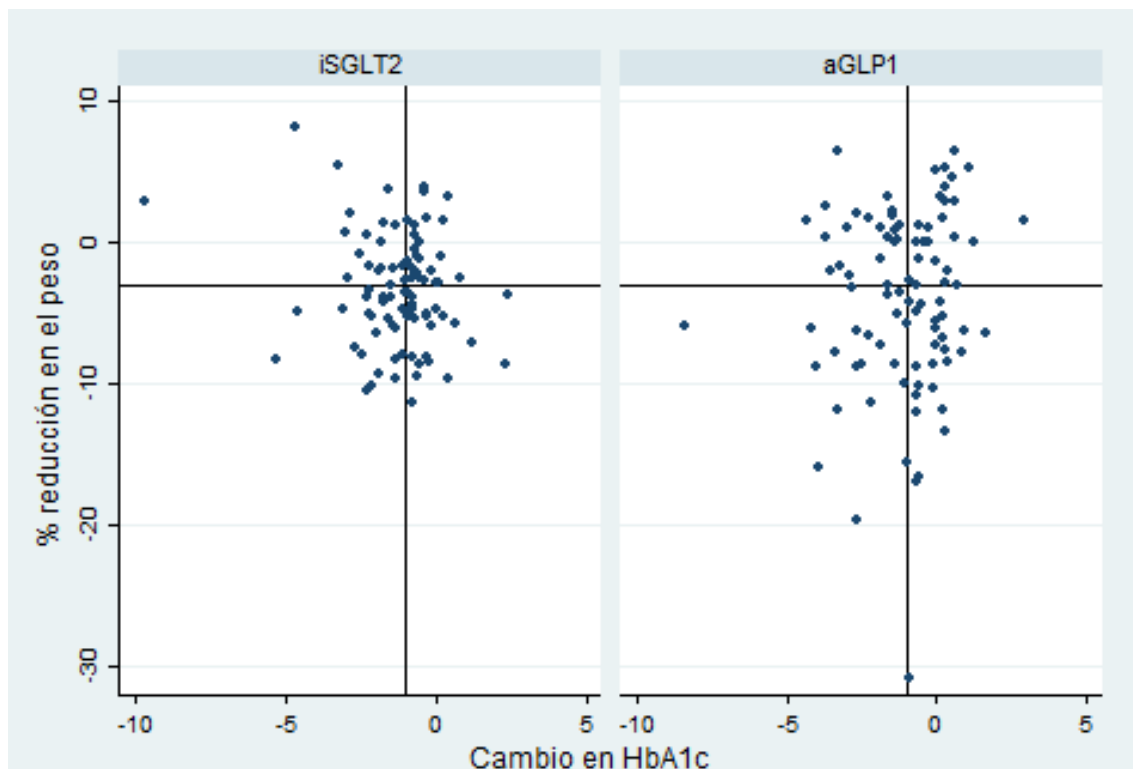


Ilustración 37. Diagrama de distribución de objetivo combinando a los 12 meses

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.2.5 Resultados de coste

4.2.5.1 Coste farmacológico anual previo al inicio de tratamiento

	Coste farmacológico (€)	p-valor
iSGLT2	758,6 (± 389,5)	0,0823
arGLP1	652,6 (± 476,3)	

Tabla 58. Coste farmacológico anual al inicio de tratamiento

El coste farmacológico anual para la diabetes por paciente previo al inicio del tratamiento fue en el grupo iSGLT2 de 758,6 € y de 652,6€ en el grupo arGLP1, sin diferencias estadísticamente significativas.

4.2.5.2 Coste farmacológico anual bruto tras inicio de tratamiento

	Coste farmacológico (€)	p-valor
iSGLT2	1313,8 (± 392,3)	0,0000
arGLP1	2383,6 (± 581,2)	

Tabla 59. Coste farmacológico anual bruto tras inicio de tratamiento

El coste farmacológico anual bruto para la diabetes por paciente tras el inicio del tratamiento fue en el grupo iSGLT2 de 1313,8€ y de 2383,6€ en el grupo arGLP1, presentando  $p < 0,0001$ .

4.2.5.3 Coste farmacológico anual neto tras inicio de tratamiento

	Coste farmacológico (€)	p-valor
iSGLT2	548,2 (± 403,6)	0,0000
arGLP1	1755,4 (± 617,5)	

Tabla 60. Coste farmacológico anual neto tras inicio de tratamiento

El coste farmacológico anual neto (la diferencia entre gasto bruto y gasto previo) para la diabetes por paciente tras el inicio del tratamiento fue en el grupo iSGLT2 de 548,2€ y de 1755,4€ en el grupo arGLP1, presentando  $p < 0,0001$ .

En la Ilustración 38 se muestra la comparación gráfica del coste farmacológico anual previo, bruto y neto entre ambos grupos.

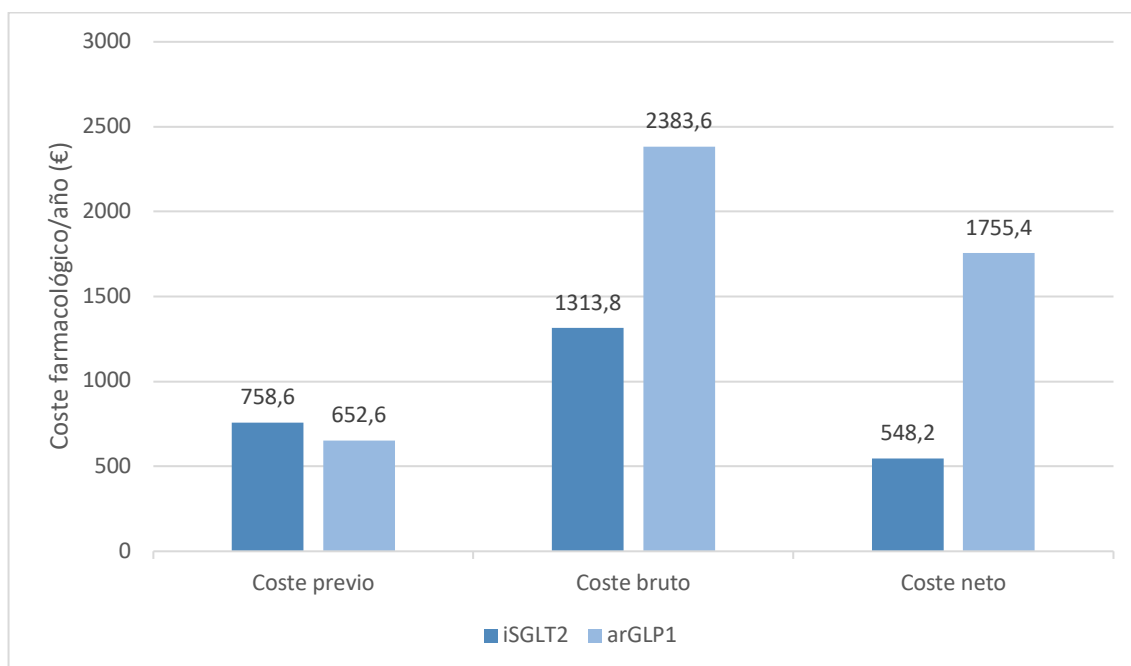


Ilustración 38. Coste farmacológico anual previo, bruto y anual

#### 4.2.5.4 Coste farmacológico anual por objetivo de HbA<sub>1c</sub>

	Coste farmacológico (€)	p-valor
iSGLT2	1540,8 (± 1134,3)	0,0000
arGLP1	4189,1 (± 1473,6)	

Tabla 61. Coste farmacológico anual por objetivo de HbA<sub>1c</sub>

El coste farmacológico anual por objetivo de HbA<sub>1c</sub> (gasto medio para conseguir en un paciente el objetivo establecido) tras el inicio del tratamiento fue en el grupo iSGLT2 de 1540,8€ y de 4189,1€ en el grupo arGLP1, presentando  $p < 0,0001$ .

#### 4.2.5.5 Coste farmacológico anual por objetivo de peso

	Coste farmacológico (€)	p-valor
iSGLT2	1036,5 (± 763,1)	0,0000
arGLP1	3233,7 (± 1137,5)	

Tabla 62. Coste farmacológico anual por objetivo de peso

El coste farmacológico anual por objetivo de peso (gasto medio para conseguir en un paciente el objetivo establecido) tras el inicio del tratamiento fue en el grupo iSGLT2 de 1036,5€ y de 3233,7€ en el grupo arGLP1, presentando  $p < 0,0001$ .

En la Ilustración 39 se muestra la comparación gráfica del coste farmacológico anual por objetivo de HbA<sub>1c</sub> y peso entre ambos grupos.

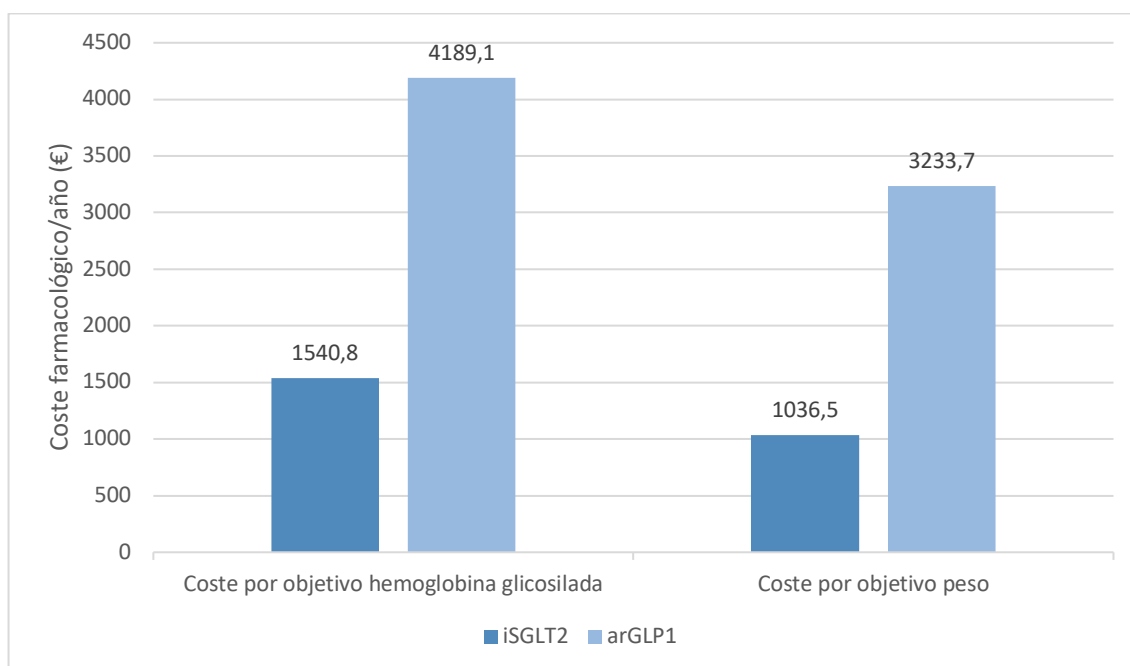


Ilustración 39. Coste farmacológico anual por HbA<sub>1c</sub> y peso



#### 4.2.6 Eventos adversos

##### 4.2.6.1 Retirada por eventos adversos

	<b>iSGLT2</b>	<b>arGLP1</b>	<b>p-valor</b>
% de eventos adversos totales	8,6	8,3	0,9003
% de eventos gastrointestinales	-	7,8	-
% de eventos genitourinarios	8,0	-	-

Tabla 63. Eventos adversos

Los eventos adversos fueron en porcentaje similares en ambos grupos. En la Tabla 63 se presentan los eventos adversos en ambos grupos de tratamiento.

Por eventos adversos hubo en el grupo de iSGLT2 15 interrupciones y en el grupo arGLP1 12 interrupciones.

### 4.3 Análisis estratificado y multivariante

#### 4.3.1 Análisis de efectividad por sexo

	iSGLT2		p-valor
	Hombres	Mujeres	
Número de pacientes	65	39	-
HbA <sub>1c</sub> inicial (%)	8,78 (± 1,6)	8,96 (± 1,6)	0,5657
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses (%)	-1,2 (± 1,8)	-1,3 (± 1,5)	0,8313
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses (%)	-1,3 (± 1,6)	-1,1 (± 1,3)	0,4164
IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	32,0 (± 5,1)	31,8 (± 5,6)	0,9119
Evolución IMC a los 6 meses (kg/m <sup>2</sup> )	-0,8 (± 1,4)	-0,9 (± 1,7)	0,8110
Evolución IMC a los 12 meses (kg/m <sup>2</sup> )	-1,0 (± 1,3)	-1,0 (± 1,7)	0,9905

Tabla 64. Análisis de efectividad en iSGLT2 estratificado por sexo

	arGLP1		p-valor
	Hombres	Mujeres	
Número de pacientes	48	57	-
HbA <sub>1c</sub> inicial (%)	8,93 (± 1,7)	8,26 (± 1,6)	<b>0,0415</b>
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses (%)	-1,6 (± 1,7)	-1,1 (± 1,7)	0,0989
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses (%)	-1,3 (± 1,5)	-0,8 (± 1,7)	0,1788
IMC inicial (kg/m <sup>2</sup> )	35,8 (± 5,3)	39,8 (± 7,6)	<b>0,0042</b>
Evolución IMC a los 6 meses (kg/m <sup>2</sup> )	-1,2 (± 1,6)	-1,7 (± 2,2)	0,2208
Evolución IMC a los 12 meses (kg/m <sup>2</sup> )	-1,0 (± 1,9)	-2,3 (± 3,0)	<b>0,0237</b>

Tabla 65. Análisis de efectividad en arGLP1 estratificado por sexo

En la Tabla 64 y en la Tabla 65 se presentan los resultados del análisis por sexo en los 2 grupos farmacológicos. En el grupo iSGLT2 no hubo diferencias significativas. Sin embargo, en el grupo arGLP1 se encontró diferencia por sexo en HbA<sub>1c</sub> inicial y en evolución de IMC a los 12 meses; las mujeres presentaron HbA<sub>1c</sub> inicial de 8,3% y los hombres 8,9% con p = 0,0415., y un IMC inicial las mujeres de 39,8 kg/m<sup>2</sup> y los hombres 35,8 kg/m<sup>2</sup> con p = 0,0042.

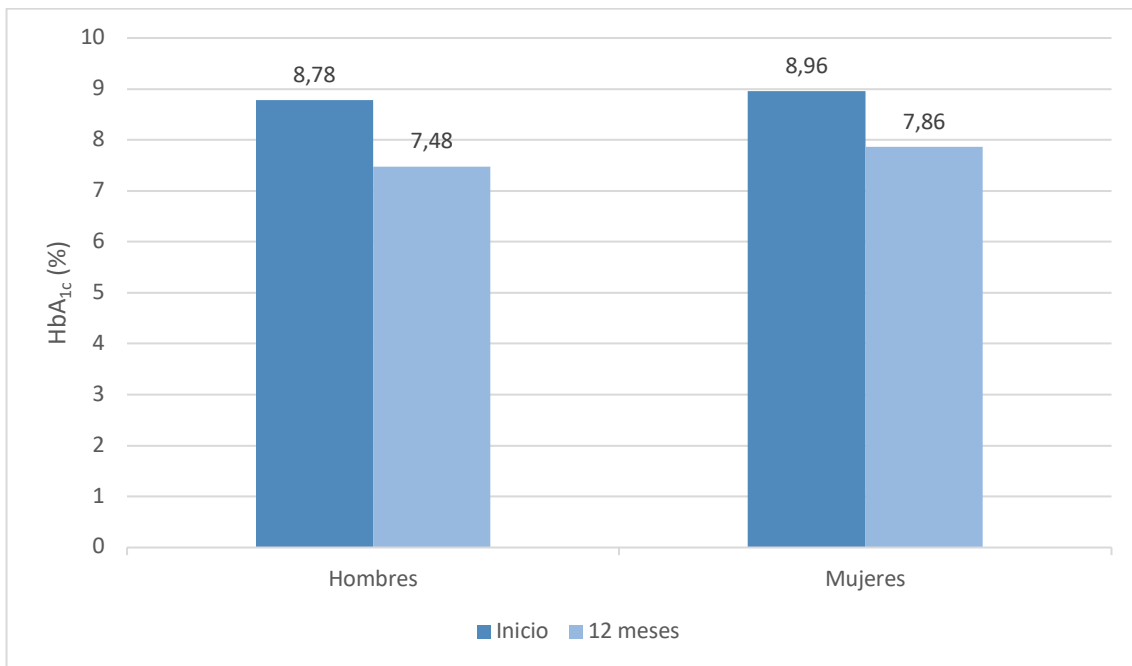


Ilustración 40. Evolución de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses en pacientes con iSGLT2 según sexo

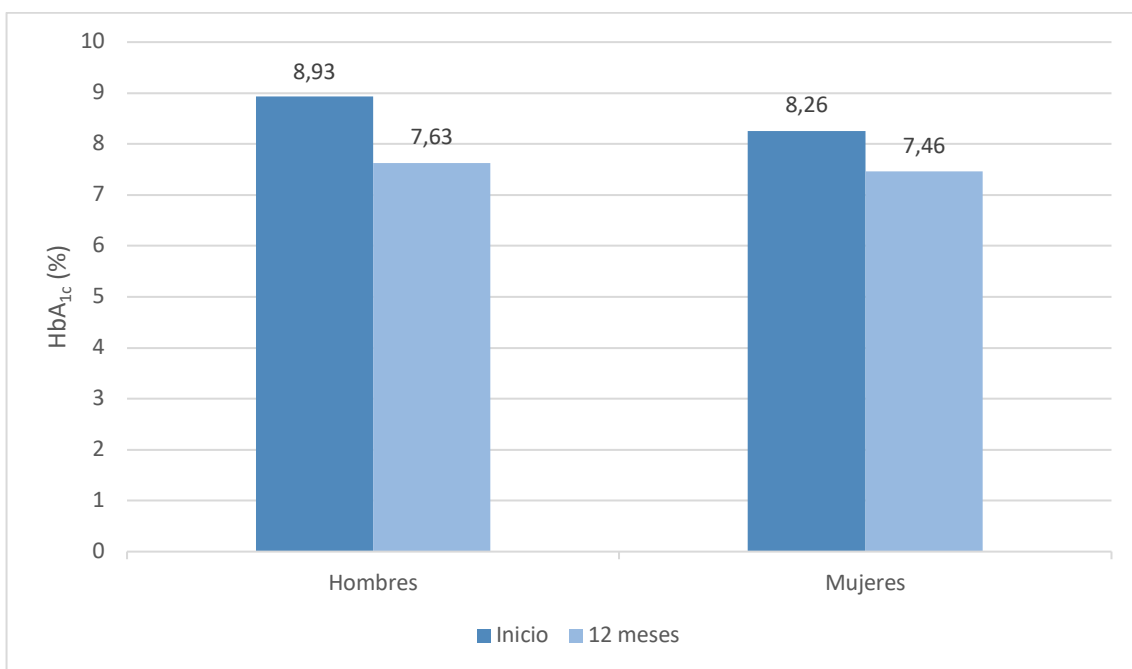


Ilustración 41. Evolución de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses en pacientes con arGLP1 según sexo

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

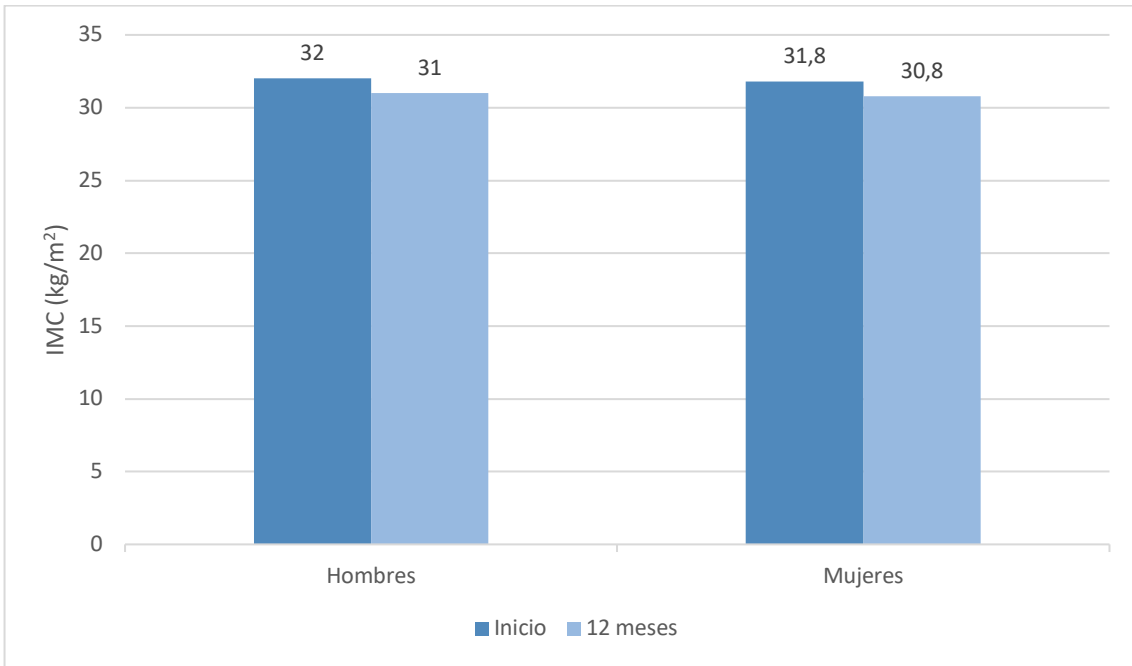


Ilustración 42. Evolución del IMC a los 12 meses en pacientes con iSGLT2 según sexo

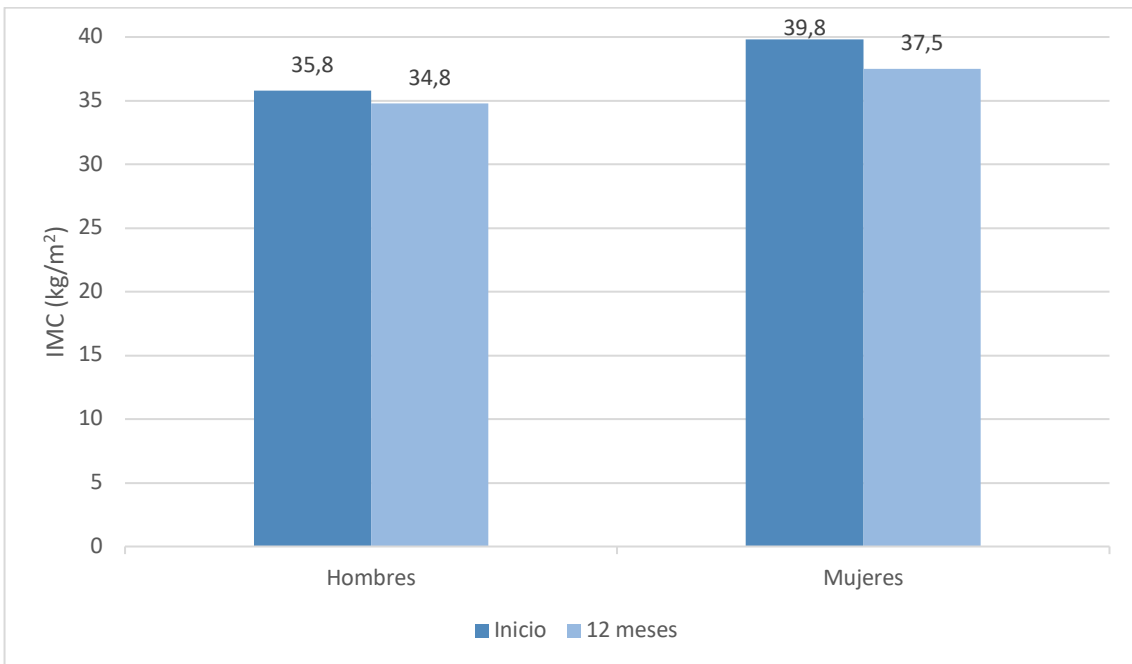


Ilustración 43. Evolución del IMC a los 12 meses en pacientes con arGLP1 según sexo

## 4.3.2 Análisis de efectividad por tiempo de evolución de la diabetes

	iSGLT2			p-valor*	
	< 5 años	5-15 años	> 15 años		
Número de pacientes	22	39	43	-	
HbA <sub>1c</sub> inicial	8,64 (± 2,3)	9,03 (± 1,3)	8,78 (± 1,6)	1,000	1,000
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses	-1,6 (± 2,6)	-1,2 (± 1,2)	-1,1 (± 1,5)	1,000	0,775
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses	-1,7 (± 2,5)	-1,3 (± 1,2)	-1,0 (± 1,0)	1,000	0,198
Peso inicial	96,0 (± 16,2)	88,5 (± 15,6)	81,0 (± 14,4)	0,203	<b>0,001</b>
Evolución Peso a los 6 meses (%)	-4,6 (± 4,5)	-2,5 (± 4,0)	-2,5 (± 5,1)	0,303	0,316
Evolución Peso a los 12 meses (%)	-4,1 (± 4,3)	-3,0 (± 3,9)	-3,2 (± 4,8)	1,000	1,000
*p-valor teniendo grupo “< 5 años” como referencia. Primer p-valor comparando “5-15 años” y segundo “> 15 años”					

Tabla 66. Análisis de efectividad en iSGLT2 estratificado por tiempo de evolución de la diabetes

	arGLP1			p-valor	
	< 5 años	5-15 años	> 15 años		
Número de pacientes	25	39	41	-	
HbA <sub>1c</sub> inicial	8,84 (± 1,9)	8,57 (± 1,5)	8,39 (± 1,7)	1,000	0,918
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses	-1,9 (± 2,0)	-1,3 (± 1,5)	-1,0 (± 1,6)	0,553	0,174
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses	-1,7 (± 2,0)	-1,0 (± 1,4)	-0,6 (± 1,4)	0,286	<b>0,027</b>
Peso inicial	101,7 (± 19,2)	97,9 (± 14,8)	94,0 (± 18,6)	1,000	0,249
Evolución Peso a los 6 meses (%)	-3,3 (± 4,2)	-3,1 (± 5,7)	-3,8 (± 4,3)	1,000	1,000
Evolución Peso a los 12 meses (%)	-4,4 (± 5,8)	-3,7 (± 7,4)	-4,1 (± 5,7)	1,000	1,000
*p-valor teniendo grupo “< 5 años” como referencia. Primer p-valor comparando “5-15 años” y segundo “> 15 años”					

Tabla 67. Análisis de efectividad en arGLP1 estratificado por tiempo de evolución de la diabetes

En la Tabla 66 y en la Tabla 67 se presentan los resultados del análisis por tiempo de evolución de la diabetes en los 2 grupos farmacológicos.

