

BIBLIOGRAFÍA

- Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, et al. Obesity and diabetes. Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34:e3042. doi: 10.1002/dmrr.3042.
- Merger SR, Kerner W, Stadler M, et al; DPV Initiative; German BMBF Competence Network Diabetes mellitus. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 119: 48-56. doi: 10.1016/j.diabres.2016.06.003.
- Ciezki S, Kurpiewska E, Bossowski A, et al. Multi-faceted influence of obesity on type 1 diabetes in children. From disease pathogenesis to complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:890833. Doi: 10.3389/fendo.2022.890833.

Tratamiento de la obesidad en personas con diabetes tipo 1 y tipo 2

Dra. Susana Gutt

La obesidad, una enfermedad multifactorial de dimensiones pandémicas, se asocia a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y ambas afecciones comparten mecanismos fisiopatológicos. La adiposopatía promueve insulinoresistencia, disfunción mitocondrial e hiperinsulinemia; algunos pacientes desarrollan como comorbilidad DM2, que suma aún más inflamación. Sabemos que más de dos tercios de los pacientes con DM1 presentan sobrepeso (SO) y/u obesidad (OB), que conduce a la presencia de resistencia a la insulina, similar a la de la DM2.

Si bien se debe tener en cuenta la carga genética y epigenética de la obesidad en ambos tipos de DM, el tratamiento se basa en un cambio del estilo de vida que involucra:

- Alimentación saludable, ya sea con dieta mediterránea o dietas disarmónicas utilizadas por períodos para lograr un mayor impacto metabólico.
- Actividad física adecuada según cada persona, que incluya ejercicio aeróbico y anaeróbico.
- Ordenamiento del sueño.
- Disminución de estresores.
- Farmacoterapia y/o cirugía metabólica según cada caso.

Los análogos del receptor del polipéptido similar al glucagón 1 (AR-GLP1) y los análogos duales GLP1-GIP promueven efectos terapéuticos sobre la regulación del apetito y la saciedad en el eje nutriente-intestino-cerebro, así como su acción sobre el páncreas donde disminuye la apoptosis, estimula la liberación de la insulina y mejora su secreción, y en el caso del análogo dual también estimula la secreción de glucagón, esto produce un mejor control glucémico.

Ningún AR-GLP1 disponible actualmente está aprobado para pacientes con DM1. En diferentes dosis se encuentra aprobado para el tratamiento de la DM2 y/u obesidad; hay publicaciones sobre su uso y se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de los tratamientos para bajar de peso en personas que viven con obesidad asociada a DM1, ya sea con abordajes farmacológicos aún fuera de indicación.

El tratamiento de la obesidad y la DM2 está más estudiado y avalado, tanto con fármacos como con tratamiento quirúrgico.

Los AR-GLP1 para tratar la DM2 demostraron ser eficaces para promover el descenso de peso. Esta familia de fármacos promueve la pérdida de peso, y mejora la hiperglucemia, la sensibilidad a la insulina y la presión arterial otorgando protección cardio-reno-hepato-metabólica sumado a los efectos pleiotrópicos.

Se deberá tener especial cuidado en cuanto a su indicación, contraindicaciones y precauciones para pacientes diabéticos en base a estudios de seguimiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bersch-Ferreira AC, Machado RHV, Oliveira JS, Santos RHN, et al. A nutritional strategy based on multiple components for glycemic control in type 2 diabetes. A multicenter randomized controlled clinical trial. *Nutrients* 2024;16:3849. doi: 10.3390/nu16223849.
2. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus. An overview. *Int J Mol Sci* 2024;25:1882. doi: 10.3390/ijms25031882.
3. Kueh MTW, Chew NWS, Al-Ozairi A, le Roux CW. The emergence of obesity in type 1 diabetes. *nt J Obes* 2024;48(3): 289-301.
4. Popoviciu MS, Păduraru L, Yahya G, Metwally K, Cavalu S. Emerging role of GLP-1 agonists in obesity. A comprehensive review of randomised controlled trials. *Int J Mol Sci* 2023;24(13):10449. doi: 10.3390/ijms241310449.

Perspectivas innovadoras en el tratamiento de la obesidad

Dra. María Yuma

El tratamiento de la obesidad atraviesa un cambio paradigmático impulsado por el desarrollo de terapias hormonales estimuladas por nutrientes, por la eficacia en la reducción del peso (15-25%) que se aproxima a la obtenida con la cirugía bariátrica, y por los beneficios metabólicos renales y cardiovasculares¹.

El punto de inflexión fue marcado por los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (AR-GLP1) que establecieron las bases de las terapias basadas en hormonas intestinales, sin embargo el horizonte terapéutico se amplía con el desarrollo de moléculas de acción dual y triple sobre los receptores de GLP-1 y/o péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y/o glucagón. Asimismo, se exploran combinaciones de moléculas con vías de señalización complementaria².

Entre los agonistas duales, tirzepatida fue el primer AR-GLP1/GIP aprobado para el control del peso corporal, y ecnoglutida, mazdutida y survodutida avanzan en fase 3 de investigación clínica como AR de GLP-1/ glucagón, mientras que retatrutida emerge como un agonista triple sobre los receptores GIP/GLP-1/glucagón²⁻³.

En busca de alternativas que facilitan la adherencia y la mayor accesibilidad terapéutica, se desarrollaron formulaciones orales de AR-GLP1 como semaglutida en dosis altas (50 mg) y orforglipron, el primer AR-GLP1 no peptídico²⁻³.

Los fármacos conjugados mediante moléculas duales que se encuentran en fase 3 incluyen CagriSema (una combinación de semaglutida, un AR-GLP1, y cagrilintide, AR de amilina/calci-tonina) y en fase 2, mariTide (cafraglutide, un AR-GLP1 combinado con maridebart antagonista del GIP) de administración mensual. Esta última formulación representa un cambio que podría favorecer la adherencia y la conveniencia para los pacientes. A este grupo de fármacos se suma la asociación bimagramab (anticuerpo monoclonal que bloquea los receptores de activina tipo II) con semaglutida con el objetivo de contrarrestar la sarcopenia y preservar la masa magra³.

La disponibilidad de diversos fármacos con mecanismos de acción diferentes, con distinto grado de eficacia y efectos secundarios, permitirá una selección personalizada basada en el perfil metabólico, las preferencias y la respuesta al tratamiento esperada en cada paciente. Esto redirige el abordaje hacia una estrategia proactiva e integral que anticipa, previene y trata la obesidad desde múltiples dimensiones².

El desafío actual es garantizar un acceso equitativo y la sostenibilidad de los costos a largo plazo. De esta manera, estos avances se traducirán en la reducción de la prevalencia de la obesidad y de la mortalidad asociada, marcando el comienzo de una nueva era reforzada por herramientas digitales como la inteligencia artificial.