En el grupo iSGLT2 se encontraron diferencias entre peso inicial y años de evolución de la diabetes, con peso medio de 96 kg en pacientes con < 5 años de evolución y 81 kg en pacientes con > 15 años de evolución de la enfermedad con una  $p = 0,001$ .

Por su parte, en el grupo arGLP1 se encontraron diferencias significativas entre la evolución de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses tras inicio de tratamiento; en pacientes con < 5 años de evolución se obtuvo un descenso de HbA<sub>1c</sub> de 1,7% y en el grupo > 15 años un descenso de 0,6% con una  $p = 0,027$ .

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

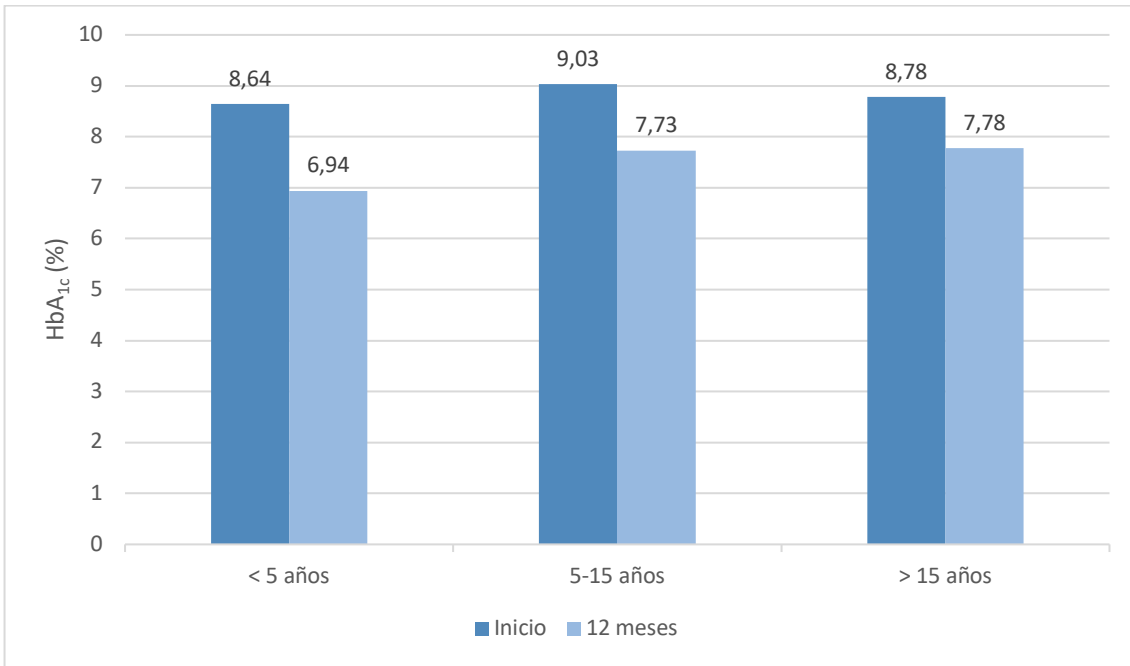


Ilustración 44. Evolución de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses en pacientes con iSGLT2 según tiempo de evolución de la diabetes

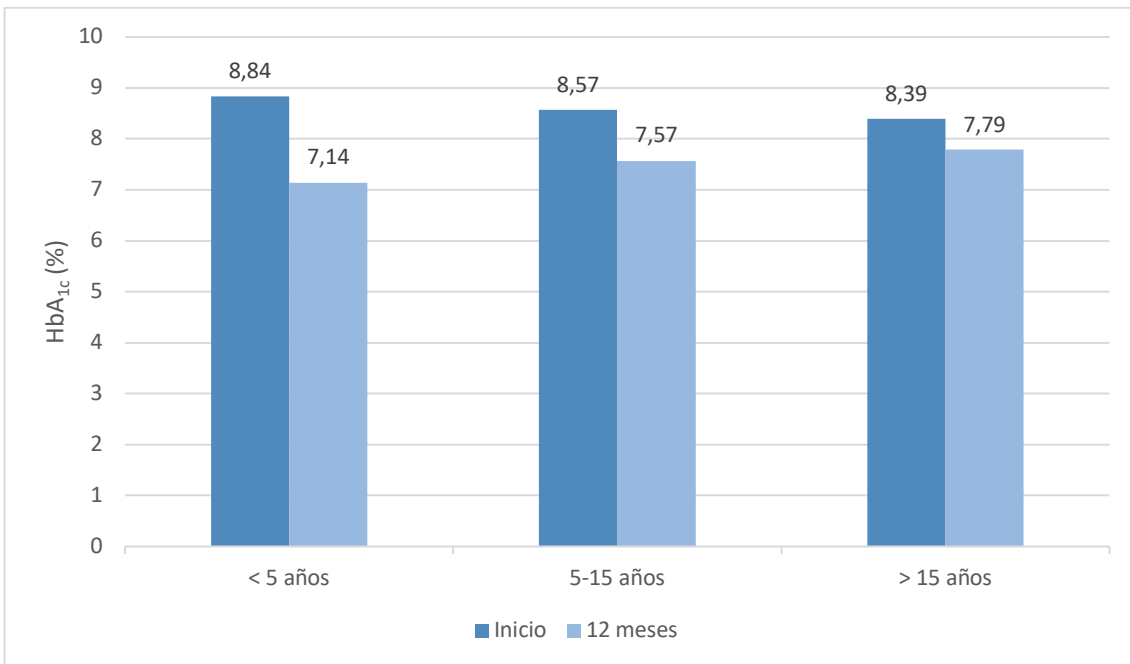


Ilustración 45. Evolución de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses en pacientes con arGLP1 según tiempo de evolución de la diabetes

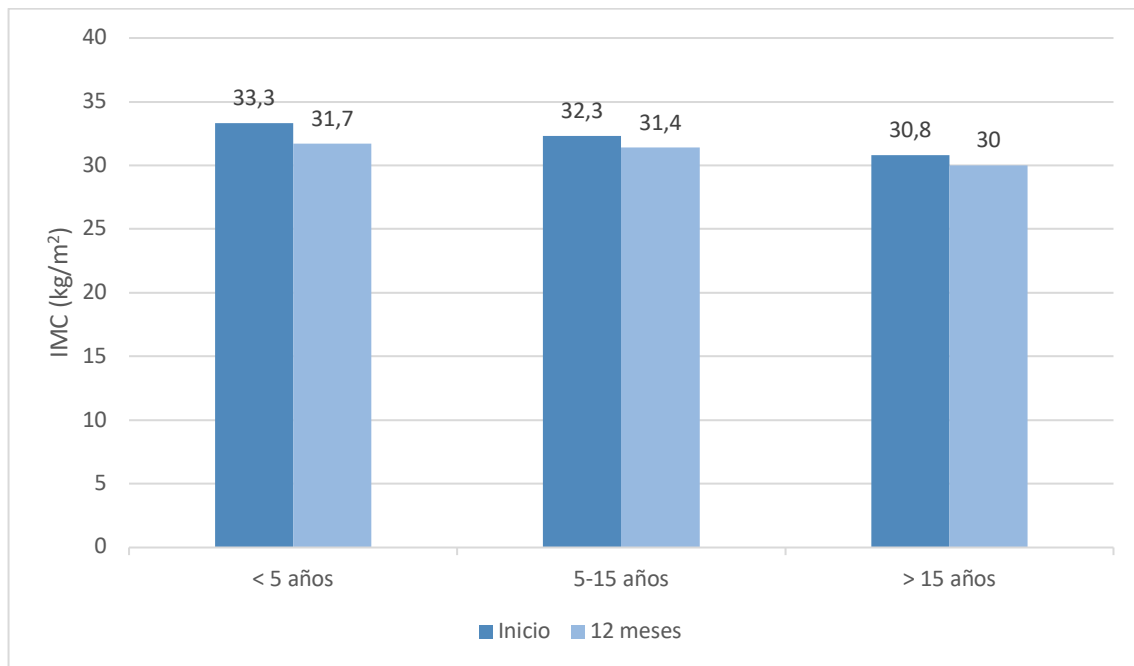


Ilustración 46. Evolución del IMC a los 12 meses en pacientes con iSGLT2 según tiempo de evolución de la diabetes

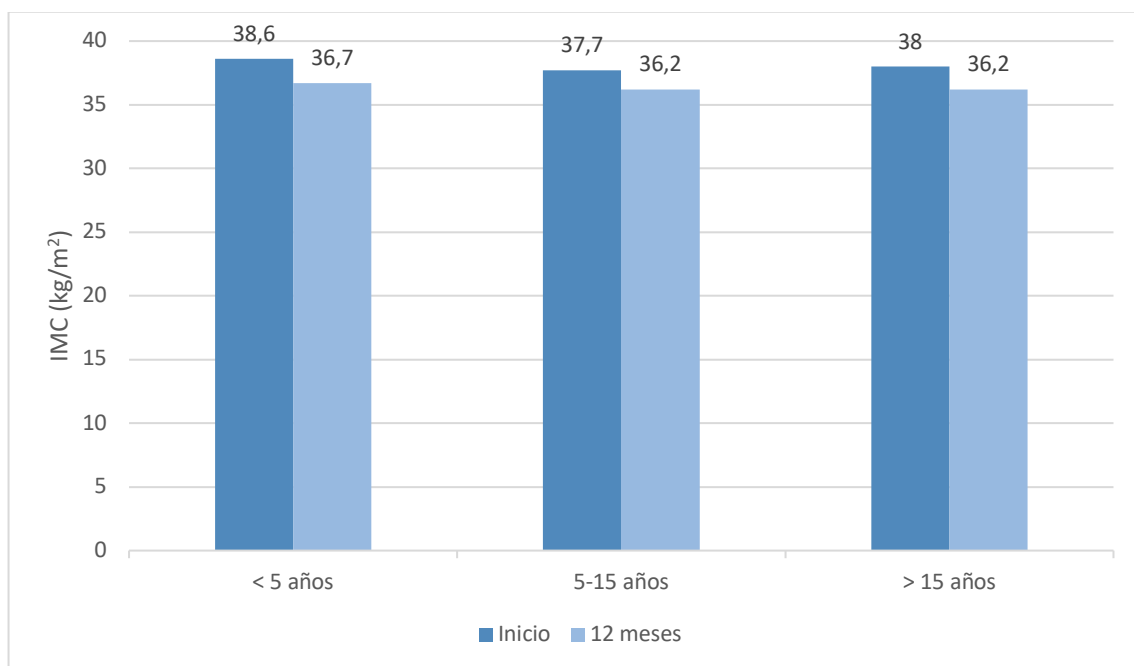


Ilustración 47. Evolución del IMC a los 12 meses en pacientes con arGLP1 según tiempo de evolución de la diabetes

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.3.3 Análisis de efectividad según fármacos previos al estudio

4.3.3.1 Análisis de efectividad según insulinización previa

	iSGLT2		p-valor
	Sin insulina	Con insulina	
Número de pacientes	46	58	-
HbA <sub>1c</sub> inicial	8,70 (± 1,8)	8,90 (± 1,4)	0,6678
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses	-1,4 (± 2,1)	-1,1 (± 1,2)	0,3232
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses	-1,5 (± 2,0)	-1,1 (± 0,9)	0,1788
Peso inicial	88,6 (± 14,6)	85,7 (± 17,3)	0,3515
Evolución Peso a los 6 meses (%)	-4,4 (± 3,8)	-1,8 (± 4,9)	<b>0,0048</b>
Evolución Peso a los 12 meses (%)	-3,2 (± 3,8)	-3,4 (± 4,7)	0,8408

Tabla 68. Análisis de efectividad en iSGLT2 estratificado por insulinización previa

	arGLP1		p-valor
	Sin insulina	Con insulina	
Número de pacientes	45	60	-
HbA <sub>1c</sub> inicial	8,47 (± 1,9)	8,64 (± 1,5)	0,6124
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses	-1,6 (± 2,0)	-1,1 (± 1,5)	0,1225
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses	-1,3 (± 1,8)	-0,8 (± 1,5)	0,1365
Peso inicial	103,1 (± 19,6)	92,8 (± 14,3)	<b>0,0024</b>
Evolución Peso a los 6 meses (%)	-4,0 (± 4,9)	- 3,0 (± 4,7)	0,2856
Evolución Peso a los 12 meses (%)	-4,3 (± 6,2)	-3,8 (± 6,5)	0,6642

Tabla 69. Análisis de efectividad en arGLP1 estratificado por insulinización previa

En la Tabla 68 y en la Tabla 69 se presentan los resultados del análisis por tiempo de evolución de la diabetes en los 2 grupos farmacológicos.

En el grupo iSGLT2 se encontraron diferencias en la evolución del peso a los 6 meses del inicio de tratamiento, pero no a los 12 meses. En el grupo arGLP1 se encontraron diferencias significativas entre el peso inicial en paciente sin insulina previa (103,1 kg) y pacientes con insulina (92,8 kg) con  $p = 0,0024$ .



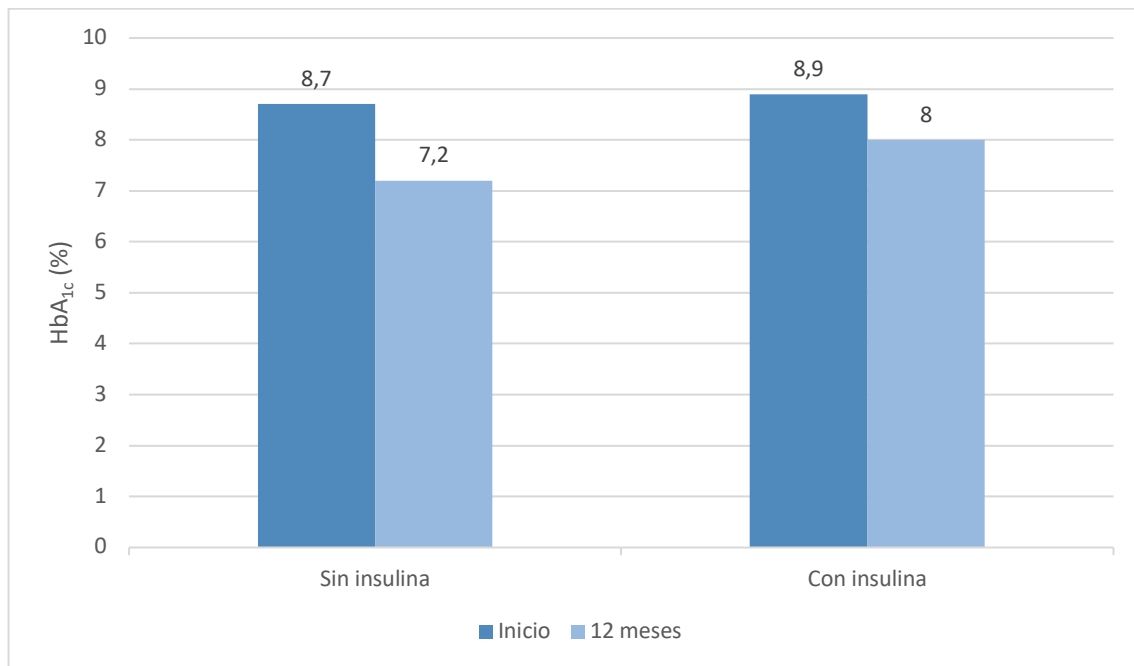


Ilustración 48. Evolución de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses en pacientes con iSGLT2 según insulinización previa

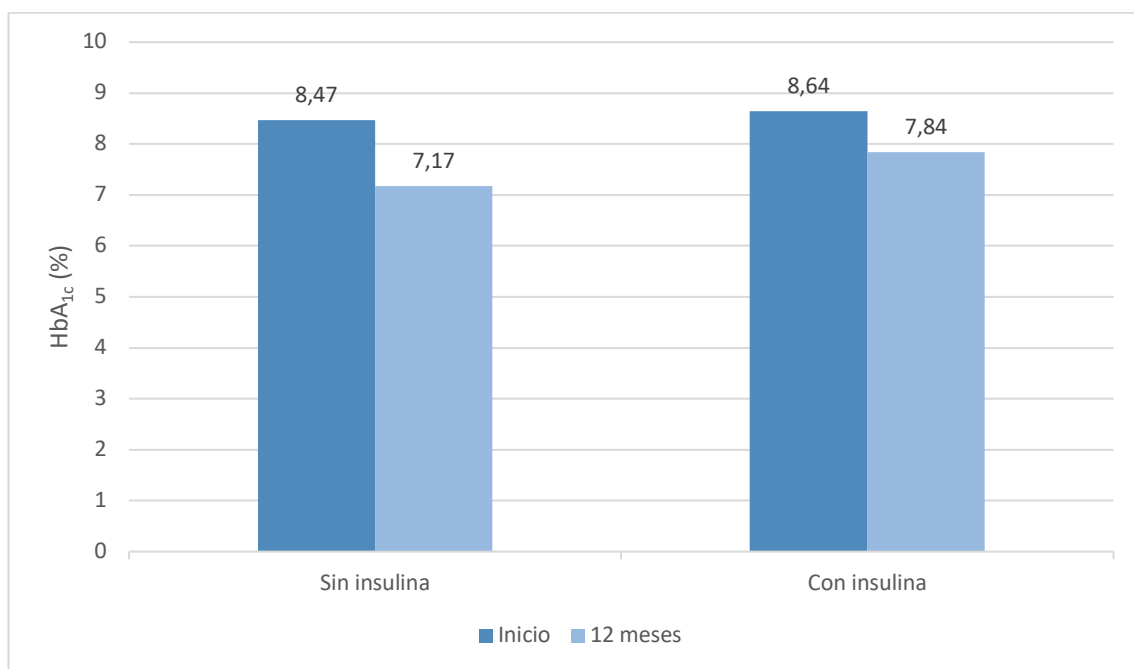


Ilustración 49. Evolución de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses en pacientes con arGLP1 según insulinización previa

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

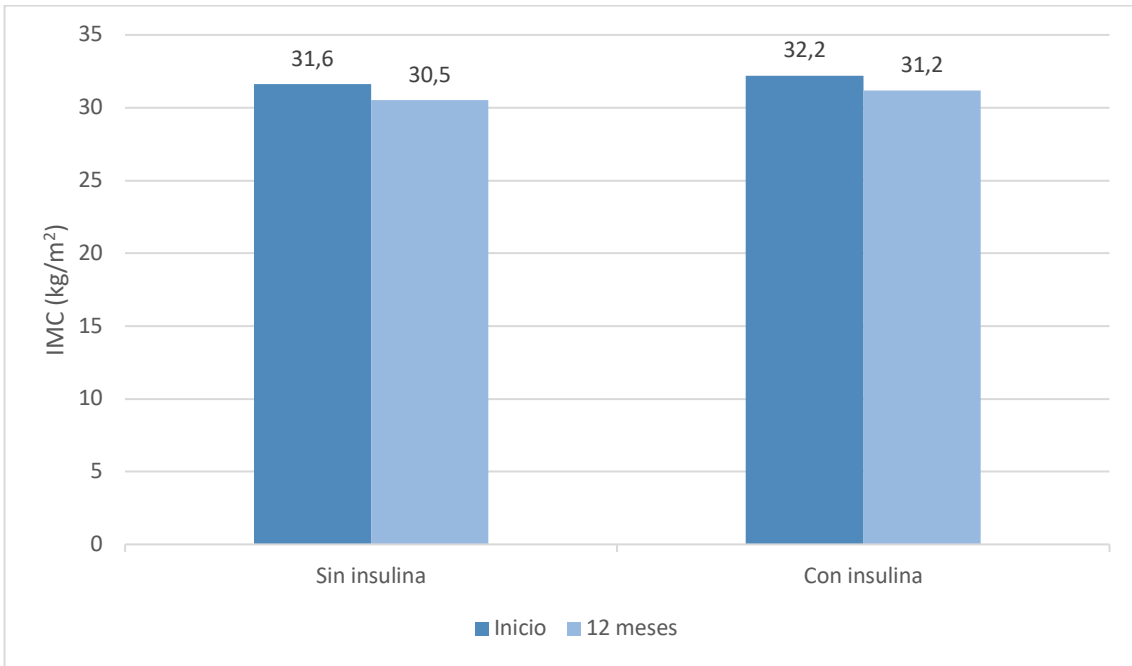


Ilustración 50. Evolución del IMC a los 12 meses en pacientes con iSGLT2 según insulinización previa

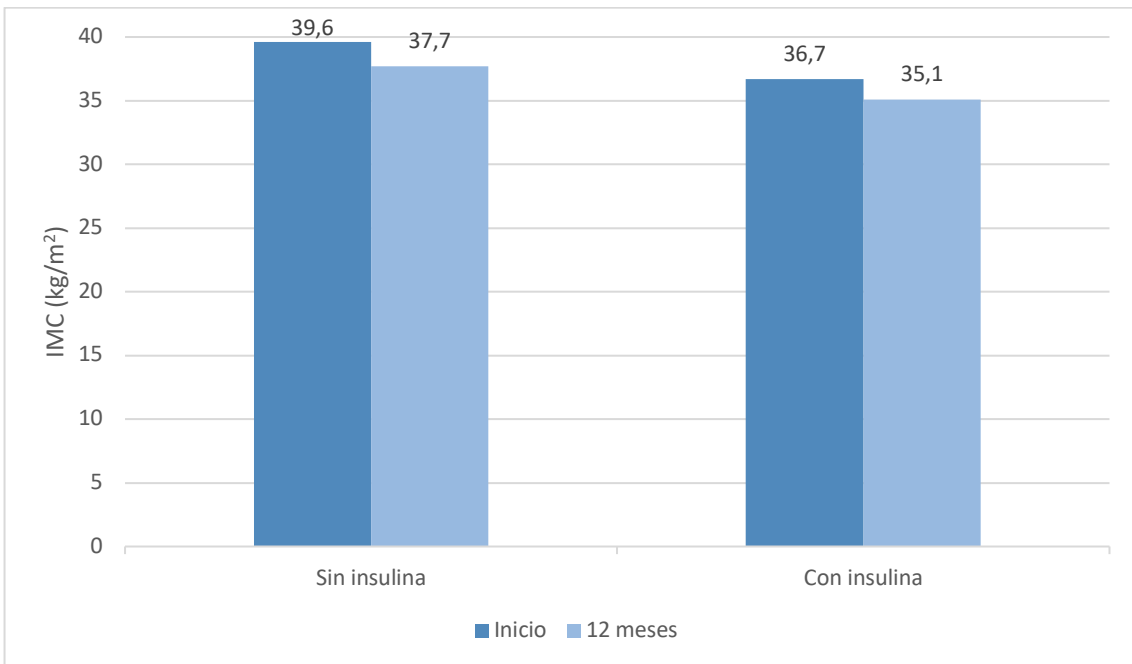


Ilustración 51. Evolución del IMC a los 12 meses en pacientes con arGLP1 según insulinización previa

## 4.3.3.2 Análisis de efectividad según uso de metformina previa

	iSGLT2		p-valor
	Sin metformina	Con metformina	
Número de pacientes	15	89	-
HbA <sub>1c</sub> inicial	8,89 (± 1,7)	8,51 (± 1,6)	0,8971
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses	-1,5 (± 1,7)	-1,1 (± 1,7)	0,4260
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses	-1,3 (± 1,9)	-1,2 (± 1,5)	0,9791
Peso inicial	88,5 (± 13,3)	86,8 (± 16,7)	0,7177
Evolución Peso a los 6 meses (%)	-4,9 (± 4,0)	-2,7 (± 4,7)	0,0795
Evolución Peso a los 12 meses (%)	-3,1 (± 4,3)	-3,4 (± 4,4)	0,8189

Tabla 70. Análisis de efectividad en iSGLT2 estratificado por tratamiento previo con metformina

	arGLP1		p-valor
	Sin metformina	Con metformina	
Número de pacientes	18	87	-
HbA <sub>1c</sub> inicial	8,37 (± 2,0)	8,59 (± 1,6)	0,6269
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses	-1,2 (± 2,2)	-1,3 (± 1,6)	0,8282
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses	-1,0 (± 2,3)	-1,0 (± 1,5)	0,8890
Peso inicial	94,2 (± 19,0)	97,8 (± 17,4)	0,4263
Evolución Peso a los 6 meses (%)	-2,9 (± 6,0)	-3,7 (± 4,5)	0,5656
Evolución Peso a los 12 meses (%)	-5,0 (± 5,9)	-3,7 (± 5,7)	0,3894

Tabla 71. Análisis de efectividad en arGLP1 estratificado por tratamiento previo con metformina

En la Tabla 70 y en la Tabla 71 se presentan los resultados del análisis según tratamiento previo con metformina. No se encontraron diferencias en el subanálisis en ambos grupos.

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.3.3.3 Análisis de efectividad según uso de sulfonilureas y glinidas previa

	iSGLT2		p-valor	arGLP1		p-valor
	Sin sulfonilurea	Con sulfonilurea		Sin sulfonilurea	Con sulfonilurea	
Número de pacientes	89	15	-	83	22	-
HbA <sub>1c</sub> inicial	8,87 (± 1,6)	8,69 (± 1,4)	0,6825	8,37 (± 1,7)	9,18 (± 1,6)	<b>0,0499</b>
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses	-1,3 (± 1,8)	-0,8 (± 0,9)	0,3560	-1,2 (± 1,7)	-1,8 (± 1,6)	0,1872
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses	-1,3 (± 1,6)	-1,2 (± 1,2)	0,8057	-0,9 (± 1,7)	-1,5 (± 1,2)	0,1451
Peso inicial	87,5 (± 15,0)	84,4 (± 22,4)	0,4952	97,8 (± 17,4)	95,0 (± 18,6)	0,5079
Evolución Peso a los 6 meses (%)	-3,1 (± 4,6)	-2,2 (± 4,6)	0,4669	-3,5 (± 5,0)	-3,8 (± 3,9)	0,7974
Evolución Peso a los 12 meses (%)	-3,3 (± 4,5)	-3,7 (± 3,6)	0,7415	-3,8 (± 5,8)	-4,5 (± 5,5)	0,6016

Tabla 72. Análisis de efectividad en iSGLT2 y arGLP1 estratificado por tratamiento previo con sulfonilureas

	iSGLT2		p-valor	arGLP1		p-valor
	Sin glinida	Con glinida		Sin glinida	Con glinida	
Número de pacientes	88	16	-	89	16	-
HbA <sub>1c</sub> inicial	8,89 (± 1,7)	8,57 (± 1,0)	0,4565	8,54 (± 1,7)	8,60 (± 1,4)	0,8987
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses	-1,3 (± 1,8)	-1,0 (± 1,0)	0,5156	-1,4 (± 1,8)	-1,1 (± 1,2)	0,5965
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses	-1,3 (± 1,6)	-1,1 (± 1,2)	0,6206	-1,1 (± 1,7)	-0,8 (± 0,9)	0,6167
Peso inicial	87,7 (± 16,8)	83,4 (± 12,5)	0,3302	98,4 (± 18,3)	91,0 (± 12,3)	0,1249
Evolución Peso a los 6 meses (%)	-2,8 (± 4,8)	-4,4 (± 3,2)	0,2880	-3,3 (± 4,6)	-3,2 (± 5,8)	0,7532
Evolución Peso a los 12 meses (%)	-3,1 (± 4,5)	-4,3 (± 3,2)	0,3161	-4,0 (± 5,7)	-3,6 (± 6,4)	0,7829

Tabla 73. Análisis de efectividad en iSGLT2 y arGLP1 estratificado por tratamiento previo con glinidas

En la Tabla 72 y en la Tabla 73 se presentan los resultados del análisis según tratamiento previo con secretagogos. No se encontraron diferencias en el subanálisis en ambos grupos, excepto en el grupo arGLP1, en la HbA<sub>1c</sub> inicial en los pacientes tratados previamente con sulfonilurea (9,18%) con respecto a sin ella (8,37%) p = 0,0499.

## 4.3.3.4 Análisis de efectividad según uso de pioglitazona previa

	iSGLT2		p-valor	arGLP1		p-valor
	Sin pioglitazona	Con pioglitazona		Sin pioglitazona	Con pioglitazona	
Número de pacientes	96	8	-	92	13	-
HbA <sub>1c</sub> inicial	8,77 (± 1,6)	9,68 (± 1,7)	0,1259	8,47 (± 1,7)	9,17 (± 1,3)	0,1818
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses	-1,3 (± 1,7)	-1,2 (± 1,6)	0,9186	-1,3 (± 1,8)	-1,5 (± 1,4)	0,6851
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses	-1,3 (± 1,5)	-0,8 (± 1,6)	0,4085	-1,0 (± 1,7)	-1,5 (± 1,3)	0,3473
Peso inicial	87,3 (± 16,6)	84,5 (± 9,7)	0,6365	97,2 (± 18,0)	97,5 (± 15,2)	0,9518
Evolución Peso a los 6 meses (%)	-3,2 (± 4,7)	-1,3 (± 3,9)	0,2731	-3,4 (± 4,8)	-4,9 (± 4,8)	0,3230
Evolución Peso a los 12 meses (%)	-3,3 (± 4,4)	-3,1 (± 4,3)	0,8614	-3,8 (± 5,2)	-4,6 (± 7,4)	0,6814

Tabla 74. Análisis de efectividad en iSGLT2 y arGLP1 estratificado por tratamiento previo con pioglitazona

En la Tabla 74 se presentan los resultados del análisis según tratamiento previo con pioglitazona. No se encontraron diferencias en el subanálisis en ambos grupos.

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.3.3.5 Análisis de efectividad según uso de iDPP4 previa

	iSGLT2		p-valor	arGLP1		p-valor
	Sin iDPP4	Con iDPP4		Sin iDPP4	Con iDPP4	
Número de pacientes	34	70	-	62	43	-
HbA <sub>1c</sub> inicial	9,21 (± 1,8)	8,66 (± 1,5)	0,1009	8,15 (± 1,8)	9,12 (± 1,4)	<b>0,0043</b>
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses	-1,5 (± 1,7)	-1,1 (± 1,7)	0,2725	-1,1 (± 1,8)	-1,6 (± 1,6)	0,1943
Evolución HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses	-1,4 (± 1,7)	-1,2 (± 1,5)	0,4044	-0,9 (± 1,7)	-1,3 (± 1,6)	0,2079
Peso inicial	92,2 (± 17,8)	84,5 (± 14,8)	<b>0,0224</b>	100,7 (± 18,8)	92,2 (± 14,6)	<b>0,0156</b>
Evolución Peso a los 6 meses (%)	-2,6 (± 6,0)	-3,3 (± 3,7)	0,4696	-3,4 (± 4,8)	-3,9 (± 4,8)	0,6162
Evolución Peso a los 12 meses (%)	-2,8 (± 5,5)	-3,6 (± 3,6)	0,3605	-3,6 (± 6,1)	-4,3 (± 5,2)	0,5374

Tabla 75. Análisis de efectividad en iSGLT2 y arGLP1 estratificado por tratamiento previo con iDPP4

En la Tabla 75 se presentan los resultados del análisis según tratamiento previo con iDPP4. Los pacientes del grupo con arGLP1 que no llevaban previamente iDPP4 eran más obesos (100 kg) que los llevaban algún fármaco del grupo terapéutico (92,2 kg), pero tenían mejor control metabólico los pacientes sin tratamiento (8,15%) con respecto a los que sí que llevaban iDPP4 (9,12%). En el grupo iSGLT2 los paciente en tratamiento con iDPP4 presentaban menos peso al inicio de tratamiento (84,5 kg) en comparación con el grupo sin tratamiento previo (92,2 kg).

## 4.3.4 Análisis de efectividad estratificado según fármaco

## 4.3.4.1 Análisis de efectividad estratificado por iSGLT2

	HbA <sub>1c</sub> inicial (%)	HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses (%)	HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses (%)	p-valor*
Dapagliflozina (n= 40)	8,76 (± 1,7)	-1,2 (± 1,5)	-0,9 (± 1,3)	> 0,05
Empagliflozina (n= 44)**	9,01 (± 1,6)	-1,3 (± 1,9)	-1,6 (± 1,8)	
Canagliflozina (n= 20)***	8,41 (± 1,4)	-1,2 (± 1,5)	-1,1 (± 1,3)	
*p-valor de interacción				
** Incluye a pacientes con dosis de 10 mg y de 25 mg				
***Incluye a pacientes con dosis de 100 mg y de 300 mg				

Tabla 76. Evolución de HbA<sub>1c</sub> estratificado por iSGLT2

	Peso inicial (kg)	Evolución del peso a los 6 meses (%)	Evolución del peso a los 12 meses (%)	p-valor*
Dapagliflozina (n= 40)	86,2 (± 14,1)	-3,0 (± 5,0)	-2,8 (± 4,8)	> 0,05
Empagliflozina (n= 44)**	88,9 (± 18,9)	-3,4 (± 4,4)	-3,9 (± 3,9)	
Canagliflozina (n= 20)***	85,3 (± 13,6)	-2,8 (± 3,9)	-3,7 (± 4,0)	
*p-valor de interacción				
** Incluye a pacientes con dosis de 10 mg y de 25 mg				
***Incluye a pacientes con dosis de 100 mg y de 300 mg				

Tabla 77. Evolución de peso estratificado por iSGLT2

En la Tabla 76 y en la Tabla 77 se presenta el análisis de efectividad estratificado por iSGLT2. No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes fármacos.

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

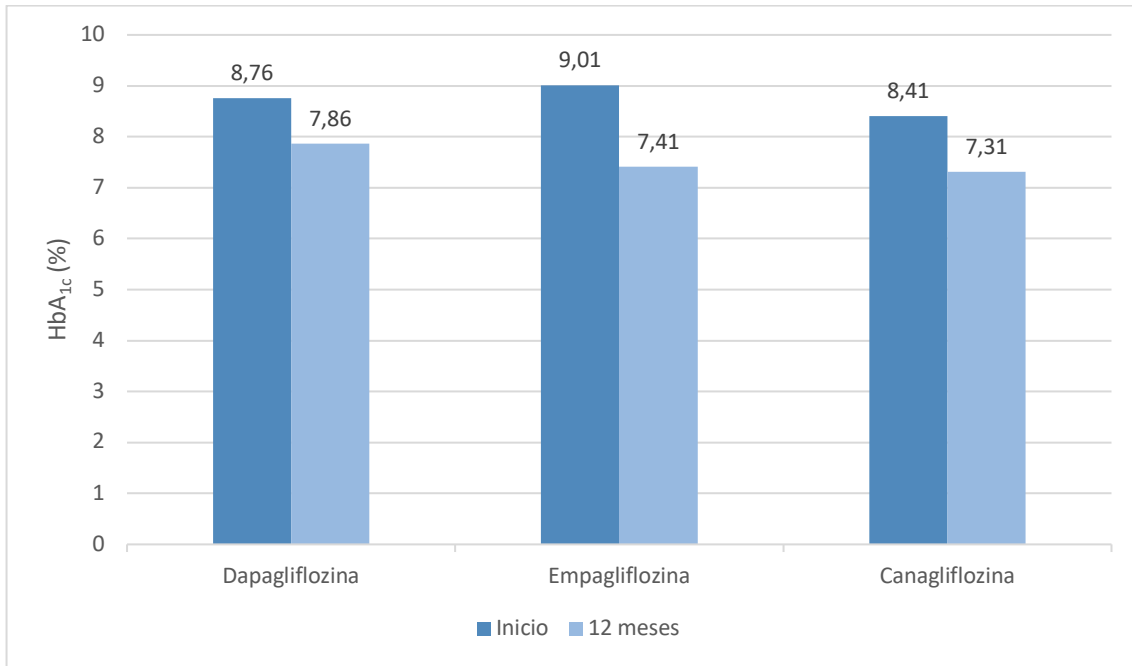


Ilustración 52. Evolución de HbA<sub>1c</sub> estratificado por iSGLT2

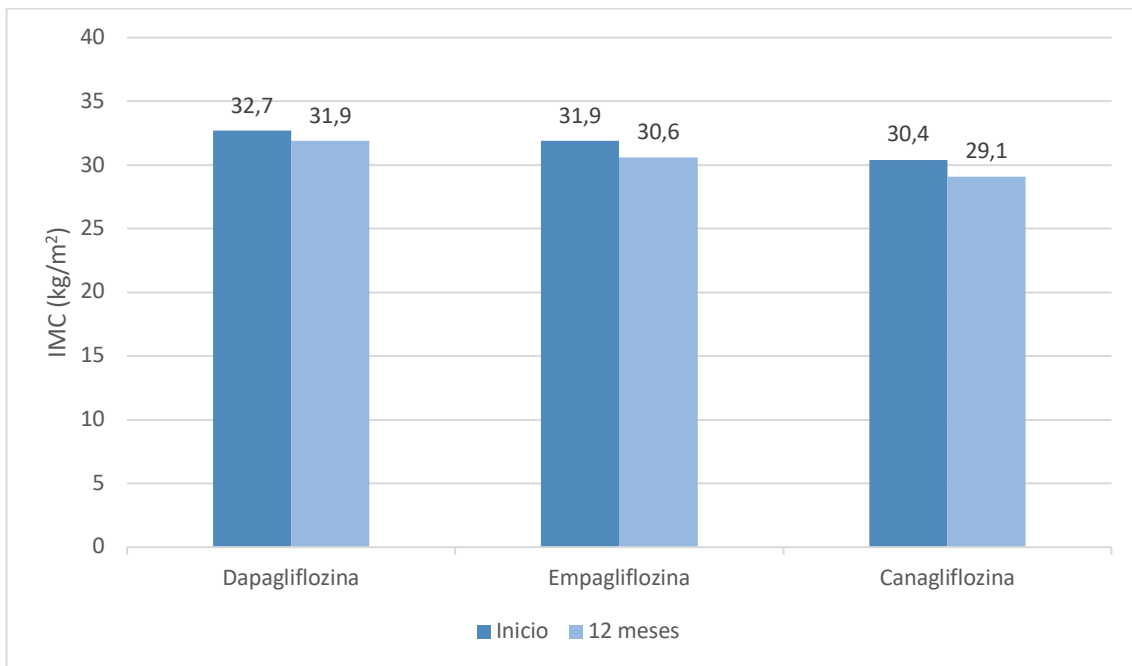


Ilustración 53. Evolución de peso estratificado por iSGLT2



## 4.3.4.2 Análisis de efectividad estratificado por arGLP1

	HbA <sub>1c</sub> inicial (%)	HbA <sub>1c</sub> a los 6 meses (%)	HbA <sub>1c</sub> a los 12 meses (%)	p-valor*
Exenatida (n= 7)	7,83 (± 2,0)	-1,1 (± 1,9)	-1,0 (± 1,9)	> 0,05
Albiglutida (n= 5)	8,07 (± 1,0)	-0,7 (± 0,7)	-0,6 (± 1,1)	
Lixisenatida (n= 4)	7,63 (± 1,7)	-0,6 (± 0,7)	-0,3 (± 0,9)	
Liraglutida (n= 62)**	8,62 (± 1,7)	-1,3 (± 1,7)	-1,2 (± 1,7)	
Exenatida lar (n= 12)	8,81 (± 2,0)	-1,7 (± 1,5)	-1,0 (± 1,3)	
Dulaglutida (n= 15)	9,07 (± 1,7)	-1,6 (± 2,4)	-1,0 (± 2,0)	
*p-valor de interacción				
**Incluye los pacientes con dosis de 1,2 y de 1,8 mg				

Tabla 78. Evolución de HbA<sub>1c</sub> estratificado por arGLP1

	Peso inicial (kg)	Evolución del peso a los 6 meses (%)	Evolución del peso a los 12 meses (%)	p-valor*
Exenatida (n= 7)	95,6 (± 17,8)	-1,4 (± 5,3)	-2,6 (± 6,7)	> 0,05
Albiglutida (n= 5)	79,7 (± 9,5)	-0,9 (± 2,0)	-0,8 (± 4,2)	
Lixisenatida (n= 4)	106,1 (± 20,0)	-0,9 (± 4,8)	-1,9 (± 6,8)	
Liraglutida (n= 62)**	97,4 (± 15,5)	-4,8 (± 4,4)	-5,3 (± 5,6)	
Exenatida lar (n= 12)	103,8 (± 23,6)	-1,9 (± 4,0)	-3,9 (± 9,8)	
Dulaglutida (n= 15)	94,8 (± 20,0)	-1,1 (± 6,5)	-1,5 (± 5,6)	
*p-valor de interacción				
**Incluye los pacientes con dosis de 1,2 y de 1,8 mg				

Tabla 79. Evolución de peso estratificado por arGLP1

En la Tabla 78 y en la Tabla 79 se presenta el análisis de efectividad estratificado por arGLP1. No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes fármacos.

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.3.5 Análisis de efectividad según HbA<sub>1c</sub> inicial

A continuación, se detallan en los resultados del análisis de efectividad valorado como efecto de HbA<sub>1c</sub>, peso y objetivo combinado a los 12 meses por método de regresión según la HbA<sub>1c</sub> al inicio del estudio.

<b>Modelo</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Estadístico t</b>	<b>P valor</b>	<b>Intervalo de confianza (95%)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub>*</b>						
HbA <sub>1c</sub> inicial	-0,741	0,060	-12,37	<b>0,000</b>	-0,860	-0,622
Constante	5,317	0,538	9,88	0,000	4,249	6,384
<b>Peso*</b>						
HbA <sub>1c</sub> inicial	0,9505	0,252	3,88	<b>0,000</b>	0,451	1,450
Constante	-11,752	2,264	-5,19	0,000	-16,243	-7,261
<b>Objetivo combinado**</b>			<b>Estadístico z</b>			
HbA <sub>1c</sub> inicial	-0,705	0,219	-3,21	<b>0,001</b>	-1,135	-0,274
Constante	4,872	1,815	2,68	0,007	1,315	8,429
* Regresión lineal						
** Regresión logística						

Tabla 80. Análisis de efectividad según HbA<sub>1c</sub> inicial en iSGLT2

<b>Modelo</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Estadístico t</b>	<b>P valor</b>	<b>Intervalo de confianza (95%)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub>*</b>						
HbA <sub>1c</sub> inicial	-0,698	0,066	-10,64	<b>0,000</b>	-0,828	-0,568
Constante	4,937	0,573	8,62	0,000	3,802	6,073
<b>Peso*</b>						
HbA <sub>1c</sub> inicial	0,339	0,369	0,91	0,364	-0,395	1,067
Constante	-6,913	3,217	-2,15	0,034	-13,294	-0,532
<b>Objetivo combinado**</b>			<b>Estadístico z</b>			
HbA <sub>1c</sub> inicial	-0,588	0,174	-3,39	<b>0,001</b>	-0,928	-0,248
Constante	3,700	1,386	2,67	0,008	0,985	6,416
* Regresión lineal						
** Regresión logística						

Tabla 81. Análisis de efectividad según HbA<sub>1c</sub> inicial en arGLP1

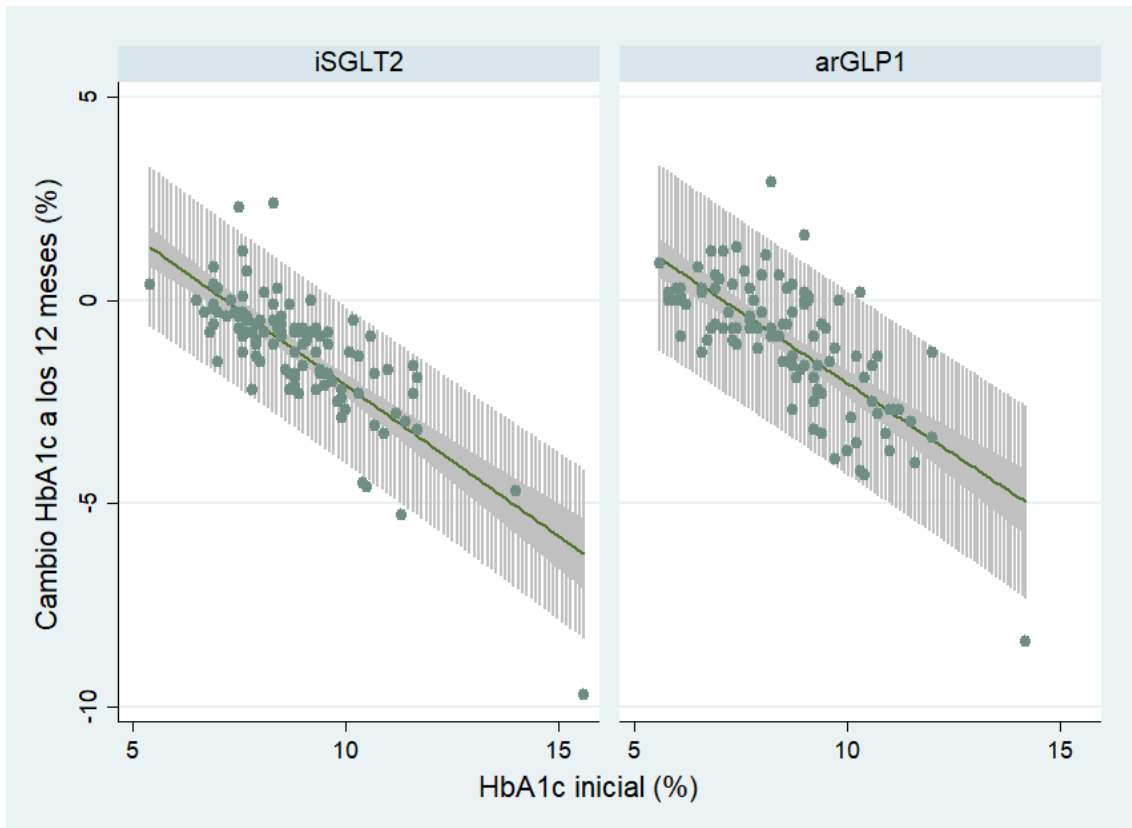


Ilustración 54. Modelo de regresión entre HbA<sub>1c</sub> inicial y a los 12 meses

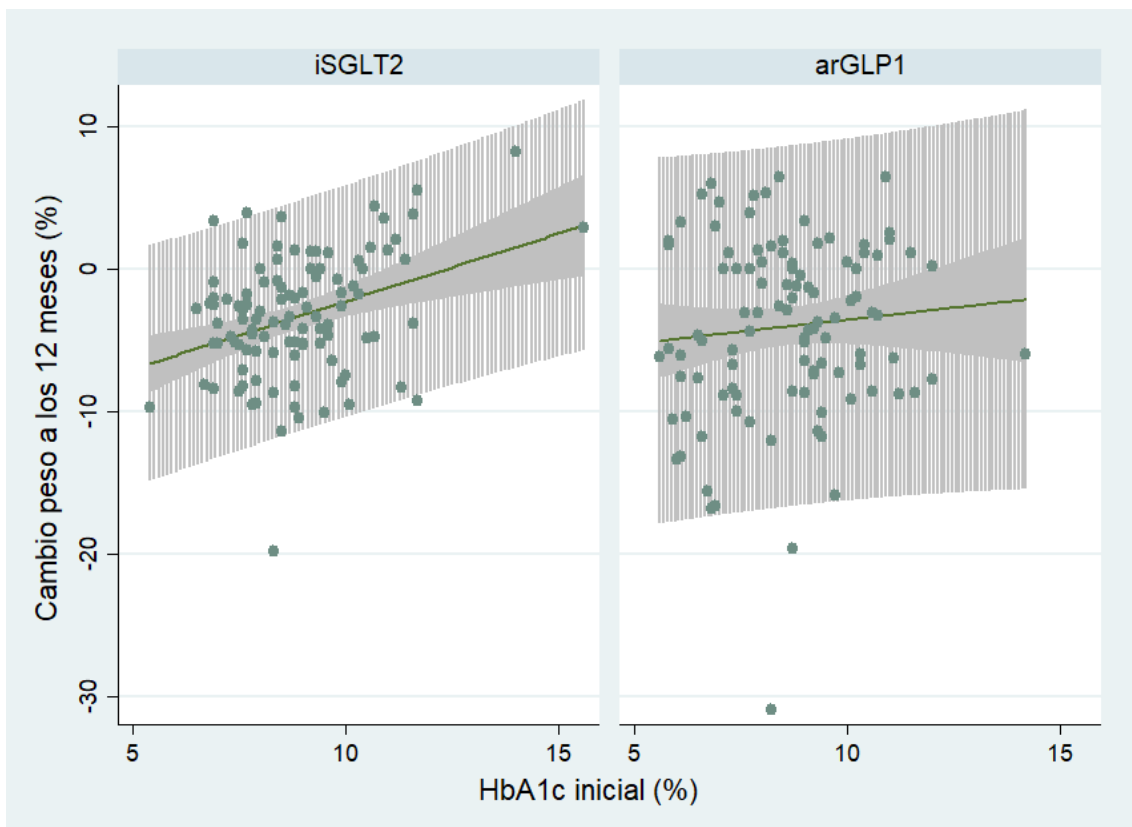


Ilustración 55. Modelo de regresión entre HbA<sub>1c</sub> inicial y peso a los 12 meses

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.3.6 Análisis de efectividad según índice de masa corporal inicial

A continuación, se detallan en los resultados del análisis de efectividad valorado como efecto de HbA<sub>1c</sub>, peso y objetivo combinado a los 12 meses por método de regresión según el IMC al inicio del estudio.

Modelo	Coeficiente	Error estándar	Estadístico t	P valor	Intervalo de confianza (95%)	
HbA <sub>1c</sub> *						
IMC inicial	0,034	0,031	1,07	0,286	-0,029	0,096
Constante	-2,302	1,011	-2,28	0,025	-4,313	-0,292
<b>Peso*</b>						
IMC inicial	0,012	0,088	0,14	0,886	-0,161	0,187
Constante	-3,602	2,832	-1,27	0,207	-9,228	2,023
<b>Objetivo combinado**</b>			<b>Estadístico z</b>			
IMC inicial	0,041	0,048	0,84	0,400	-0,054	0,136
Constante	-2,660	1,597	-1,67	0,096	-5,791	0,470
* Regresión lineal						
** Regresión logística						

Tabla 82. Análisis de efectividad según IMC inicial en iSGLT2

Modelo	Coeficiente	Error estándar	Estadístico t	P valor	Intervalo de confianza (95%)	
HbA <sub>1c</sub> *						
IMC inicial	0,013	0,025	0,52	0,606	-0,037	0,063
Constante	-1,631	0,975	-1,67	0,098	-3,568	0,305
<b>Peso*</b>						
IMC inicial	-0,179	0,098	-1,82	0,072	-0,374	0,017
Constante	2,506	3,794	0,66	0,511	-5,031	10,043
<b>Objetivo combinado**</b>			<b>Estadístico z</b>			
IMC inicial	0,096	0,037	2,59	<b>0,010</b>	0,023	0,168
Constante	-4,759	1,474	-3,23	0,001	-7,649	-1,869
* Regresión lineal						
** Regresión logística						

Tabla 83. Análisis de efectividad según IMC inicial en arGLP1

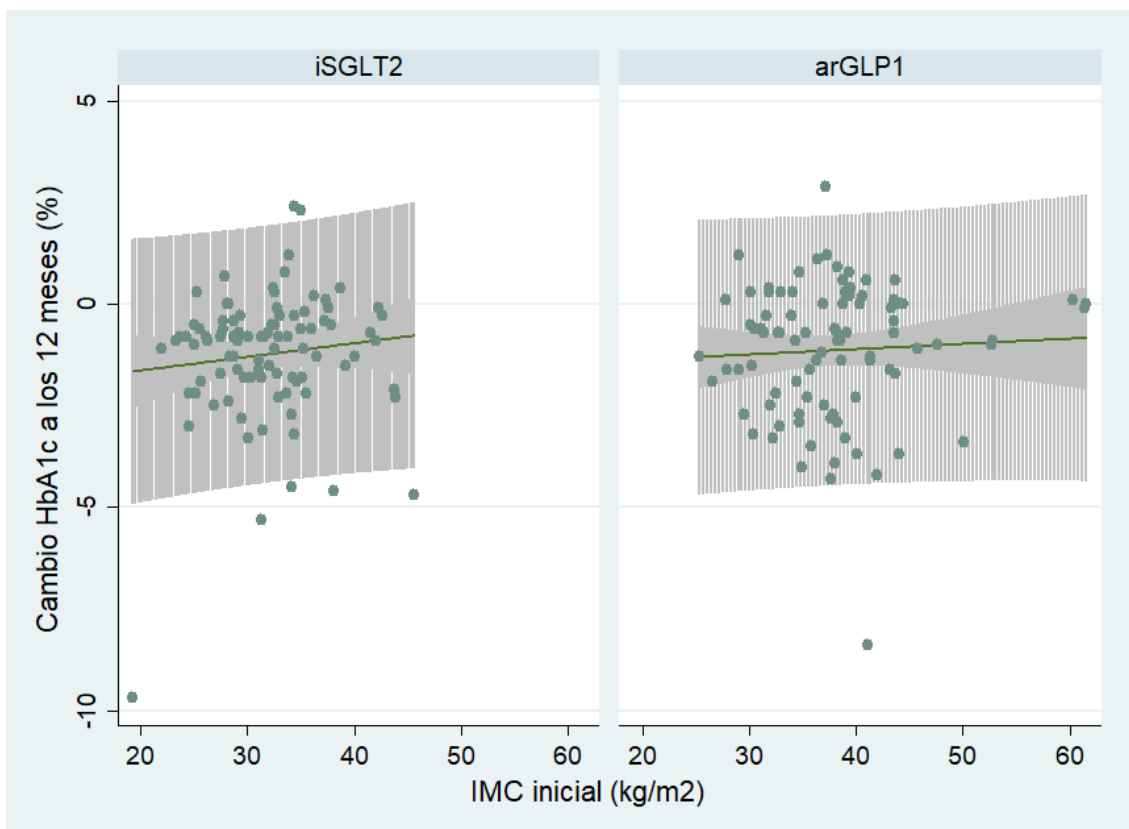


Ilustración 56. Modelo de regresión entre IMC inicial y HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses

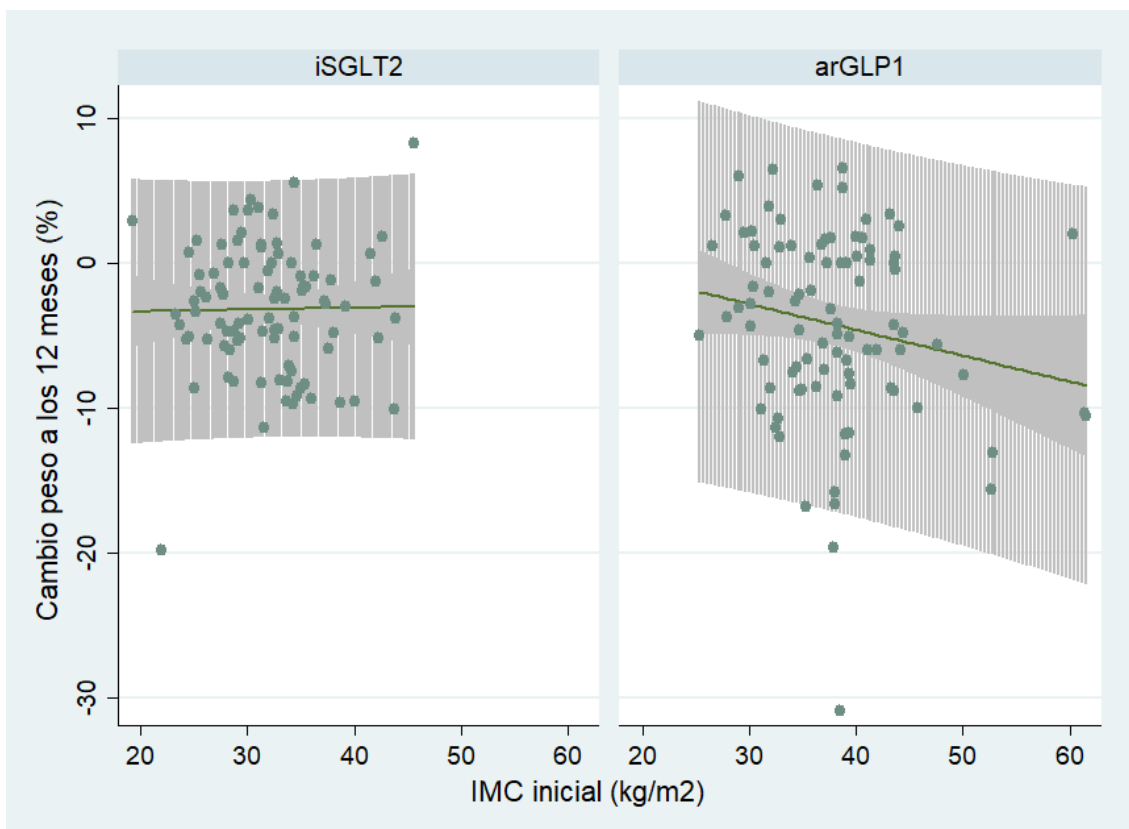


Ilustración 57. Modelo de regresión entre IMC inicial y peso a los 12 meses

#### 4.3.7 Análisis multivariante de efectividad de HbA<sub>1c</sub>

A continuación, se detallan los resultados del análisis multivariante de evolución de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses, incluyendo las variables IMC, HbA<sub>1c</sub> y filtrado glomerular al inicio de tratamiento, sexo, años de evolución y uso de fármacos previo al inicio de tratamiento.

Modelo HbA <sub>1c</sub>	Coficiente	Error estándar	Estadístico t	P valor	Intervalo de confianza (95%)	
HbA <sub>1c</sub> inicial	-0,798	0,060	-13,34	<b>0,000</b>	-0,918	-0,679
IMC inicial	0,033	0,192	1,74	0,086	-0,005	0,071
Filtrado glomerular inicial	-0,001	0,004	-0,24	0,814	-0,008	0,007
Sexo*						
Femenino	0,230	0,203	1,14	0,260	-0,173	0,633
Insulina previa**						
Sí	0,177	0,221	0,80	0,42	-0,262	0,616
iDPP4 previo**						
Sí	-0,075	0,239	-0,31	0,755	-0,552	0,402
Pioglitazona previa**						
Sí	1,062	0,344	3,08	<b>0,003</b>	0,376	1,748
Glinida previa**						
Sí	-0,090	0,340	-0,26	0,793	-0,768	0,588
Sulfonilurea previa**						
Sí	0,236	0,291	0,81	0,420	-0,343	0,815
Metformina previa**						
Sí	-0,282	0,290	-0,97	0,335	-0,860	0,296
Tiempo de evolución***						
6-15 años	0,799	0,291	2,75	<b>0,007</b>	0,220	1,378
> 15 años	0,883	0,292	3,02	<b>0,003</b>	0,301	1,464
Constante	4,192	1,014	4,13	0,000	2,172	6,212
* Tomado como referencia sexo masculino						
** Tomado como referencia la no prescripción previa						
*** Tomando como referencia < 5 años						

Tabla 84. Regresión múltiple para HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses en iSGLT2

Modelo	Coeficiente	Error estándar	Estadístico t	P valor	Intervalo de confianza (95%)	
HbA <sub>1c</sub>						
HbA <sub>1c</sub> inicial	-0,724	0,074	-9,84	<b>0,000</b>	-0,871	-0,578
IMC inicial	-0,010	0,020	-0,51	0,610	0,050	0,030
Filtrado glomerular inicial	-0,010	0,005	-2,25	0,027	-0,019	-0,012
Sexo*						
Femenino	-0,039	0,269	-0,15	0,885	-0,575	0,497
Insulina previa**						
Sí	0,347	0,287	1,21	0,231	-0,225	0,919
iDPP4 previo**						
Sí	0,300	0,266	1,13	0,263	-0,230	0,829
Pioglitazona previa**						
Sí	-0,056	0,405	-0,14	0,890	-0,862	0,750
Glinida previa**						
Sí	0,439	0,375	1,17	0,245	-0,307	1,185
Sulfonilurea previa**						
Sí	-0,179	0,337	-0,53	0,597	-0,850	0,492
Metformina previa**						
Sí	0,479	0,331	1,45	0,152	-0,180	1,139
Tiempo de evolución***						
6-15 años	0,398	0,340	1,17	0,246	-0,280	1,076
> 15 años	0,836	0,337	2,48	<b>0,015</b>	0,165	1,507
Constante	5,238	1,206	4,34	0,000	2,834	7,641

\* Tomado como referencia sexo masculino  
\*\* Tomado como referencia la no prescripción previa  
\*\*\* Tomando como referencia < 5 años

Tabla 85. Regresión múltiple para HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses en arGLP1

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.3.8 Análisis multivariante de efectividad de peso

A continuación, se detallan los resultados del análisis multivariante del descenso de peso a los 12 meses, incluyendo las variables IMC, HbA<sub>1c</sub> y filtrado glomerular al inicio de tratamiento, sexo, años de evolución y uso de fármacos previo al inicio de tratamiento.

Modelo	Coeficiente	Error estándar	Estadístico t	P valor	Intervalo de confianza (95%)	
Peso						
HbA <sub>1c</sub> inicial	0,971	0,291	3,34	<b>0,001</b>	0,392	1,550
IMC inicial	0,024	0,093	0,26	0,798	-0,161	0,209
Filtrado glomerular inicial	-0,011	0,018	-0,63	0,533	-0,048	0,025
Sexo*						
Femenino	-0,252	0,984	-0,26	0,798	-2,212	1,707
Insulina previa**						
Sí	-0,494	1,071	-0,46	0,646	-2,627	1,639
iDPP4 previo**						
Sí	-0,215	1,162	-0,19	0,854	-2,531	2,100
Pioglitazona previa**						
Sí	-0,941	1,67	-0,56	0,576	-4,273	2,391
Glinida previa**						
Sí	-0,773	1,654	-0,47	0,642	-4,066	2,521
Sulfonilurea previa**						
Sí	-0,626	1,411	-0,44	0,658	-3,437	2,184
Metformina previa**						
Sí	-0,429	1,409	-0,30	0,762	-3,236	2,378
Tiempo de evolución***						
6-15 años	2,487	1,412	1,76	0,082	-0,326	5,300
> 15 años	2,192	1,418	1,55	0,126	-0,632	5,016
Constante	-12,258	4,926	-2,49	0,015	-22,068	-2,448
* Tomado como referencia sexo masculino						
** Tomado como referencia la no prescripción previa						
*** Tomando como referencia < 5 años						

Tabla 86. Regresión múltiple para peso a los 12 meses en iSGLT2



Modelo	Coeficiente	Error estándar	Estadístico t	P valor	Intervalo de confianza (95%)	
Peso						
HbA <sub>1c</sub> inicial	0,593	0,405	1,46	0,147	-0,214	1,401
IMC inicial	-0,195	0,110	-1,77	0,081	-0,414	0,024
Filtrado glomerular inicial	-0,009	0,025	-0,36	0,717	-0,058	0,040
Sexo*						
Femenino	-1,252	1,481	-0,85	0,401	-4,202	1,699
Insulina previa**						
Sí	-1,103	1,581	-0,70	0,488	-4,253	2,048
iDPP4 previo**						
Sí	-1,900	1,462	-1,30	0,198	-4,812	1,013
Pioglitazona previa**						
Sí	-1,518	2,227	-0,68	0,498	-5,955	2,920
Glinida previa**						
Sí	-1,576	2,062	-0,76	0,447	-5,684	2,531
Sulfonilurea previa**						
Sí	-2,504	1,854	-1,35	0,181	-6,198	1,190
Metformina previa**						
Sí	2,845	1,821	1,56	0,123	-0,784	6,473
Tiempo de evolución***						
6-15 años	2,891	1,872	1,54	0,127	-0,840	6,622
> 15 años	2,107	1,854	1,14	0,259	-1,587	5,800
Constante	-2,216	6,640	-0,33	0,739	-15,446	11,013
* Tomado como referencia sexo masculino						
** Tomado como referencia la no prescripción previa						
*** Tomando como referencia < 5 años						

Tabla 87. Regresión múltiple para peso a los 12 meses en arGLP1

#### 4.3.9 Modelo predictivos y curvas COR

##### 4.3.9.1 Modelos predictivos y curvas COR para objetivo de HbA<sub>1c</sub>

En la Tabla 88 se muestra el área bajo la curva de diferentes modelos con 1 o 2 variables en el grupo iSGLT2 para el objetivo de HbA<sub>1c</sub>. En la Ilustración 58 y en la Ilustración 59 se presentan las curvas COR de los modelos con HbA<sub>1c</sub> inicial y HbA<sub>1c</sub> junto con tiempo de evolución (línea continua) comparado con el mejor modelo predictivo (línea de puntos).

Variable/s predictiva/s	ABC	Error estándar	Intervalo de confianza		p valor*
HbA <sub>1c</sub> inicial	0,7545	0,063	0,632	0,877	0,005
IMC inicial	0,4765	0,072	0,335	0,618	0,000
Sexo	0,5455	0,061	0,426	0,665	0,000
Tiempo evolución	0,6595	0,063	0,536	0,783	0,000
Insulina previa	0,6299	0,058	0,517	0,743	0,000
HbA <sub>1c</sub> inicial # IMC**	0,7971	0,053	0,692	0,902	0,005
HbA <sub>1c</sub> inicial # Tiempo evolución**	0,8360	0,047	0,745	0,927	0,023
Modelo máximo	0,9245	0,031	0,863	0,986	-
* Comparado con el modelo máximo					
** Análisis predictivo con 2 variables					

Tabla 88. Modelos predictivos para objetivo HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses en iSGLT2

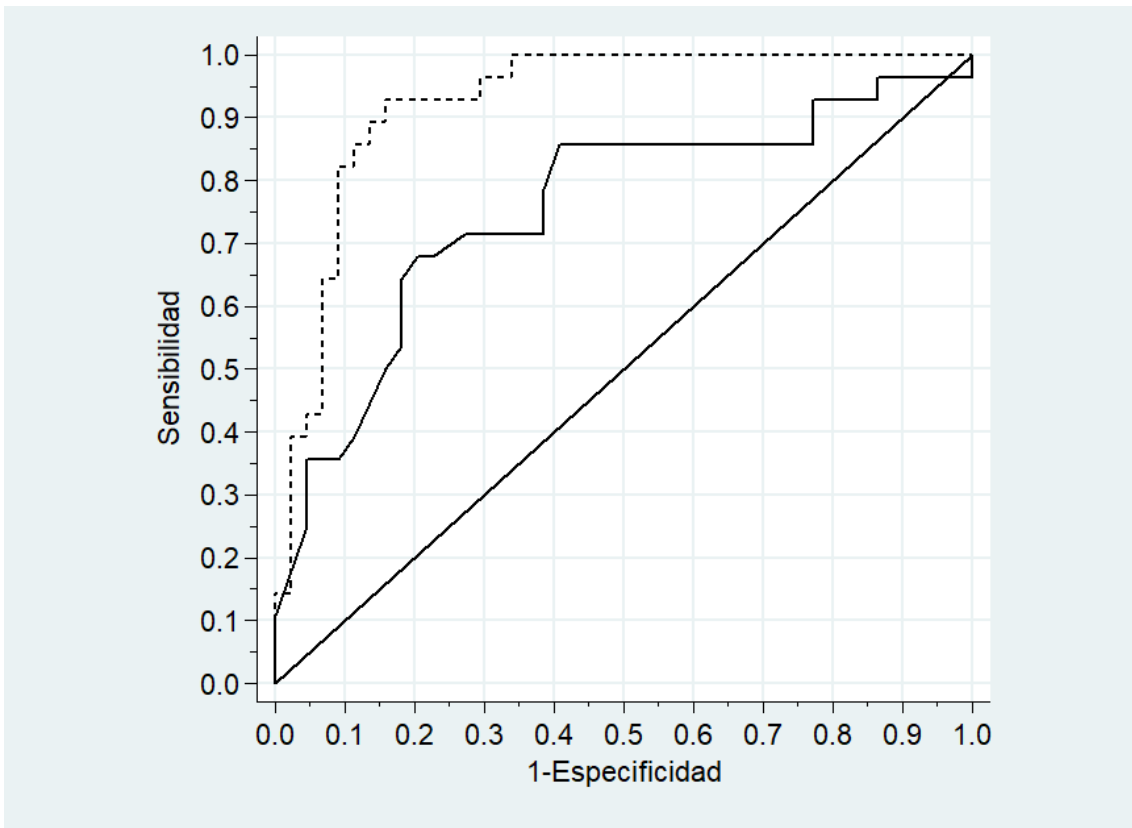


Ilustración 58. Comparación de curvas COR para objetivo de HbA<sub>1c</sub> entre modelo predictivo con HbA<sub>1c</sub> inicial y modelo máximo en iSGLT2

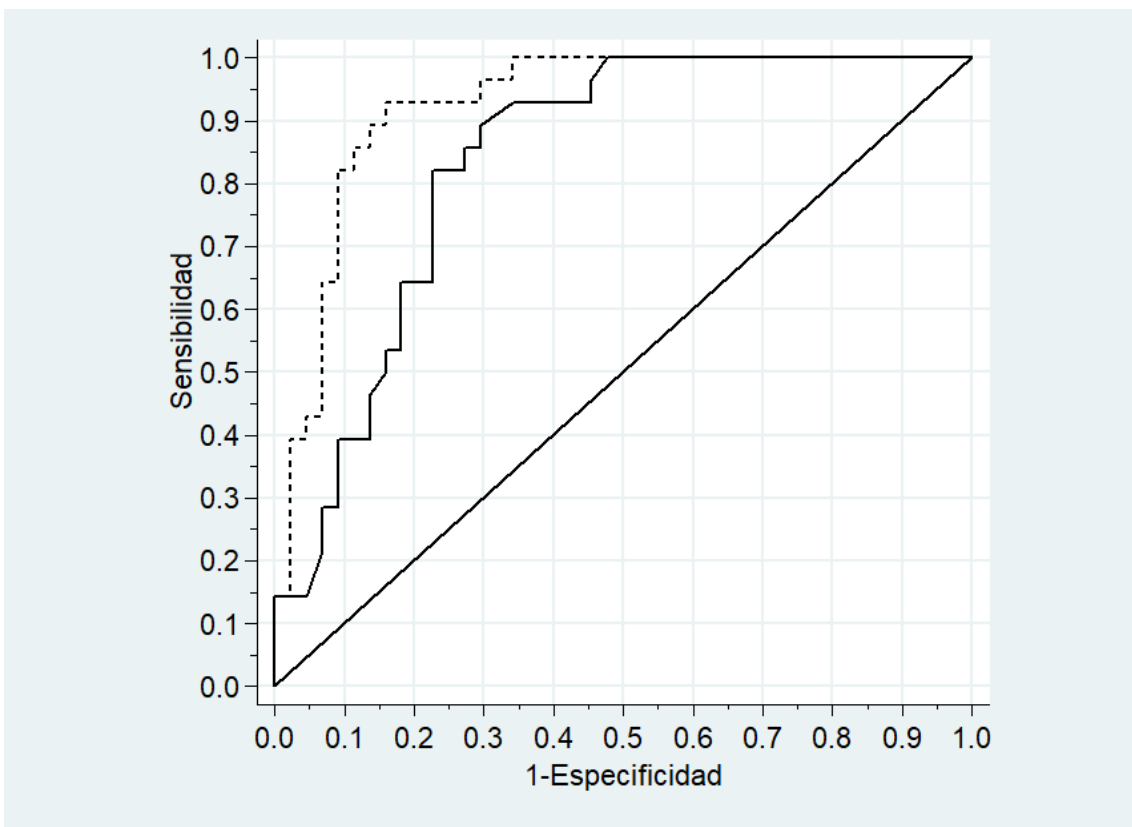


Ilustración 59. Comparación de curvas COR para objetivo de HbA<sub>1c</sub> entre modelo predictivo con HbA<sub>1c</sub> inicial y tiempo de evolución de diabetes y modelo máximo en iSGLT2

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

En la Tabla 89 muestra el área bajo la curva de diferentes modelos con 1 o 2 variables en el grupo arGLP1 para el objetivo de HbA<sub>1c</sub>. En la Ilustración 60 y en la Ilustración 61 se presentan las curvas COR de los modelos con HbA<sub>1c</sub> inicial y HbA<sub>1c</sub> junto con tiempo de evolución (línea continua) comparado con el mejor modelo predictivo (línea de puntos).

Variable/s predictiva/s	ABC	Error estándar	Intervalo de confianza		p valor*
HbA <sub>1c</sub> inicial	0,767	0,054	0,661	0,873	0,008
IMC inicial	0,612	0,062	0,491	0,733	0,000
Sexo	0,500	0,054	0,395	0,607	0,000
Tiempo evolución	0,569	0,060	0,452	0,686	0,000
Insulina previa	0,620	0,053	0,516	0,724	0,000
HbA <sub>1c</sub> inicial # IMC**	0,810	0,048	0,716	0,904	0,032
HbA <sub>1c</sub> inicial # Tiempo evolución**	0,828	0,045	0,741	0,916	0,024
Modelo máximo	0,897	0,034	0,831	0,964	-
* Comparado con el modelo máximo					
** Análisis predictivo con 2 variables					

Tabla 89. Modelos predictivos para objetivo HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses en arGLP1

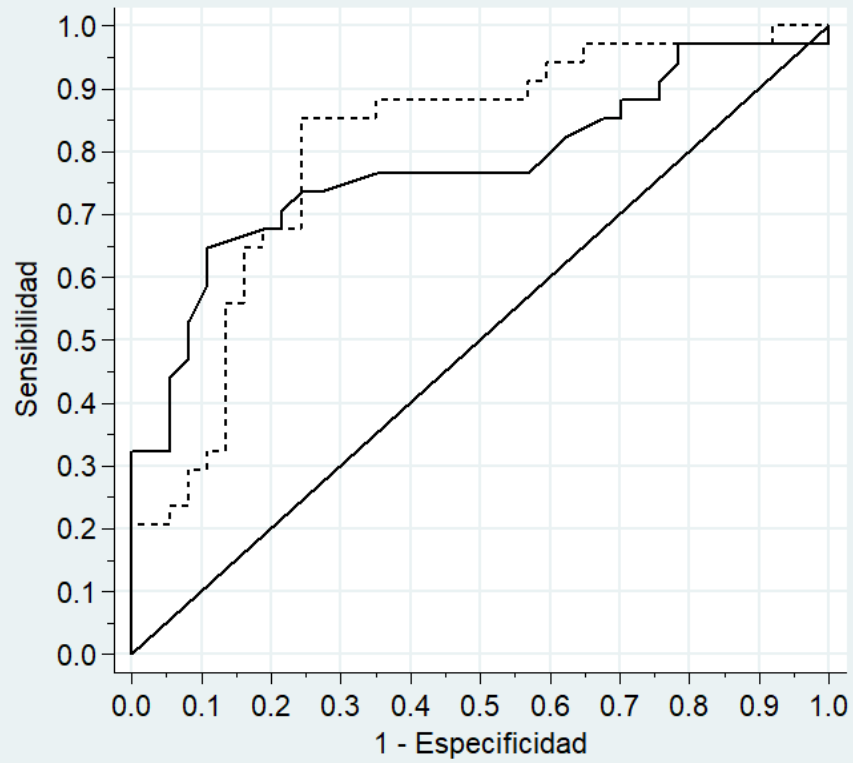


Ilustración 60. Comparación de curvas COR para objetivo de  $HbA_{1c}$  entre modelo predictivo con  $HbA_{1c}$  inicial y modelo máximo en arGLP1

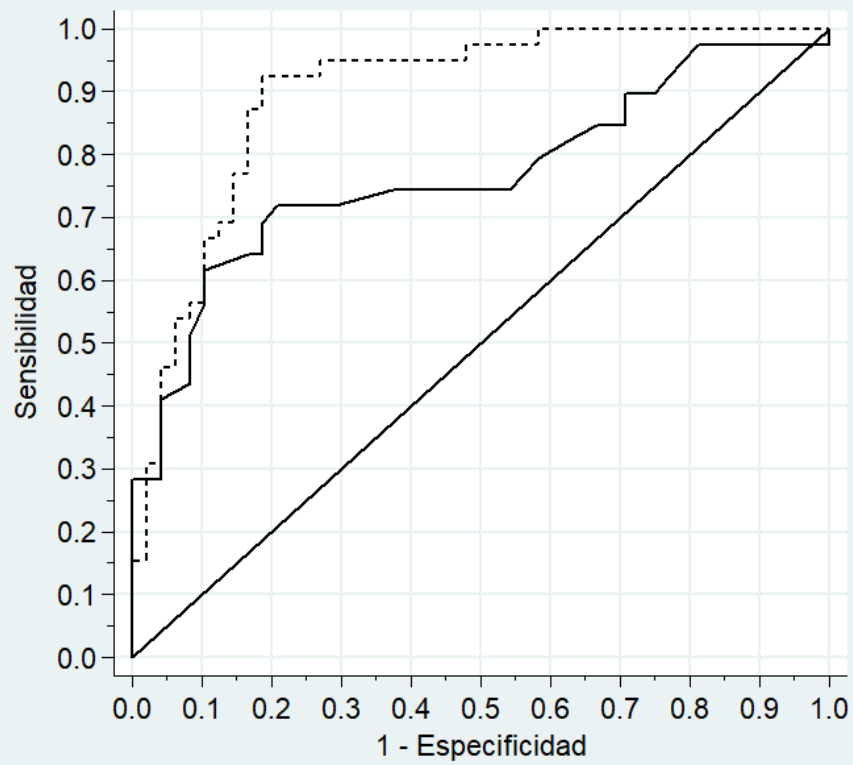


Ilustración 61. Comparación de curvas COR para objetivo de  $HbA_{1c}$  entre modelo predictivo con  $HbA_{1c}$  inicial y tiempo de evolución de diabetes y modelo máximo en arGLP1

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.3.9.2 Modelos predictivos y curvas COR para objetivo de peso

En la Tabla 90 se muestra el área bajo la curva de diferentes modelos con 1 o 2 variables en el grupo iSGLT2 para el objetivo de peso. En la Ilustración 62 y en la Ilustración 63 se presentan las curvas COR de los modelos con HbA<sub>1c</sub> inicial y HbA<sub>1c</sub> junto con tiempo de evolución (línea continua) comparado con el mejor modelo predictivo (línea de puntos).

Variable/s predictiva/s	ABC	Error estándar	Intervalo de confianza		p valor*
HbA <sub>1c</sub> inicial	0,606	0,061	0,487	0,724	0,010
IMC inicial	0,526	0,062	0,404	0,648	0,002
Sexo	0,538	0,053	0,435	0,642	0,001
Tiempo evolución	0,594	0,057	0,483	0,705	0,005
Insulina previa	0,595	0,052	0,492	0,698	0,003
HbA <sub>1c</sub> inicial # IMC**	0,644	0,059	0,527	0,760	0,031
HbA <sub>1c</sub> inicial # Tiempo evolución**	0,654	0,059	0,539	0,769	0,039
Modelo máximo	0,765	0,050	0,667	0,862	-
* Comparado con el modelo máximo					
** Análisis predictivo con 2 variables					

Tabla 90. Modelos predictivos para objetivo peso a los 12 meses en iSGLT2

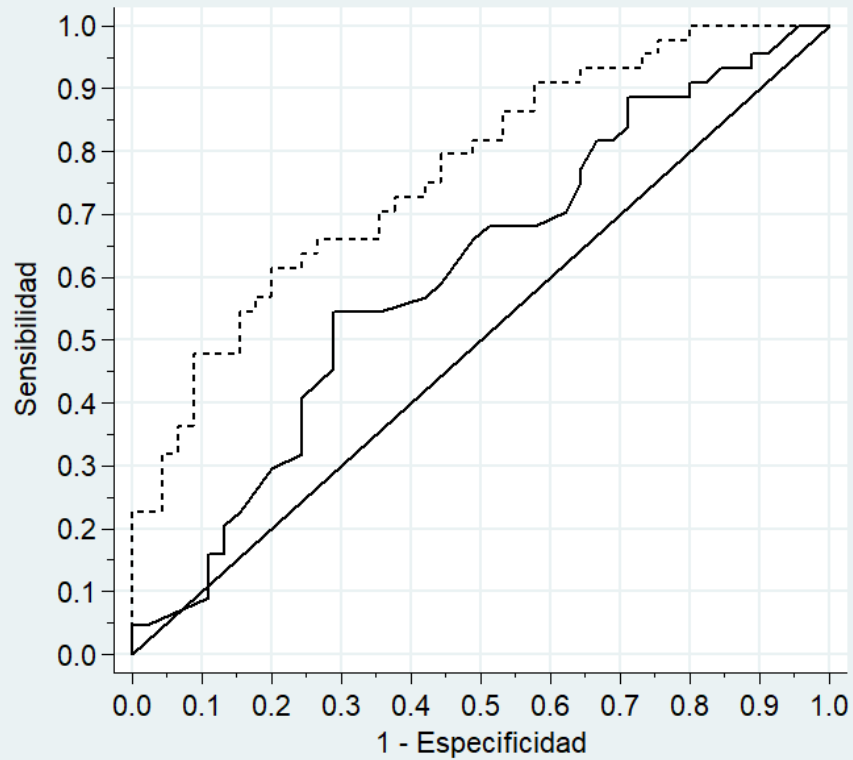


Ilustración 62. Comparación de curvas COR para objetivo de peso entre modelo predictivo con  $HbA_{1c}$  inicial y modelo máximo en isGLT2

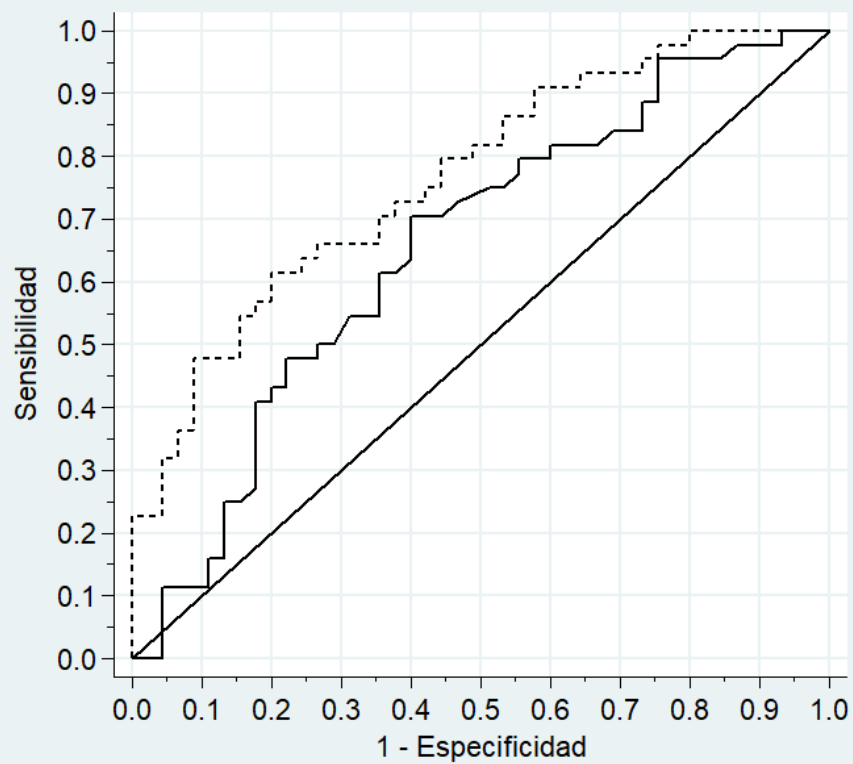


Ilustración 63. Comparación de curvas COR para objetivo de peso entre modelo predictivo con  $HbA_{1c}$  inicial y tiempo de evolución de diabetes y modelo máximo en isGLT2

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

En la Tabla 91 se muestra el área bajo la curva de diferentes modelos con 1 o 2 variables en el grupo arGLP1 para el objetivo de peso. En la Ilustración 64 y en la Ilustración 65 se presentan las curvas COR de los modelos con HbA<sub>1c</sub> inicial y HbA<sub>1c</sub> junto con tiempo de evolución (línea continua) comparado con el mejor modelo predictivo (línea de puntos).

Variable/s predictiva/s	ABC	Error estándar	Intervalo de confianza		p valor*
HbA <sub>1c</sub> inicial	0,569	0,062	0,447	0,691	0,006
IMC inicial	0,570	0,062	0,448	0,692	0,005
Sexo	0,582	0,053	0,477	0,686	0,003
Tiempo evolución	0,630	0,057	0,519	0,741	0,019
Insulina previa	0,507	0,054	0,401	0,614	0,001
HbA <sub>1c</sub> inicial # IMC**	0,541	0,063	0,418	0,664	0,003
HbA <sub>1c</sub> inicial # Tiempo evolución**	0,663	0,059	0,548	0,779	0,068
Modelo máximo	0,763	0,055	0,655	0,871	-
* Comparado con el modelo máximo					
** Análisis predictivo con 2 variables					

Tabla 91. Modelos predictivos para objetivo peso a los 12 meses en arGLP1



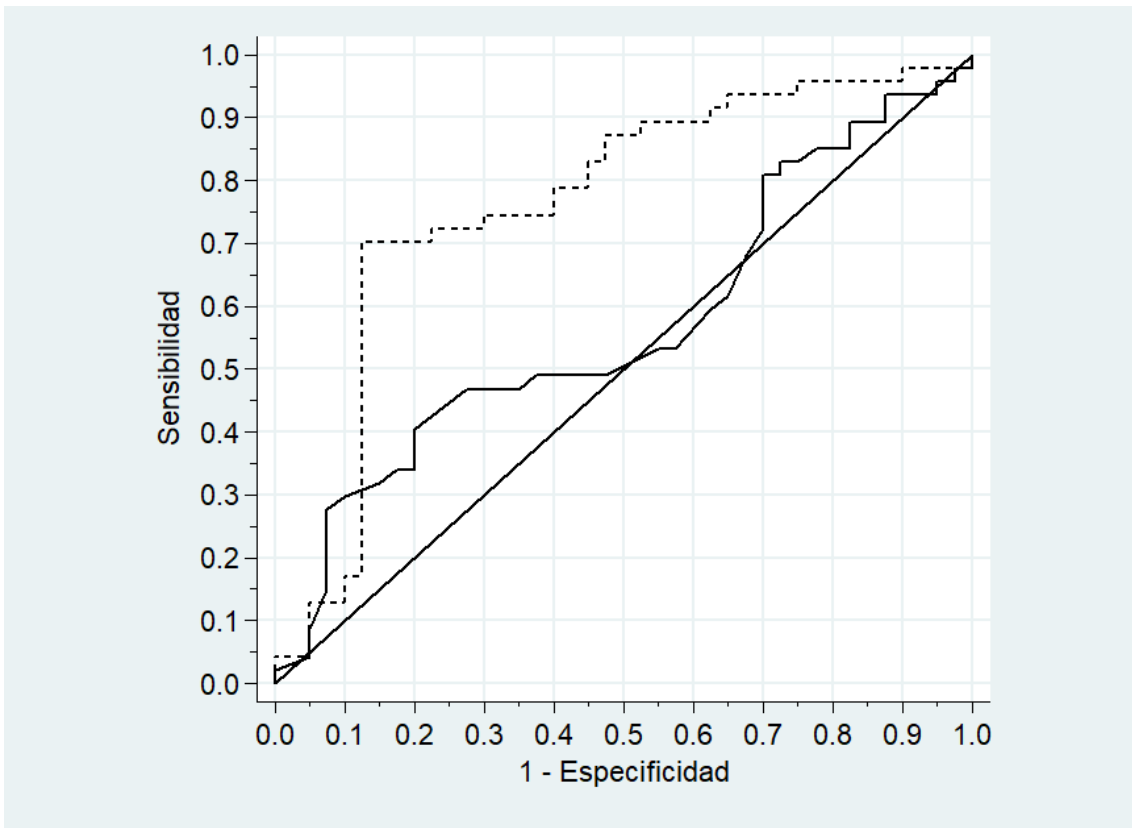


Ilustración 64. Comparación de curvas COR para objetivo de peso entre modelo predictivo con HbA<sub>1c</sub> inicial y modelo máximo en arGLP1

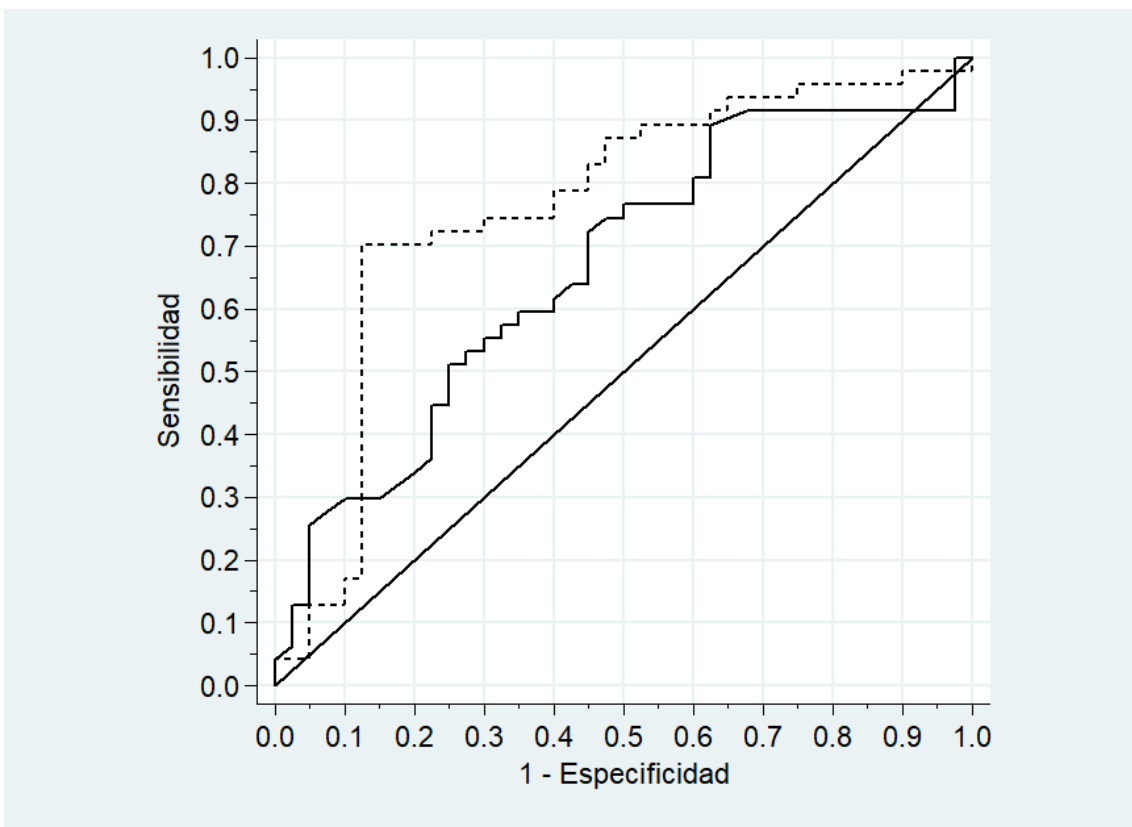


Ilustración 65. Comparación de curvas COR para objetivo de peso entre modelo predictivo con HbA<sub>1c</sub> inicial y tiempo de evolución de diabetes y modelo máximo en arGLP1

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

4.3.9.3 Modelos predictivos y curvas COR para objetivo combinado

En la Tabla 92 se muestra el área bajo la curva de diferentes modelos con 1 o 2 variables en el grupo iSGLT2 para el objetivo combinado. En la Ilustración 66 y en la Ilustración 67 se presentan las curvas COR de los modelos con HbA<sub>1c</sub> inicial y HbA<sub>1c</sub> junto con tiempo de evolución (línea continua) comparado con el mejor modelo predictivo (línea de puntos).

Variable/s predictiva/s	ABC	Error estándar	Intervalo de confianza		p valor*
HbA <sub>1c</sub> inicial	0,744	0,066	0,615	0,874	0,002
IMC inicial	0,600	0,079	0,446	0,754	0,000
Sexo	0,591	0,067	0,459	0,723	0,000
Tiempo evolución	0,713	0,069	0,578	0,847	0,001
Insulina previa	0,659	0,059	0,543	0,775	0,000
HbA <sub>1c</sub> inicial # IMC**	0,806	0,051	0,706	0,905	0,002
HbA <sub>1c</sub> inicial # Tiempo evolución**	0,842	0,045	0,753	0,931	0,010
Modelo máximo	0,948	0,027	0,896	1,000	-
* Comparado con el modelo máximo					
** Análisis predictivo con 2 variables					

Tabla 92. Modelos predictivos para objetivo combinado a los 12 meses en iSGLT2

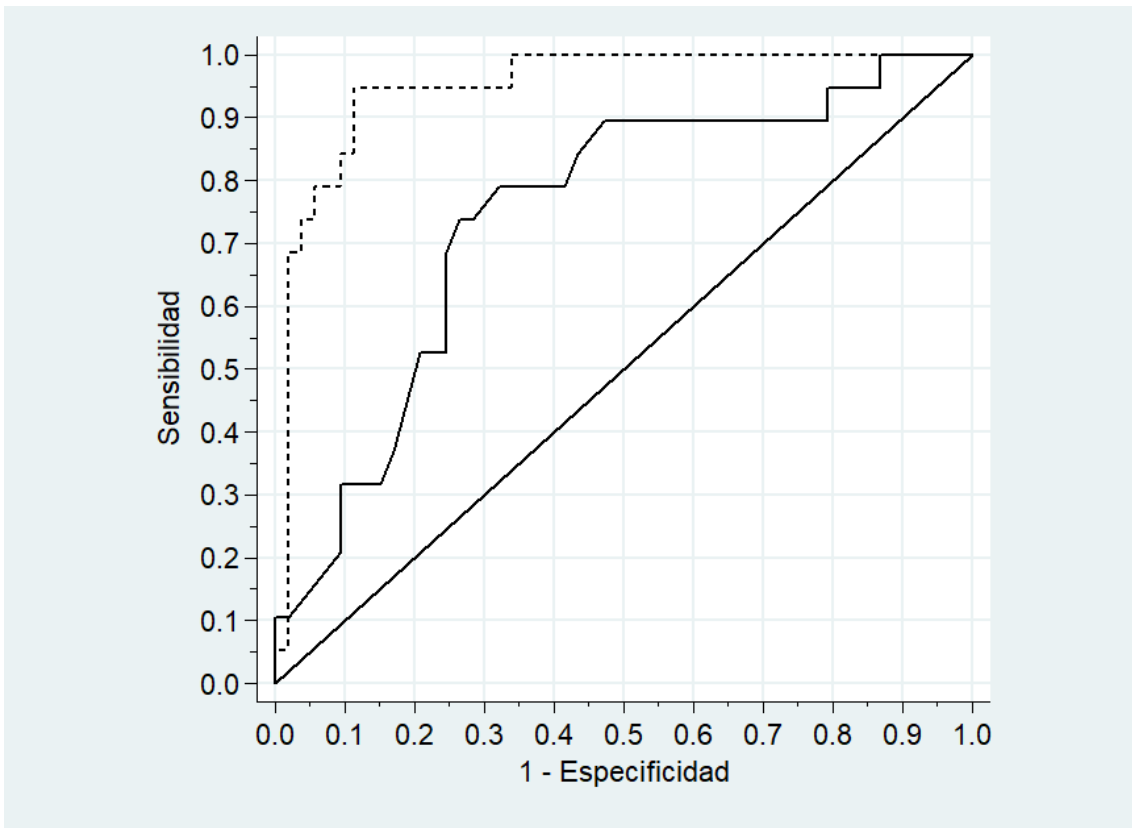


Ilustración 66. Comparación de curvas COR para objetivo combinado entre modelo predictivo con HbA<sub>1c</sub> inicial y modelo máximo en iSGLT2

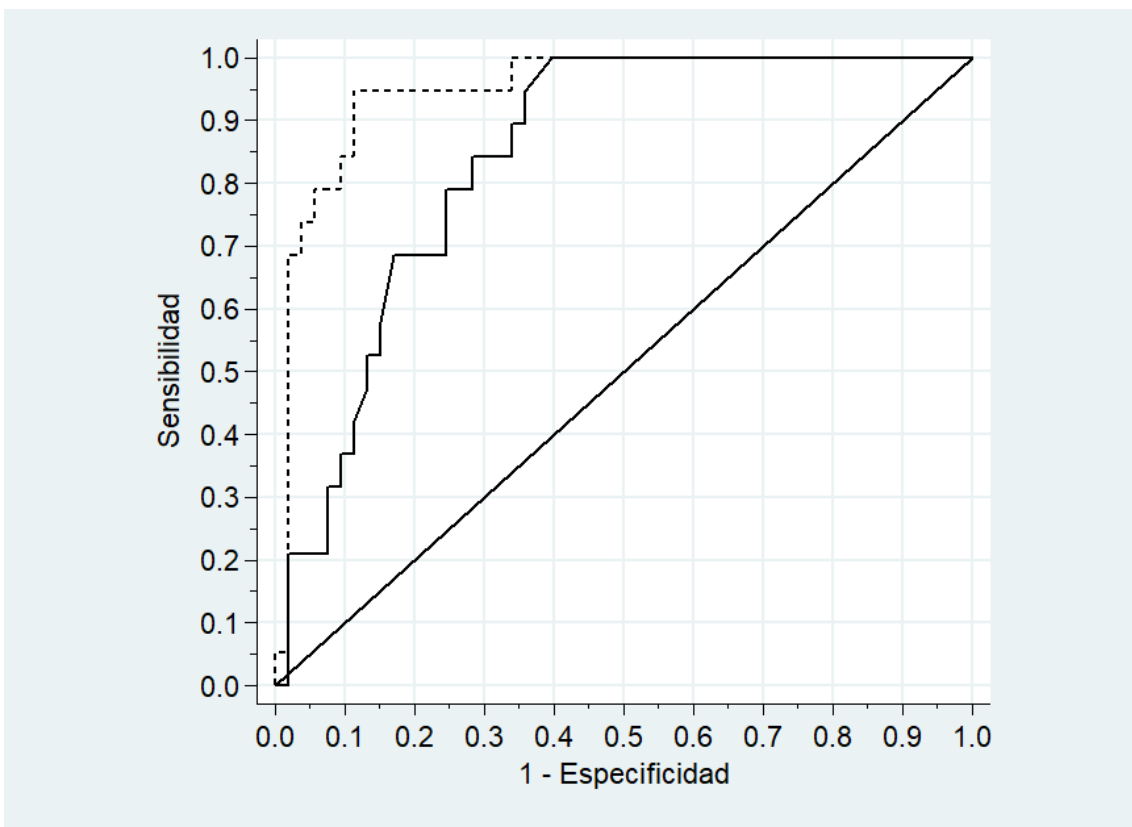


Ilustración 67. Comparación de curvas COR para objetivo combinado entre modelo predictivo con HbA<sub>1c</sub> inicial y tiempo de evolución de diabetes y modelo máximo en iSGLT2

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

En la Tabla 93 se muestra el área bajo la curva de diferentes modelos con 1 o 2 variables en el grupo arGLP1 para el objetivo combinado. En la Ilustración 68 y en la Ilustración 69 se presentan las curvas COR de los modelos con HbA<sub>1c</sub> inicial y HbA<sub>1c</sub> junto con tiempo de evolución (línea continua) comparado con el mejor modelo predictivo (línea de puntos).

Variable/s predictiva/s	ABC	Error estándar	Intervalo de confianza		p valor*
HbA <sub>1c</sub> inicial	0,759	0,065	0,631	0,887	0,051
IMC inicial	0,671	0,067	0,540	0,803	0,008
Sexo	0,600	0,057	0,488	0,712	0,000
Tiempo evolución	0,597	0,065	0,470	0,725	0,000
Insulina previa	0,569	0,060	0,451	0,688	0,000
HbA <sub>1c</sub> inicial # IMC**	0,773	0,062	0,652	0,894	0,089
HbA <sub>1c</sub> inicial # Tiempo evolución**	0,791	0,061	0,671	0,910	0,084
Modelo máximo	0,866	0,044	0,780	0,952	-
* Comparado con el modelo máximo					
** Análisis predictivo con 2 variables					

Tabla 93. Modelos predictivos para objetivo combinado a los 12 meses en arGLP1

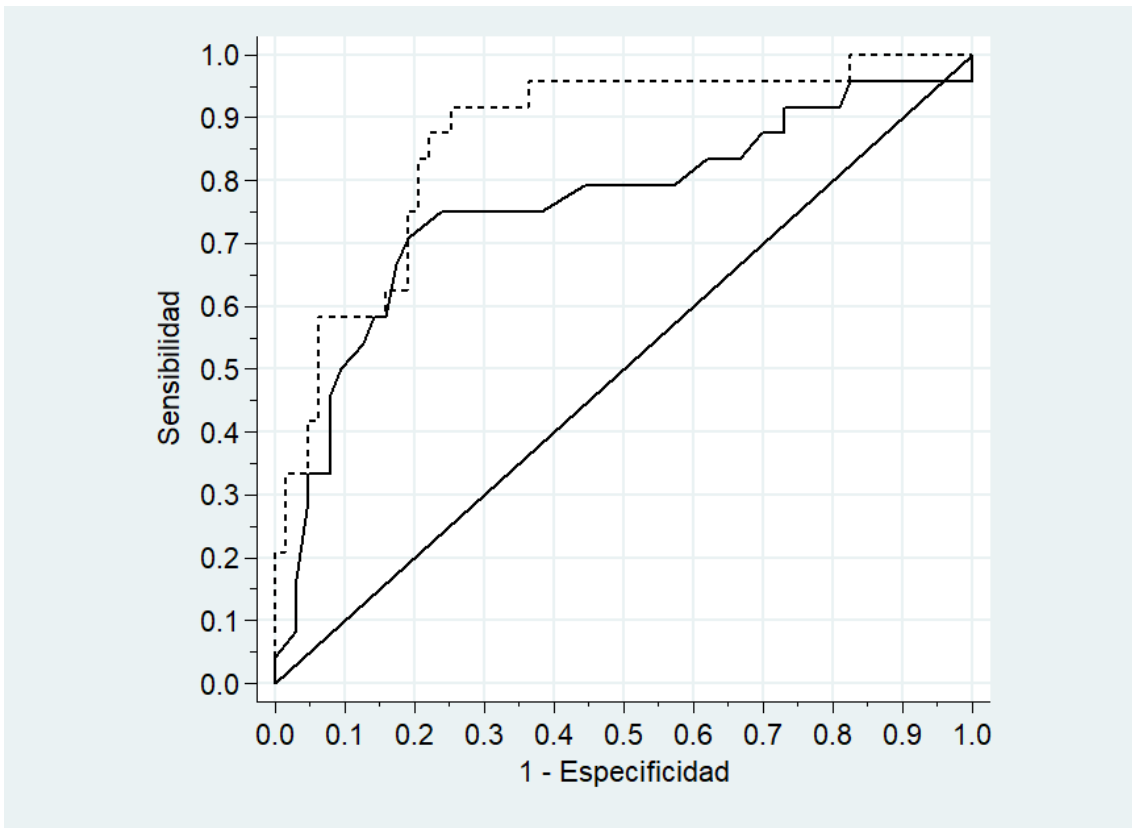


Ilustración 68. Comparación de curvas COR para objetivo combinado entre modelo predictivo con HbA<sub>1c</sub> inicial y modelo máximo en arGLP1

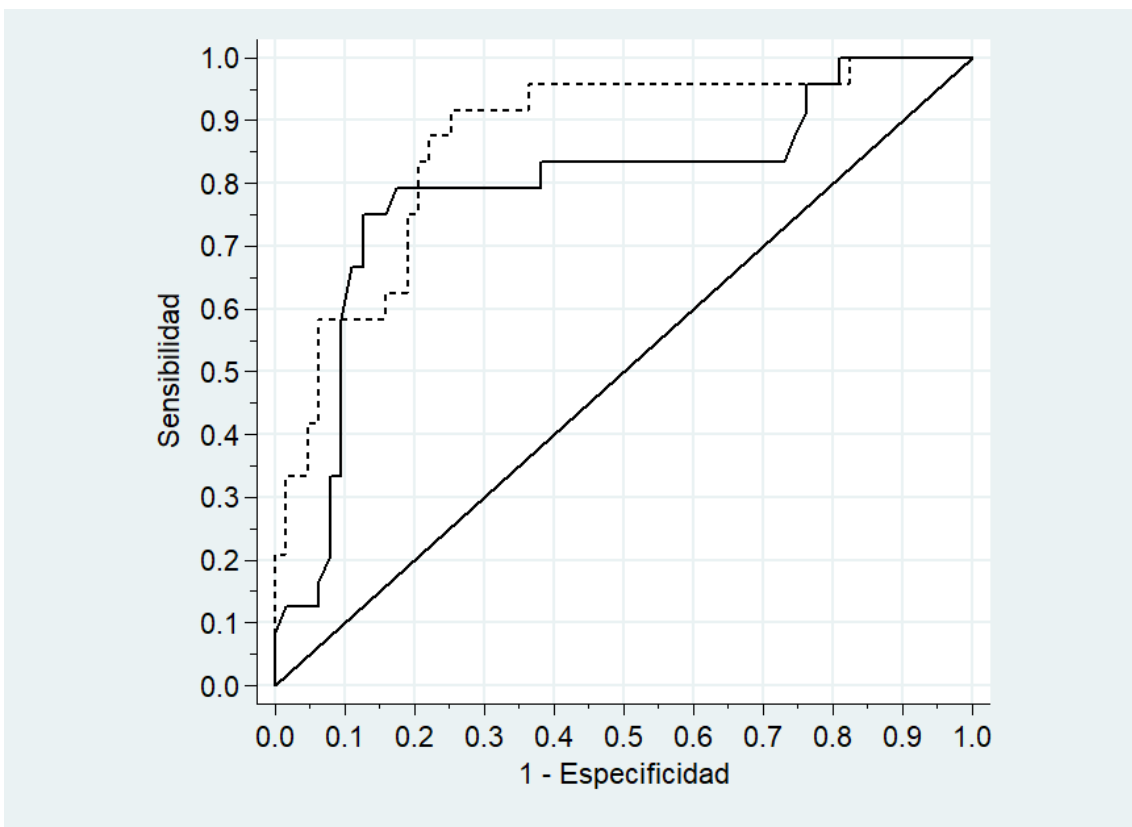


Ilustración 69. Comparación de curvas COR para objetivo combinado entre modelo predictivo con HbA<sub>1c</sub> inicial y tiempo de evolución de diabetes y modelo máximo en arGLP1

## 5. Discusión

### 5.1 Resultados descriptivos

#### 5.1.1 Variables sociodemográficas y clínicas

El porcentaje de mujeres en el grupo iSGLT2 fue del 37,5%, en comparación con un 54,3% en el grupo arGLP1, siendo diferencia estadísticamente significativa, lo que muestra en esta serie de casos la tendencia a prescribir a mujeres con más frecuencia arGLP1. En ambos grupos, el porcentaje de mujeres es mayor que en los ensayos clínicos realizados con estos fármacos.(104,111,122) A nivel hipotético, esta diferencia podría deberse en relación a la diferencia de administración de los fármacos, siendo los fármacos subcutáneos en general más evitados por varones y con menos importancia en el caso del sexo femenino.

La edad media se sitúa en 61,8 años, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 12,3 años en iSGLT2 y de 61,2 años, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 12,6 años en el grupo arGLP1, sin diferencias significativas entre los grupos. Se trata de una población con edad similar a los ensayos clínicos (122), pero un tiempo de evolución de la enfermedad avanzado, con más de 10 años de evolución en ambos grupos de tratamiento.

El porcentaje de complicaciones fue similar en ambos grupos, destacando un mayor porcentaje de enfermedad cardiovascular en la patología macrovascular (17,3% en iSGLT2 y 19,0 en arGLP1) y una mayor prevalencia de retinopatía diabética como complicación microvascular (15,4% en iSGLT2 y 13,3 en arGLP1).

El uso de fármacos previos al inicio de tratamiento muestra la elevada frecuencia en ambos grupos del uso de la metformina, 85,4% en iSGLT2 y 82,4 en arGLP1, con un menor uso del resto de fármacos. Los iDPP4 estaban prescritos previamente menos en los paciente con arGLP1, con un 41,2% que el grupo iSGLT2 con 67%. El porcentaje de prescripción de insulina fue superior al 50% en ambos grupos, lo que describe un grupo de población de enfermedad avanzada. (102,103,108)

Los pacientes que iniciaron tratamiento con arGLP1 eran más obesos que los pacientes tratados con iSGLT2 (IMC 38,0 kg/m<sup>2</sup> vs 31,9 kg/m<sup>2</sup> respectivamente), con diferencias estadísticamente significativas. Esta diferencia se relaciona, en parte, por la indicación de financiación de los fármacos arGLP1 con IMC por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>, no teniendo iSGLT2 limitación de peso o IMC en la actualidad. (9)

La diferencia relevante de peso puede ser una limitación en la valoración de los resultados de este trabajo, ya que, al tener mayor peso los pacientes con arGLP1, implica que para alcanzar el objetivo de pérdida de peso de un 3%, deban perder más kg que los pacientes con menos peso del grupo iSGLT2. Por otra parte, esta diferencia podría verse atenuada, ya que está descrito que la pérdida de peso en los fármacos arGLP1 es IMC dependiente, ya que, a mayor obesidad, mayor pérdida de peso total.

En cuanto a la presión arterial y la frecuencia cardiaca, no se apreciaron diferencias relevantes en ambos grupos a estudio.

### 5.1.2 Variables analíticas al inicio del estudio

No hubo diferencias en ambos grupos en cuanto a HbA<sub>1c</sub> inicial, con valores de 8,85% en iSGLT2 y 8,56% en arGLP1. Los valores obtenidos son similares a los ensayos clínicos de los diferentes fármacos. (104,111,122)

La función hepática (GOT, GPT, GT) fue similar en ambos grupos. La función renal calculada a través del filtrado glomerular estimado fue de 90,9 mL/min/1,73m<sup>2</sup> en el grupo iSGLT2 y arGLP1 96,2 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, sin diferencias en ambos grupos. En cuanto al Cociente albúmina-creatinina, no hubo diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, aunque la media en los pacientes con iSGLT2 se encontraba en rango de microalbuminuria, con un valor de 40,3, y en arGLP1 no, con un valor de 28,7.

En cuanto al perfil lipídico inicial, no se encontraron diferencias en ambos grupos, destacando en ambos elevada variabilidad en los valores de estos. El colesterol LDL en el grupo iSGLT2 estaba en 94,2, y el grupo arGLP1 en 90,1.



### 5.1.3 Descripción de fármacos de la intervención

La prescripción de los fármacos en el grupo iSGLT2 estaba distribuida por empagliflozina 41,8%, dapagliflozina 38,8% y canagliflozina 19,4%. El fármaco más usado, empagliflozina, puede estar en relación con el hecho de ser el primero en la obtención de resultado favorable en el ensayo de riesgo cardiovascular, a través del estudio EMPA-REG.(125)

La prescripción de los fármacos en el grupo arGLP1 estaba distribuida por liraglutida 59,0%, dulaglutida 13,3%, exenatida lar 11,4%, exenatida 6,7%, albiglutida 5,7% y lixisenatida 3,9%. El fármaco más usado, liraglutida, tiene estudios comparativos con otros arGLP1 habiendo mostrado mayor eficacia que el resto de los fármacos del grupo.(104) Semaglutida, nuevo arGLP1 de administración semanal, no ha sido representado, al ser comercializado en España después de la realización del estudio. Este fármaco ha demostrado mayor potencia que liraglutida y dulaglutida, por lo que sería interesante la valoración de este fármaco en otro estudio comparativo.(126,127)

En cuanto a los fármacos concomitantes en ambos no hubo diferencias en ambos grupos. El grupo arGLP1, por ficha técnica no llevaba ningún fármaco iDPP4 a la vez, a diferencia del grupo iSGLT2, que lo llevaba prescrito en un 51,0%.

## 5.2 Resultados analíticos

### 5.2.1 Resultados de coste

El objetivo principal de la tesis fue comparar el coste farmacológico total para la diabetes en un año por cada paciente que llega al objetivo combinado de tratamiento, siendo este una mejora de HbA<sub>1c</sub> (disminución de 1% y/u objetivo menor a 7%) y peso (disminución de al menos un 3% del mismo) al año tras inicio de tratamiento. Dicho de otra forma, se pretende saber cuánto dinero costaría conseguir un paciente con doble objetivo de control de DM. El coste incluye todos los tratamientos para la DM2 en 1 año de tratamiento de ambos grupos.

En coste farmacológico total para la diabetes en un año por cada paciente que llega al objetivo combinado fue de 2192,6€ en iSGLT2 y 7089,3 en arGLP1, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,0000$ ). Expresado de otra forma, para alcanzar el objetivo definido, el uso de fármacos arGLP1 implica 3,2 veces más coste anual que el uso de fármacos iSGLT2. En la literatura no encontramos valores comparativos de coste en relación con el objetivo combinado de estos grupos farmacológicos, aunque sí podremos encontrar estudios de eficacia que se detallarán más adelante.

El coste farmacológico anual previo al inicio de tratamiento fue considerado como el gasto durante un año de toda la prescripción de fármacos junto con lancetas y agujas si el paciente era portador de tratamiento subcutáneo. En el gasto farmacológico anual previo no se encontraron diferencias significativas, con un resultados e 758,6€ en iSGLT2 y 652,6€ en arGLP1 ( $p$  valor 0,0823). Aunque no se encontraron diferencias a nivel estadístico, los resultados muestran una diferencia de gasto previo en torno a 100€ entre los grupos. Dado que para el diseño del estudio no se ha valorado la potencia necesaria para valorar diferencias en este aspecto, con los datos obtenidos no se puede determinar la importancia clínica de este hallazgo.

El consumo de fármacos (junto con otros aspectos como las visitas a profesionales sanitarios, las hospitalizaciones, las exploraciones y pruebas diagnósticas, el tratamiento de los efectos adversos relacionados con la enfermedad), está incluido en los costes directos de la DM2. En España, los costes sanitarios directos se sitúan entre 1290€ y 1770€ anualmente, con la

limitación de ser estudios publicados antes del año 2013. (118–120) El coste farmacológico anual previo que obtenemos en este trabajo implica un consumo de entre un 42% y un 58% del total de los costes directos de la DM2. Este dato tiene la importante limitación de comparar gastos de más de 5 años de diferencia, en un contexto en el que el gasto farmacológico de la DM2 en los últimos años de la se ha incrementado ininterrumpidamente. (9)

El coste farmacológico anual bruto tras inicio de tratamiento fue considerado como el gasto durante un año de toda la prescripción de fármacos junto con lancetas y agujas si el paciente era portador de tratamiento subcutáneo, tras el inicio del estudio. En el gasto farmacológico anual bruto se encontraron diferencias significativas, con un resultados e 1313,8€ en iSGLT2 y 2383,6€ en arGLP1 (p valor 0,0000). En otra perspectiva, el gasto anual bruto tras inicio de tratamiento fue 1,8 veces mayor para fármacos arGLP1 en comparación con iSGLT2. Este resultado era esperable, ya que los fármacos arGLP1 son más costosos de entrada. Como se puede apreciar, el coste farmacológico bruto es superior a los costes directos sanitarios para DM2 en España que se publicaron en 2013. (120)

El coste farmacológico anual neto tras inicio de tratamiento fue considerado como la diferencia del gasto bruto tras inicio de tratamiento y el gasto previo al inicio de tratamiento. La finalidad de este gasto es mostrar que, al encontrarnos en una patología crónica, el coste de los tratamiento es permanente ya que, si el paciente no tuviese una combinación de fármacos, podría tener otra más o menos costosa. Este valor de coste farmacológico anual neto tiene relevancia clínica ya que tiene en cuenta que, al añadir un fármaco para la DM2, se pueden retirar otros o reducir dosis de otros fármacos, por ejemplo, la necesaria retirada de un fármaco iDPP4 para añadir un arGLP1, o la menor necesidad de insulina tras añadir un nuevo fármaco no insulínico al tratamiento.

El coste farmacológico neto tras inicio de tratamiento fue 548,2€ en iSGLT2 y 1755,4€ en arGLP1, con diferencias estadísticamente significativas. Esto supone que el gasto farmacológico neto es 3,2 veces superior en arGLP1 en comparación con iSGLT2.

## Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

El coste farmacológico anual por objetivo de HbA<sub>1c</sub> fue considerado como el gasto para diabetes en un año necesario por cada paciente que llega al objetivo de HbA<sub>1c</sub> definido como disminución de 1% y/u objetivo menor a 7% al final del estudio. En el grupo de iSGLT2 fue 1540,8€ y en el grupo arGLP1 4189,1€, con diferencias estadísticamente significativas (p 0,0000). Expresado de otra forma, para alcanzar el objetivo de HbA<sub>1c</sub>, el uso de fármacos arGLP1 implica 2,7 veces más coste anual que el uso de fármacos iSGLT2.

El coste farmacológico anual por objetivo de peso fue considerado como el gasto para diabetes en un año necesario por cada paciente que llega al objetivo de peso definido como disminución del 3% de peso corporal al final del estudio. En el grupo de iSGLT2 fue 1036,5€ y en el grupo arGLP1 3233,7€, con diferencias estadísticamente significativas (p 0,0000). Expresado de otra forma, para alcanzar el objetivo de peso, el uso de fármacos arGLP1 implica 3,1 veces más coste anual que el uso de fármacos iSGLT2.

Tras la valoración de los diferentes costes, se aprecia que previo al inicio de tratamiento el gasto anual no era diferente. Posteriormente, tras inicio del tratamiento, se aprecia un incremento del gasto en todos los análisis, siendo entre 1,8 veces y 3,2 veces más costosos los arGLP1 que los iSGLT2.

### 5.2.2 Efectividad tras 6 y 12 meses de tratamiento

A los 6 meses tras el inicio de tratamiento, no hubo diferencias en ambos grupos en cuanto a reducción de HbA<sub>1c</sub>, con descenso de 1,25% en iSGLT2 y 1,31% en arGLP1 con respecto al valor inicial. Asimismo, a los 12 meses tampoco se encontraron diferencias, con un descenso medio de 1,24% en iSGLT2 y 1,04% en arGLP1. Los valores obtenidos son similares a los descritos en los ensayos clínicos de los diferentes fármacos. (104,111,122)

En cuanto a la pérdida de peso a los 6 meses, no se objetivó una diferencia en el porcentaje de pérdida de peso en ambos grupos, con 3% de pérdida en iSGLT2 y 3,4% en arGLP1. Sin embargo, si se encontraron diferencias en la evolución del IMC, con descenso de 0,9 kg/m<sup>2</sup> en iSGLT2 y 1,5 kg/m<sup>2</sup> en arGLP1. A los 12 meses, la diferencia en evolución de IMC se mantuvo significativa con un descenso de 1,0 kg/m<sup>2</sup> en iSGLT2 y 1,7 kg/m<sup>2</sup> en arGLP1. Estos datos son concordantes con los mostrados en la literatura, donde se muestra la mayor potencia de los arGLP1 en cuanto a la pérdida de peso que los iSGLT2. (104,111,122)

En cuanto a la presión arterial, frecuencia cardiaca, perfil lipídico, función renal y hepática no se mostraron diferencias significativas a los 12 meses en ambos grupos, si bien, en ambos grupos, se detectó una disminución de la frecuencia cardiaca, de las transaminasas y de los triglicéridos, sin afectación de la función renal (no se halló modificación del filtrado glomerular ni en el cociente creatinina-albuminuria).

### 5.2.3 Objetivo combinado de HbA<sub>1c</sub> y peso

El objetivo de HbA<sub>1c</sub> se determinó basándose en criterios clínicos, determinando así el porcentaje de pacientes que obtendría un beneficio desde el punto de vista de práctica clínica relevante. Por ello, el objetivo constaba de dos apartados, por una parte, el obtener un valor de HbA<sub>1c</sub> menor a 7% (objetivo habitual de la consulta), y por otra, un descenso mayor del 1% con respecto al valor de HbA<sub>1c</sub> inicial. Aunque dicho objetivo es objeto de discusión y mejora, se comprende que estos factores, en líneas generales, se pueden considerar como eficacia suficiente de tratamiento, o por lo menos, descartar fracaso terapéutico tras la adición de un fármaco para la DM2.

Así, el porcentaje a los 12 meses de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA<sub>1c</sub> en iSGLT2 y arGLP1 fue similar, con un valor de 35,6% y 41,9% respectivamente. No existe comparación directa en la literatura revisada de estos valores.

El objetivo de peso, al igual que el objetivo de HbA<sub>1c</sub>, se diseñó basándose en la determinación en nivel de pérdida de peso que se pudiese considerar clínicamente relevante. Por ello, se decidió que una pérdida de peso desde el inicio del fármaco del 3% a los 12 meses, sería suficiente para indicar esta mejora. En los estudios de fármacos para la obesidad, el nivel de pérdida de peso que se considera relevante es del 5%, pero en este caso no se planteó dado que este objetivo no es el principal del estudio.

En este contexto, tampoco se encontraron diferencias en el objetivo de pérdida de peso en ambos grupos, llegando al objetivo el 52,9% en iSGLT2 y el 54,3% en arGLP1. No existe comparación directa en la literatura revisada de estos hallazgos. Sin embargo, llama la atención que, aunque los fármacos arGLP1 mostraron en el estudio mayor descenso del peso, no presentaron un mejor resultado en el objetivo combinado estudiado, lo que lleva a pensar en posibles hipótesis para explicar de este hallazgo. Por una parte, pudo deberse al tener mayor exigencia para alcanzar el porcentaje de pérdida de peso, ya que, al ser pacientes con más peso al inicio del estudio, para alcanzar el mismo porcentaje que el grupo iSGLT2, deberían perder más peso. Dicho de otra forma, el porcentaje de pérdida de peso depende de forma directa del peso inicial del paciente, y en el grupo arGLP1 era mayor. Por otra parte, también se puede justificar este hallazgo de forma que, si bien los arGLP1 presentan mayor pérdida de peso

general, también presentan mayor variabilidad en la respuesta clínica; un grupo de pacientes pierden un porcentaje muy importante en el peso, mientras otros no pierden peso o incluso aumentan. En el grupo de iSGLT2 la pérdida de peso, aunque menor, tiende a ser más estable, por lo que aumenta las posibilidades de perder el peso marcado como objetivo.

El objetivo combinado se basó en el porcentaje de pacientes que consiguieron ambos objetivos a la vez, de HbA<sub>1c</sub> y de peso. En el grupo arGLP1 se obtuvo un porcentaje de pacientes con objetivo combinado del 24,8%, mientras que en el grupo iSGLT2 de 25%. Por lo tanto, los resultados mostraron grupos farmacológicos clínicamente equipotentes. No existe comparación directa en la literatura revisada de estos valores.

#### 5.2.4 Eventos adversos

La retirada de fármacos por eventos adversos se presentó en frecuencia similar en ambos grupos, con un 8,6% en iSGLT2 y un 8,3% en arGLP1, siendo lo más frecuente infecciones genitales y del tracto genitourinario en iSGLT2 y eventos adversos gastrointestinales en arGLP1. Estos resultados son similares a los descritos en los diferentes estudios observacionales de estos grupos farmacológicos. (104,111,122)



### 5.2.5 Análisis estratificado y de efectividad

En el análisis estratificado se evaluó de forma exploratoria si el sexo, el tiempo de evolución de la diabetes, el uso previo de otros grupos terapéuticos, el tipo de fármaco usado en cada grupo, el peso, el IMC inicial y la HbA<sub>1c</sub> son circunstancias relevantes en la respuesta a los fármacos (evaluando peso y HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses).

El comparar 3 fármacos en el grupo iSGLT2 y 6 fármacos en el grupo arGLP1 podría justificar la ausencia de diferencias entre moléculas de la misma familia al compararlas, al no estar diseñado el estudio con el número de pacientes suficiente para detectar diferencias que sí se encontraron en los ensayos clínicos comparativos entre las mismas, especialmente en el caso de arGLP1 (que mostró liraglutida como el fármaco de la familia más potente de entre los comparados en el estudio). (104) Por otra parte, se ha publicado recientemente la mayor potencia de semaglutide con respecto a otros arGLP1 estudiados en este trabajo. (126,127)

En el grupo iSGLT2, no hubo diferencias en el análisis estratificado por sexo. Sin embargo, en el grupo arGLP1 las mujeres presentaron una HbA<sub>1c</sub> inicial menor que los hombres (8,26% y 8,93%, respectivamente;  $p = 0,0415$ ). También se observó diferencias en el grupo arGLP1 en el IMC inicial de los pacientes, siendo mayor en mujeres (39,8 kg/m<sup>2</sup> en mujeres y 35,8 kg/m<sup>2</sup> en hombres;  $p = 0,0042$ ). Las mujeres, más obesas en el grupo arGLP1, también presentaron mayor pérdida de peso, con una reducción del IMC a los 12 meses de 2,3 kg/m<sup>2</sup> en comparación un descenso del 1 kg/m<sup>2</sup> de los hombres ( $p = 0,0237$ ).

En cuanto al análisis por tiempo de evolución de la diabetes, aunque no hubo diferencia en cuanto efectividad en iSGLT2, se objetivó que, los pacientes con menor tiempo de evolución presentaban mayor peso inicial que los pacientes con más tiempo de evolución. En la diabetes con < 5 años de evolución la media de peso inicial fue 96 kg, mientras que con 5-15 años fue de 88,5 kg y con > 15 años fue de 81 kg ( $p = 0,001$ ). Por su parte, en el grupo arGLP1 y el análisis por tiempo de evolución del a enfermedad, mostró que los pacientes con más años de evolución presentaban menor potencia en cuanto disminución de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses. En la diabetes con < 5 años el descenso de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses fue de 1,7%, mientras que con 5-15 años fue de 1,0% y con > 15 años fue de 0,6% ( $p = 0,027$ ). Por lo tanto, en cuanto al análisis por tiempo de evolución, no se vio distinta respuesta metabólica y de peso en iSGLT2, pero sí menor respuesta

## Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

metabólica en arGLP1. Estos resultados diferentes con respecto a los ensayos clínicos de arGLP1, en los que los fármacos presentan constancia en cuanto a potencia independientemente del momento de evolución de la enfermedad (102,103,108). Esta diferencia puede explicarse por las limitaciones de la validez externa de los ensayos clínicos, siendo los pacientes en vida real más complejos que puede condicionar menor respuesta con respecto a los pacientes seleccionados en los trabajos publicados.

En el análisis de efectividad según insulinización previa, en el grupo iSGLT2, no hubo diferencias relevantes al inicio y a los 12 meses. Sin embargo, en el grupo arGLP1 los pacientes sin insulina eran más obesos que los pacientes con insulina (103,1 kg y 92,8 kg, respectivamente;  $p = 0,0024$ ). En la pérdida de peso a los 12 meses, el grupo arGLP1 no mostró diferencias (pérdida de 4,3 kg en grupo con insulina y 3,8 kg en grupo sin insulina ( $p > 0,05$ )).

En el análisis de efectividad según uso de metformina y pioglitazona previa, no se observaron diferencias entre grupos ni al inicio ni posteriormente en cuanto a control metabólico y de peso.

Con respecto al uso de secretagogos, los pacientes en el grupo con arGLP1 presentaron al inicio peor control metabólico ( $HbA_{1c}$ , 9,18% en el grupo con sulfonilureas en comparación con 8,37% en el grupo sin sulfonilurea ( $p = 0,0499$ ), En la evolución del peso y control metabólico, no se encontraron diferencias en ambos grupos con el uso de sulfonilureas o glinidas. Para explicar estas diferencias, no se encuentra en la literatura información acerca de este hallazgo. Esta anomalía se podría justificar de dos formas: primero, una alteración debida al azar ( $p$  en el límite de la significación); y segundo, una justificación de pacientes con peor control metabólico y necesidad de polimedicación considerada hoy en día de rescate, como es el caso de los fármacos secretagogos.

En el análisis de efectividad según iDPP4 previo, en el grupo iSGLT2, se objetivó un menor peso al inicio en los pacientes al inicio de tratamiento con un peso inicial de 92,2 kg en el grupo sin iDPP4 y 84,5 kg en el grupo con iDPP4 ( $p = 0,0224$ ). Sin embargo, no hubo diferencias relevantes en la evolución clínica en el peso ni en el control metabólico. En el grupo arGLP1, los pacientes sin iDPP4 presentaban mejor control metabólico, pero mayor peso que los pacientes con iDPP4

(HbA<sub>1c</sub> inicial 8,15% y peso inicial 100,7 kg sin iDPP4 y HbA<sub>1c</sub> inicial 9,12% y peso inicial 92,2 kg con iDPP4, respectivamente ( $p < 0,05$  en ambas comparativas). No existe a priori ninguna hipótesis que justifique la diferencia obtenida.

La misma respuesta con respecto al uso de fármacos para la diabetes previo al inicio del tratamiento es un hallazgo constante en los diferentes ensayos clínicos realizados en los programas de desarrollo de las diferentes moléculas a estudio en este trabajo. (102,103,108)

En el análisis de HbA<sub>1c</sub> inicial, mostró, de forma constante, su relación con la respuesta metabólica, de peso y combinada en ambos grupos, a excepción de la respuesta del peso en el grupo arGLP1. Esta respuesta constante en el estudio de regresión está descrita en los diferentes trabajos con los grupos farmacológicos estudiados, que también se aplica a otras familias terapéutica. El resultado general fue que a mayor HbA<sub>1c</sub> inicial, mayor respuesta en cuanto pérdida de peso y disminución de HbA<sub>1c</sub>. (102,103,108)

A diferencia de la HbA<sub>1c</sub> inicial, el IMC inicial no fue un valor determinante en la evolución de la HbA<sub>1c</sub> y del peso en ambos grupos. Si bien no se encontró correlación en iSGLT2 con respecto al objetivo combinado (peso y de HbA<sub>1c</sub>), sí que se obtuvo asociación significativa en el grupo arGLP1 ( $p = 0,010$ ), con el resultado de que a mayor IMC, mayor probabilidad de obtención del objetivo combinado, resultado con sentido clínico, ya que el mayor IMC implica mayor necesidad de pérdida de peso para obtener el porcentaje definido en el objetivo combinado (3% de pérdida de peso). Los estudios clínicos de los diferentes fármacos no mostraron el marcador peso inicial como predictor de respuesta. (102,103,108)

### 5.2.6 Análisis multivariante y modelos predictivos

En el análisis multivariante se evaluó de forma simultánea el peso de la HbA<sub>1c</sub> inicial, IMC inicial, filtrado glomerular inicial, sexo, uso de fármacos previos y tiempo de evolución de la diabetes. Se evaluó la efectividad de la HbA<sub>1c</sub> y del peso a los 12 meses tras inicio de tratamiento en ambos grupos farmacológicos.

En el análisis multivariante de efectividad de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses en el grupo iSGLT2 se mostraron indicadores relevantes de respuesta clínica (con  $p < 0,05$ ) la HbA<sub>1c</sub> inicial (cuanto mayor HbA<sub>1c</sub> inicial, mayor efectividad), el tiempo de evolución (a mayor tiempo de evolución, menor efectividad) y la prescripción previa de pioglitazona (menor efectividad si prescripción previa). En el análisis univariante no se detectaron diferencias en este aspecto, pero sería interesante estudios exploratorios para analizar los resultados y las interacciones entre el resto de los fármacos. No existen estudios que destaquen relación entre uso de pioglitazona y respuesta a iSGLT2.

En el análisis multivariante de efectividad de HbA<sub>1c</sub> a los 12 meses en el grupo arGLP1 se mostraron indicadores relevantes de respuesta clínica (con  $p < 0,05$ ) la HbA<sub>1c</sub> inicial (cuanto mayor HbA<sub>1c</sub> inicial, mayor efectividad), el tiempo de evolución (a mayor tiempo de evolución, menor efectividad), siendo hallazgos similares al grupo iSGLT2. En general, los fármacos para la DM tienen mayor potencia cuanto peor es el control metabólico previo y menor tiempo de evolución de enfermedad presenta el paciente. (102,103,108)

En el análisis multivariante de efectividad de peso a los 12 meses en el grupo iSGLT2 se mostraron indicadores relevantes de respuesta clínica (con  $p < 0,05$ ) únicamente la HbA<sub>1c</sub> inicial (cuanto mayor respuesta, mayor efectividad). En el grupo arGLP1 no se obtuvo ningún marcador con respuesta clínica relevante para el objetivo de peso.

El estudio con modelos predictivos y curvas COR se realizó de forma exploratoria para determinar si existía alguna variable clínica que fuese determinante para poder predecir la respuesta de los dos grupos terapéuticos estudiados, obteniendo así un marcador que pudiese

orientar a una subpoblación que tuviese mayor probabilidad de alcanzar los objetivos clínicos establecidos.

En líneas generales, ningún marcador fue suficientemente relevante, ni en combinación con respecto a los modelos máximos (estudio de todas las variables recogidas y sus posibles interacciones. A pesar de ello, el marcador que mayor determinaba, aunque con poder predictivo insuficiente, la respuesta en ambos grupos, tanto de peso como de HbA<sub>1c</sub>, fue la HbA<sub>1c</sub> inicial. El hallazgo es compatible con los análisis multivariantes presentados y discutidos previamente.

### 5.2.7 Consideraciones y limitaciones

El estudio expuesto tiene una serie de limitaciones relevantes que hay que tener en cuenta.

Se trata de un estudio observacional, en el que no existe aleatorización. De ello se desprende los resultados diferenciales en la población basal, como la diferencia de sexo o de peso inicial entre grupos. Como parte positiva, se puede obtener una muestra de la población candidata en práctica clínica habitual de las consultas de Endocrinología y Nutrición. A pesar de las diferencias detectadas en la población basal, en el estudio multivariante no se identificaron estos factores como marcadores relevantes de respuesta terapéutica, por lo que en cierta medida, la heterogeneidad inicial puede no ser determinante en los resultados del estudio.

Los objetivos definidos en el estudio exigían un descenso del 3% en el peso de los pacientes a los 12 meses como medida de éxito terapéutico. Esta medición puede suponer un beneficio en aquellos pacientes con menor peso al inicio del estudio, ya que la pérdida porcentual ha de ser menor en términos absolutos. Por ello, esa definición podría suponer una sobreestimación del beneficio en aquel grupo con menor peso o IMC al inicio, como sucede con iSGLT2 respecto a arGLP1.

Los análisis exploratorios se realizaron con una intención generadora de hipótesis y descriptiva. Al no estar seleccionado el tamaño muestral para estos objetivos, los resultados obtenidos pueden no mostrar aspectos relevantes para ser considerados.

La heterogeneidad de los fármacos, sobre todo en el grupo arGLP1, donde están descritas diferencias clínicamente relevantes, puede suponer un problema a la hora de generalizar. Con el paso de los meses y años, con la aparición de fármacos más potentes, la prescripción puede polarizarse hacia estos, suponiendo en la práctica, un uso diferente al descrito en el presente estudio, donde diversos fármacos no tenían un uso extendido por recién incorporación al mercado (como dulaglutida) o directamente se encontraban en fase de aprobación (semaglutida). En este caso, se podría estar infraestimando el objetivo de los pacientes del grupo arGLP1.

## 6. Conclusiones

**Respecto al objetivo principal del estudio** definido como la diferencia de coste farmacológico total en relación con la proporción de sujetos que alcanzan el objetivo combinado de HbA<sub>1c</sub> y peso definido como: HbA<sub>1c</sub> < 7,0% o un descenso mayor del 1% y pérdida de al menos 3% del peso a los 12 meses con respecto al inicio de tratamiento, **concluimos que:**

1. El grupo farmacológico iSGLT2 es más coste-efectivo que el grupo arGLP1.
2. El coste farmacológico total es 3,2 veces más costoso en el grupo arGLP1 que en el grupo iSGLT2 para obtener un paciente con el objetivo definido.
3. El porcentaje de pacientes que logran el objetivo combinado fue similar en ambos grupos, en torno al 25% de los pacientes.

**Respecto al objetivo secundario del estudio** relacionado con la evolución de la HbA<sub>1c</sub> y el porcentaje de pérdida de peso a los 12 meses tras el inicio del tratamiento con iSGLT2 o arGLP1, **concluimos que:**

1. A los 12 meses no encuentran diferencias en la evolución de la HbA<sub>1c</sub> con iSGLT2 o arGLP1.
2. A los 12 meses no encuentran diferencias en la evolución del porcentaje de pérdida de peso con iSGLT2 o arGLP1.
3. A los 12 meses se encuentran diferencias en la evolución del IMC con mayor pérdida en el grupo arGLP1.

**Respecto al objetivo secundario del estudio** de descripción de los efectos adversos más frecuentes tras la adición de los grupos farmacológicos que impliquen la retirada del tratamiento, **concluimos que:**

1. El porcentaje de retirada de fármacos fue similar en ambos grupos.
2. El efecto adverso principal en el grupo iSGLT2 fue las infecciones genitourinarias.
3. El efecto adverso principal en el grupo arGLP1 fue la tolerancia gastrointestinal.

**Respecto al objetivo secundario del estudio** para cuantificar el gasto total farmacéutico para la diabetes durante 12 meses en cada grupo terapéutico, **concluimos que:**

1. El gasto total farmacéutico para la diabetes durante 12 meses es menor en iSGLT2 que en arGLP1
2. El gasto total es 1,8 veces mayor para fármacos arGLP1 en comparación con iSGLT2.

**Respecto al objetivo secundario del estudio** del análisis multivariante exploratorio y con modelos predictivos de efectividad de HbA<sub>1c</sub> y de peso a los 12 meses tras el inicio de tratamiento, **concluimos que:**

1. En el grupo arGLP1 se detectan diferencias clínicas entre mujeres y hombres, con menor HbA<sub>1c</sub> inicial y mayor IMC al inicio en las mujeres con respecto a los hombres.
2. A mayor tiempo de evolución de la diabetes, los pacientes presentan menor peso al inicio del estudio en el grupo iSGLT2.
3. A mayor tiempo de evolución de la diabetes, los pacientes presentan menor potencia en el descenso de HbA<sub>1c</sub> en el grupo arGLP1.
4. En el grupo arGLP1 los pacientes sin insulina previa son más obesos que los pacientes con insulina, no siendo determinante en cuanto a la pérdida de peso posterior.
5. Los pacientes en el grupo arGPL1 presentaron al inicio peor control metabólico en los pacientes con uso de sulfonilureas previas que en los pacientes sin sulfonilureas.
6. En el grupo iSGLT2 presentan menor peso al inicio en los pacientes que no tienen prescrito previamente iDPP4 con respecto a los pacientes que sí lo llevan.
7. En el grupo arGLP1 los pacientes sin iDPP4 previo presentan mejor control metabólico pero mayor peso que los pacientes con iDPP4 previo.
8. El marcador que mayor determina, aunque con poder predictivo insuficiente, la respuesta en ambos grupos, tanto de peso como de control metabólico, es la HbA<sub>1c</sub> inicial.



## 7. Bibliografía

1. MacCracken J, Hoel D. From ants to analogues. Puzzles and promises in diabetes management. *Postgrad Med.* 1997 Apr;101(4):138–40, 143–5, 149–50.
2. Lakhtakia R. The History of Diabetes Mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013 Aug;13(3):368–70.
3. Drive ADA 2451 C, Arlington S 900, Va 22202 1-800-Diabetes. History of Diabetes. American Diabetes Association.
4. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S13–27.
5. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2010 Jul;33(7):1665–73.
6. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
7. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012 Jan 1;55(1):88–93.
8. Franch Nadal J, Mata Cases M, Mauricio Puente D. Epidemiology and clinical management of type 2 diabetes mellitus and associated comorbidities in Spain (e-Management study). *Med Clin (Barc).* 2016 Nov;147 Suppl 1:1–7.
9. Pomares F. Estrategia de Diabetes Comunitat Valenciana 2017-2021. :132.
10. Catalá Bauset M, Girbés Borrás J. Estudio Valencia: investigación de la prevalencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico Plan de Diabetes de la Comunitat Valenciana, 2006-2010. Valencia: Conselleria de Sanitat; 2010.
11. DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium, South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium, Mexican American Type 2 Diabetes (MAT2D) Consortium, Type 2 Diabetes Genetic Exploration by Nex-generation sequencing in muylti-Ethnic Samples (T2D-GENES) Consortium, Mahajan A, et al. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nat Genet.* 2014 Mar;46(3):234–44.
12. Florez JC. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? *Diabetologia.* 2008 Jul;51(7):1100–10.
13. Jurgens CA, Toukatly MN, Fligner CL, Udayasankar J, Subramanian SL, Zraika S, et al.  $\beta$ -cell loss and  $\beta$ -cell apoptosis in human type 2 diabetes are related to islet amyloid deposition. *Am J Pathol.* 2011 Jun;178(6):2632–40.

14. Marchetti P, Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Masini M, Pollera M, et al. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov;89(11):5535–41.
15. Dula SB, Jecmenica M, Wu R, Jahanshahi P, Verrilli GM, Carter JD, et al. Evidence that low-grade systemic inflammation can induce islet dysfunction as measured by impaired calcium handling. *Cell Calcium.* 2010 Sep;48(2–3):133–42.
16. Donath MY, Dalmás É, Sauter NS, Böni-Schnetzler M. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell Metab.* 2013 Jun 4;17(6):860–72.
17. Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A, Castillo-Hernandez JR. Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Apr 29;302(2):128–39.
18. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-138.
19. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, et al. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jun;67(6):573–85.
20. Cardozo LA. Body fat percentage and prevalence of overweight - obesity in college students of sports performance in Bogotá, Colombia. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria.* 2016;(3):68–75.
21. Forbes GB. *Human Body Composition: Growth, Aging, Nutrition, and Activity.* New York: Springer-Verlag; 1987.
22. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care.* 1994 Sep;17(9):961–9.
23. Ye J. REGULATION OF PPAR $\gamma$  FUNCTION BY TNF- $\alpha$ . *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Sep 26;374(3):405–8.
24. Ye J, Gimble JM. Regulation of stem cell differentiation in adipose tissue by chronic inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011 Dec;38(12):872–8.
25. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006 Dec 14;444(7121):840–6.
26. Caricilli AM, Saad MJA. The Role of Gut Microbiota on Insulin Resistance. *Nutrients.* 2013 Mar 12;5(3):829–51.

27. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Molecular Aspects of Medicine*. 2013 Feb 1;34(1):39–58.
28. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005 Apr 16;365(9468):1415–28.
29. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002 Sep 9;162(16):1867–72.
30. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003 May 16;300(5622):1140–2.
31. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 2006 Apr 13;440(7086):944–8.
32. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2004 Feb;24(1):3–20.
33. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015 Jun 9;313(22):2263–73.
34. Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes--pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006 Jun;2(6):335–48.
35. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan;14(1):32–42.
36. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 23;377(21):2063–72.
37. Johnson JA, Carstensen B, Witte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG, et al. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia*. 2012 Jun;55(6):1607–18.
38. Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Kręcicki T, Zatoński T. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016 May;124(5):263–75.
39. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2011 Mar 1;47(3):143–56.
40. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Dec 15;172(12):1590–5.
41. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord*. 2012 Oct;142 Suppl:S8-21.

42. Holt RIG, de Groot M, Golden SH. Diabetes and depression. *Curr Diab Rep*. 2014 Jun;14(6):491.
43. Reijmer YD, van den Berg E, Ruis C, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010 Oct;26(7):507–19.
44. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Oct;14(10):591–604.
45. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GEHM, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol*. 2015 Mar;14(3):329–40.
46. Lloyd CE, Stephenson J, Fuller JH, Orchard TJ. A Comparison of Renal Disease Across Two Continents: The Epidemiology of Diabetes Complications Study and the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care*. 1996 Mar 1;19(3):219–25.
47. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2018 | *Diabetes Care* [Internet]. [cited 2019 Jan 27]. Available from: [http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement\\_1/S105](http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S105)
48. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment | *Diabetes Care* [Internet]. [cited 2019 Jan 27]. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/28/1/164>
49. Song SJ, Wong TY. Current Concepts in Diabetic Retinopathy. *Diabetes Metab J*. 2014 Dec;38(6):416–25.
50. Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015 Feb 15;6(1):92–108.
51. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013 Dec 15;4(6):290–4.
52. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018 Oct 1;125(10):1608–22.
53. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology*. 2013;98(4):267–80.
54. Russell JW, Zilliox LA. Diabetic Neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2014 Oct;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1226–40.
55. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998 Jun;15(6):508–14.

56. Ahmad J. The diabetic foot. *Diabetes Metab Syndr*. 2016 Mar;10(1):48–60.
57. Weledji EP, Fokam P. Treatment of the diabetic foot - to amputate or not? *BMC Surg*. 2014 Oct 24;14:83.
58. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009. *Endocrinol Nutr*. 2010 May 1;57(5):220–6.
59. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1588–93.
60. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J*. 1988 Dec;116(6 Pt 2):1713–24.
61. Association AD. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41(Supplement 1):S86–104.
62. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018 Nov 29;379(22):2097–107.
63. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 May 4;376(18):1713–22.
64. Borgnakke WS, Ylöstalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol*. 2013 Apr;84(4 Suppl):S135-152.
65. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):27–32.
66. Faria-Almeida R, Navarro A, Bascones A. Clinical and metabolic changes after conventional treatment of type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2006 Apr;77(4):591–8.
67. Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2013 Jun 15;4(3):51–63.
68. G VS, G EB. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2001;10(1):157–69.
69. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metab Clin Exp*. 1990 Sep;39(9):905–12.

70. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992 Jun;16(6):397–415.
71. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 1990 Apr;7(3):228–33.
72. Association AD. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41(Supplement 1):S38–50.
73. Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(3 Suppl):617S-625S.
74. Rodríguez-Villar C, Manzanares JM, Casals E, Pérez-Heras A, Zambón D, Gomis R, et al. High-monounsaturated fat, olive oil-rich diet has effects similar to a high-carbohydrate diet on fasting and postprandial state and metabolic profiles of patients with type 2 diabetes. *Metab Clin Exp*. 2000 Dec;49(12):1511–7.
75. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):e34.
76. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-Glycemic Index Diets in the Management of Diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2003 Aug 1;26(8):2261–7.
77. Opperman AM, Venter CS, Oosthuizen W, Thompson RL, Vorster HH. Meta-analysis of the health effects of using the glycaemic index in meal-planning. *Br J Nutr*. 2004 Sep;92(3):367–81.
78. Augustin LSA, Kendall CWC, Jenkins DJA, Willett WC, Astrup A, Barclay AW, et al. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An International Scientific Consensus Summit from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015 Sep 1;25(9):795–815.
79. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011 May;34(5):1228–37.
80. Pan B, Ge L, Xun Y, Chen Y, Gao C, Han X, et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* [Internet]. 2018 Jul 25 [cited 2019 Jan 19];15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6060544/>
81. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med*. 2002 Jul 2;137(1):25–33.
82. Boyle JG, Salt IP, McKay GA. Metformin action on AMP-activated protein kinase: a translational research approach to understanding a potential new therapeutic target. *Diabet Med*. 2010 Oct;27(10):1097–106.
83. Koffert JP, Mikkola K, Virtanen KA, Andersson A-MD, Faxius L, Hällsten K, et al. Metformin treatment significantly enhances intestinal glucose uptake in patients

- with type 2 diabetes: Results from a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Sep;131:208–16.
84. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. [Consensus document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease]. *Nefrologia.* 2014;34(1):34–45.
  85. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1754–61.
  86. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA.* 2010 Apr 14;303(14):1410–8.
  87. Ekström N, Svensson A-M, Miftaraj M, Andersson Sundell K, Cederholm J, Zethelius B, et al. Durability of oral hypoglycemic agents in drug naïve patients with type 2 diabetes: report from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3(1):e000059.
  88. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TWC, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2013 May;56(5):973–84.
  89. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016 Jun 7;164(11):740–51.
  90. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2018 | *Diabetes Care* [Internet]. [cited 2019 Jan 21]. Available from: [http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement\\_1/S73](http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S73)
  54. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, de Grauw WJ. Alphaglucoosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD003639.
  92. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006 Mar;3(3):153–65.
  93. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab.* 2013 Jun 4;17(6):819–37.
  94. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317–26.
  95. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With

Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov 9;

96. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):232–42.
97. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2013 Oct 3;369(14):1327–35.
98. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Clin Esp*. 2018 Mar;218(2):74–88.
99. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012 Dec;8(12):728–42.
100. Salvador J, Andrada P. [Extrapancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: an open window towards new treatment goals in type 2 diabetes]. *Med Clin (Barc)*. 2014;143 Suppl 2:28–34.
101. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular actions of incretin-based therapies. *Circ Res*. 2014 May 23;114(11):1788–803.
102. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012 Jan 10;344:d7771.
103. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EAM. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7):2118–25.
104. Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015 Feb;6(1):19–28.
105. Gerich JE. Physiology of glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab*. 2000 Dec;2(6):345–50.
106. Segura J, Ruilope LM. Contribución del riñón en la homeostasis de la glucosa. *Med Clin (Barc)*. 2013 Sep 1;141:26–30.
107. Manual de Endocrinología y Nutrición » Capítulo 68. Inhibidores del transportador renal de glucosa SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 [Internet]. [cited 2019 Jan 22]. Available from: <https://manual.seen.es/article?id=55114ecc-78e8-40a6-b02d-2bcdac18103c>
108. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *Journal of Diabetes Investigation*. 2014 May 1;5(3):265–75.



109. Nair S, Wilding JPH. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):34–42.
110. Mauricio D. Inhibidores SGLT-2: de la corteza del manzano y la glucosuria familiar al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Clínica.* 2013;141(Supl.2):31–5.
111. Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(12):1879–904.
112. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res.* 2015 Mar;12(2):90–100.
113. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care.* 2015 Sep;38(9):1638–42.
114. Morgan CL, Jenkins-Jones S, Evans M, Barnett AH, Poole CD, Currie CJ. Weight change in people with type 2 diabetes: secular trends and the impact of alternative antihyperglycaemic drugs. *Diabetes Obes Metab.* 2012 May;14(5):424–32.
115. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005613.
116. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Apr;92(1):1–10.
117. Hidalgo A, Oliva J, Rubio M, Zozaya N, Villoro R, García S. Estudios de coste de la Diabetes tipo 2: una revisión de la literatura. Madrid: Agenda de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Instituto de Salud Carlos III, febrero de 2015. :43.
118. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. [The cost of type 2 diabetes in Spain: the CODE-2 study]. *Gac Sanit.* 2002 Dec;16(6):511–20.
119. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care.* 2004 Nov;27(11):2616–21.
120. Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av Diabetol.* 2013 Nov 1;29(6):182–9.
121. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2, Grupo de trabajo de Diabetes de la SEEN. 2018. [Internet]. Available from: [http://www.seen.es/docs/apartados/791/2018%2005%2005%20Abordaje%20Integral%20DM2\\_SEEN\\_2018\\_GTDMSEEN%201.pdf](http://www.seen.es/docs/apartados/791/2018%2005%2005%20Abordaje%20Integral%20DM2_SEEN_2018_GTDMSEEN%201.pdf)

122. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669–701.
123. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM - 2019 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract*. 2019 Jan;25(1):69–100.
124. Overview | Type 2 diabetes in adults: management | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2019 Jun 17]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
125. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 26;373(22):2117–28.
126. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018 Apr 1;6(4):275–86.
127. Webb N, Orme M, Witkowski M, Nakanishi R, Langer J. A Network Meta-Analysis Comparing Semaglutide Once-Weekly with Other GLP-1 Receptor Agonists in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2018 Jun 1;9(3):973–86.

## Anexo A: Consentimiento informado y hoja informativa para pacientes

### IMPRESO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS A INCLUIR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION

#### TÍTULO

ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO Y EFECTOS CLÍNICOS DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 E INHIBIDORES DE SGLT-2 EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

#### INVESTIGADOR PRINCIPAL

CRISTIAN MARCO ALACID

#### OBJETIVOS

Objetivo general:

- Cuantificar el gasto farmacéutico anual en diabetes en los pacientes tratados con aGLP-1 e ISGLT2 y su relación con los efectos metabólicos obtenidos

Objetivos específicos:

- Comparar ambos grupos terapéuticos para valorar diferencias entre control glucémico, peso y presión arterial.
- Cuantificar el gasto total en pacientes tratados con ambos grupos terapéuticos.
- Analizar las diferencias clínicas y analíticas de estos fármacos en combinación con insulina
- Analizar fármacos prescritos contiguamente y analizar eficiencia de las diferentes combinaciones terapéuticas

#### DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Los grupos de antidiabéticos de más reciente aprobación para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 como son los análogos de GLP-1 y los inhibidores de SGLT-2 están siendo muy estudiados con cada vez más pruebas científicas que avalan su eficacia. Sin embargo, faltan estudios realizados en población similar a la nuestra que permitan saber su potencia en nuestro medio. Esto provoca la necesidad de aumentar el conocimiento sobre la potencia en vida real (mejoría en el control de la diabetes) y otros relacionados como el gasto tanto directo (precio por receta) como indirecto (otros gastos) que cada grupo de fármacos tiene en nuestro contexto.

Así, un estudio realizado para este fin permitiría analizar y obtener resultados comparables.

Los resultados no pretenden modificar el uso de los fármacos estudiados, pero sí aumentar la relevancia y la conciencia de un buen uso de estas terapias farmacológicas que en ocasiones consumen elevados recursos ya que se usan en número elevado y cada vez mayor de pacientes.

-----

Si Ud. esta de acuerdo, libremente firme el Anexo que para este fin se ha añadido en el impreso de autorización.

Si Ud. esta de acuerdo, libremente firme el consentimiento de participación en este estudio que para este fin se ha añadido al final de este impreso.

## **RIESGOS Y BENEFICIOS**

Con la participación en este estudio no hay riesgos asociados.

Con su participación en este estudio, usted va a ayudar a generar conocimiento científico con respecto a un tema muy actual como es el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, permitiendo en el futuro toma de decisiones más individualizadas para los pacientes

Según su condición clínica esta información podrá o no ser aprovechada en su propia salud.

## **PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y no recibirá remuneración alguna.

Como paciente, el rechazo a participar no supondrá ninguna penalización o ni afectará en modo alguno a la calidad de la asistencia sanitaria que reciba.

## **CONFIDENCIALIDAD**

Toda la información obtenida será confidencial, los datos recogidos se introducirán, por el Equipo investigador, en una base de datos para realizar el análisis estadístico pero su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número. En concreto, las muestras se identificarán con un número y se agruparán por patologías afines. En ningún caso se le identificará en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados del estudio. Sin embargo, esta información podrá ser revisada por el Comité Ético de Investigación Clínica de este Hospital así como por organismos gubernamentales competentes.

El procedimiento de destrucción de las muestras será el mismo que se utiliza habitualmente con el resto de las muestras del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Puede ejercer su derecho de acceso y rectificación de sus datos. También, si así lo desea, puede ser informado de los resultados del estudio

El estudio se realizará asegurando el cumplimiento de normas éticas y legales vigentes (Declaración de Helsinki).

Si tiene alguna duda o no entiende este texto consulte antes de firmar el documento con El Dr. D. Cristian Marco Alacid, con nº de teléfono 626070800, que es el médico responsable de esta investigación y le puede preguntar cualquier duda o problema que tenga relacionado con este estudio o consulte con sus familiares y, finalmente, si está de acuerdo firme este consentimiento. Se le entregará una copia.

Fdo.:

Investigador Principal del Proyecto  
Servicio de  
Tel: Ext

**CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE SUJETO DE ESTUDIO**

**Título del proyecto de investigación:**

ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO Y EFECTOS CLÍNICOS DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 E INHIBIDORES DE SGLT-2 EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Yo, .....

**He leído la hoja de información anterior.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio.  
He recibido suficiente información sobre el estudio.**

**He hablado con .....**

**Comprendo que mi participación es voluntaria.  
Comprendo que puedo retirarme del estudio:**

- **Cuando quiera.**
- **Sin tener que dar explicaciones.**
- **Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.**

**Doy mi consentimiento para que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas.**

**Entiendo que:**

- **Mi nombre no será publicado.**
- **El material no será utilizado para publicidad o embalaje.**
- **El material no será utilizado fuera de contexto.**

**Firmado .....**

**Fecha.....**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL.**

**Título del proyecto de investigación:**

ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO Y EFECTOS CLÍNICOS DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 E INHIBIDORES DE SGLT-2 EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Yo, .....  
en calidad de: .....  
de: .....

He leído la hoja de información anterior.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio.  
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con .....

Comprendo que la participación es voluntaria.  
Comprendo que puede retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Comprendo que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas.

Entiendo que:


- Mi nombre no será publicado.
- El material no será utilizado para publicidad o embalaje.
- El material no será utilizado fuera de contexto.

En mi presencia se ha dado a .....  
.....toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

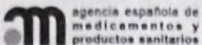
Y presto mi conformidad con que .....  
..... participe en el estudio.

Firmado ..... Fecha.....

## Anexo B: Resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios



MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

**DESTINATARIO: D. CARLOS SÁNCHEZ JUAN**

Vista la solicitud formulada con fecha **9 de mayo de 2018**, por **D. CARLOS SÁNCHEZ JUAN**, para la clasificación del estudio titulado **“ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO Y EFECTOS CLÍNICOS DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 E INHIBIDORES DE SGLT-2 EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2”**, con código **HUV-GLU-2018-01**, y cuyo promotor es **D. CARLOS SÁNCHEZ JUAN**, se emite resolución a tenor de los siguientes antecedentes.

Con fecha **18 de mayo de 2018**, se emite propuesta de resolución, otorgando un plazo de quince días al solicitante para presentar alegaciones. Transcurrido este plazo, no se han recibido alegaciones.

Por todo ello, el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo (abreviado como EPA-SP)”**.

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo <sup>(2)</sup> a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico).

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma<sup>(3)</sup> en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen<sup>(4)</sup>.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de **90 días naturales**. Si transcurrido el mismo a CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

Firmado en Madrid, España, a 23 de mayo de 2018.  
Fecha de emisión: 23/05/2018

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. <sup>(5)</sup>

Madrid, a 27 de junio de 2018

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

  
agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios  
**Fdo. Cesar Hernández García**

<sup>1</sup> Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

<sup>2</sup> De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

<sup>3</sup> Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

<sup>4</sup> En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

<sup>5</sup> De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
Fecha de la firma: 27/06/2018

Localizador: L9WPVNAAF3

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS



## Anexo C: Costes actualizados del material y de los fármacos de la diabetes tipo 2

Principio activo	Potencia dosis	Presentación producto	Precio por caja (€)	Mediana coste mensual (€)
Metformina	850 mg	50 comprimidos	1,94	2,33
	1000 mg	50 comprimidos	2,5	3
Glimepirida	2 mg	120 comprimidos	10,18	2,55
Gliclazida	30 mg	60 comprimidos	5,59	2,80
Repaglinida	1 mg	90 comprimidos	5,59	5,59
	2 mg	90 comprimidos	11,18	11,18
Pioglitazona	15 mg	56 comprimidos	30,07	16,11
	30 mg	56 comprimidos	60,13	32,21
Acarbosa	100 mg	100 comprimidos	15,3	13,77
Sitagliptina	100 mg	56 comprimidos	111,9	59,95
Saxagliptina	5 mg	28 comprimidos	52,02	55,74
Vildagliptina	50 mg	56 comprimidos	55,95	59,95
Linagliptina	5 mg	30 comprimidos	59,95	59,95
Alogliptina	25 mg	28 comprimidos	44,76	47,96
Empagliflozina	10 mg	30 comprimidos	55,45	55,45
	25 mg	30 comprimidos	55,45	55,45
Dapagliflozina	10 mg	28 comprimidos	51,78	55,48
Canagliflozina	100 mg	30 comprimidos	55,26	55,26
	300 mg	30 comprimidos	84,3	84,3
Exenatida	10 µg	1 pluma	133,47	133,47
Lixisenatida	20 µg/0,2 ml	2 plumas	124,57	133,47
Liraglutida	18 mg/3 ml	2 plumas	138,16	207,24
Exenatida lar	2 mg/0,65 ml	4 plumas	93,34	100
Albiglutida*	50 mg/0,5 ml	-	-	-
Dulaglutida	1,5 mg/0,5 ml	4 plumas	150,95	161,73
Semaglutida	2 mg/1,5 ml	1 pluma	150,95	161,73

\* Retirado del mercado en 2018

Tabla 94. Costes actualizados de fármacos antidiabéticos no insulínicos

Principio activo	Producto	Presentación	Precio por caja (€)	Coste UI (€)
Insulina lispro	U-100, 3 ml	5 plumas	46,97	0,09
	U-200, 3 ml	5 plumas	93,95	0,09
Insulina aspart	U-100, 3 ml	5 plumas	46,97	0,09
Insulina glulisina	U-100, 3 ml	5 plumas	46,97	0,09
Insulina NPH	U-100, 3 ml	6 plumas	45,63	0,08
Insulina glargina	U-100, 3 ml	5 plumas	57,7	0,12
	U-300, 1,5 ml	3 plumas	51,92	0,12
Insulina detemir	U-100, 3 ml	5 plumas	78,52	0,16
Insulina degludec	U-100, 3 ml	5 plumas	110,06	0,22

Tabla 95. Costes actualizados de los diferentes tipos de insulina

Análisis farmacoeconómico y efectos clínicos de los Agonistas del receptor de GLP1 e Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2

Producto	Presentación	Precio por pack	Precio Unidad
Agujas	100 agujas	15,35	0,1535
Tiras reactivas	50 tiras	19,00	0,38
Lancetas	200 lancetas	40,45	0,2023

Tabla 96. Costes actualizados de material relacionado con la diabetes

Principio activo	Coste UI (€)	Coste mensual agujas	Coste mensual lancetas	Coste mensual tiras	Coste total mensual (€)
Insulina lispro*	0,09	13,85	18,21	34,2	147,26
Insulina aspart*	0,09	13,85	18,21	34,2	147,26
Insulina glulisina*	0,09	13,85	18,21	34,2	147,26
Insulina NPH**	0,08	9,21	12,14	22,8	140,15
Insulina glargina†	0,12	4,61	6,07	11,4	166,08
Insulina detemir**	0,16	9,21	12,14	22,8	236,15
Insulina degludec†	0,22	4,61	6,07	11,4	286,08

\* Calculado sobre ejemplo de tratamiento con 10 UI 3 veces al día y asumiendo 3 controles de glucemia capilar diarios

\*\* Calculado sobre ejemplo de tratamiento con 20 UI 2 veces al día y asumiendo 2 controles de glucemia capilar diarios

† Calculado sobre ejemplo de tratamiento con 40 UI 1 vez al día y asumiendo 1 control de glucemia capilar diario

Tabla 97. Costes totales de insulinas según uso de material relacionado