

JORNADAS

XX Jornadas del Comité de Graduados de la Sociedad Argentina de Diabetes Tema: “Obesidad y diabetes”

Mesa 3: Terapéutica farmacológica y quirúrgica en obesidad y diabetes

XX Conference of the Graduate Committee of the Argentine Diabetes Society Topic: “Obesity and diabetes”

Table 3: Pharmacological and surgical therapy in obesity and diabetes

Coordinador: Santiago De Loredó¹

Secretaria: Ana Schindler²

Integrantes: Carolina Gómez Martín³, Evelyn Verónica Christ⁴, María Laura Rosselli⁵, Claudio E. López⁶, Lourdes Terrón Villagrán⁷, Susana Beatriz Apoloni⁸, Natalia Blanco Debat⁹, Virginia Rama¹⁰, Gabriela E. Cuzziol¹¹, Natalia Laura Boyadjian¹², Cecilia María Igarzábal¹³

Expertas invitadas: Juliana Mociulsky¹⁴, Susana Fuentes¹⁵

Compaginadores: Laura Dimov¹⁶, Mariano Forlino¹⁷

RESUMEN

En los últimos años se han registrado avances significativos tanto en el tratamiento farmacológico como en el quirúrgico de la obesidad y la diabetes mellitus (DM). Nuevos agentes terapéuticos demostraron eficacia en la reducción ponderal, el control glucémico y la prevención de eventos cardiovasculares. En simultáneo, el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas amplió las opciones disponibles ofreciendo abordajes cada vez más seguros y eficaces. El presente documento surge de una revisión bibliográfica desarrollada por un equipo de graduados de la Sociedad Argentina de Diabetes con la supervisión de referentes nacionales en la materia. Su objetivo es actualizar las perspectivas actuales sobre el manejo y el tratamiento de la “diabesidad”.

El abordaje de la obesidad y la DM como una entidad conjunta exige un cambio de paradigma por parte del equipo de salud promoviendo una actitud proactiva. Existen opciones terapéuticas farmacológicas y quirúrgicas seguras, pero su adecuada selección requiere de una actualización constante de la evidencia científica, una evaluación interdisciplinaria de las alternativas disponibles y un enfoque individualizado centrado en la persona con DM.

Palabras clave: diabetes mellitus; obesidad; diabesidad; drogas antiobesidad; drogas antidiabetes; cirugía bariátrica; control glucémico; complicaciones microvasculares; complicaciones macrovasculares.

ABSTRACT

Significant advances have been made in recent years in both pharmacological and surgical treatment strategies for obesity and diabetes. New therapeutic agents have proven effective in weight reduction, glycemic control, and cardiovascular risk prevention, while innovations in surgical techniques have broadened the spectrum of safe and effective interventions. This review, conducted by graduates of the Argentine Diabetes Society under expert national supervision, aims to update current perspectives on the integrated management of “diabesity.” Addressing this dual condition requires a paradigm shift among healthcare providers, emphasizing proactive care, continuous evidence-based decision-making, interdisciplinary collaboration, and a personalized, patient-centered approach.

Key words: diabetes mellitus; obesity; diabesity; anti-obesity drugs; anti-diabetes drugs; bariatric surgery; glycemic control; microvascular complications; macrovascular complications.

- ¹ Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina
- ² CEMAR N°1, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ CENDIA, Concordia, Entre Ríos, Argentina
- ⁴ Hospital SAMIC, Eldorado, Misiones, Argentina
- ⁵ Hospital Municipal Esteban Iribarne, Suipacha, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Hospital Llano, Corrientes, Argentina
- ⁷ Centro Médico Maffei, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁸ Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁹ Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, Posadas, Misiones
- ¹⁰ Centro de Prevención de Diabetes, OSPSABS, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹¹ Hospital Geriátrico Juana F Cabral, Corrientes, Argentina
- ¹² Hospital Santa Francisca Romana, Arrecifes, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹³ CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

- ¹⁴ CODYN, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁵ Hospital El Cruce, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁶ Médica diabetóloga, Hospital Lencinas, Secretaria del Comité de Graduados, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), compaginadora de las XX Jornadas del Comité de Graduados de la SAD, Mendoza, Argentina
- ¹⁷ Médico especialista en Medicina Interna, especializado en Diabetes, coordinador del Comité de Graduados, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), compaginador de las XX Jornadas del Comité de Graduados de la SAD, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Laura Dimov
E-mail: lauradimov@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 19/10/2024
Fecha de trabajo aceptado: 12/6/2025

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una de las principales causas de enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas, la diabetes mellitus (DM). Según el *World Obesity Atlas 2025*, en las Américas el 38% de los hombres y el 33% de las mujeres viven con obesidad¹; en nuestro país, según la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, la prevalencia de obesidad estimada por autorreporte sería del 25,3%². Por su parte, la DM tendría una prevalencia del 14% entre personas de 20-79 años en la Argentina en 2024 según el Atlas de la *International Diabetes Federation* (IDF 2025)³.

El desarrollo de fármacos eficaces para la pérdida de peso, el control glucémico y la prevención cardiovascular, así como la evolución de técnicas quirúrgicas seguras, ha ampliado la oferta terapéutica volviendo necesario revisar cuáles son las estrategias vigentes para el manejo y el tratamiento de la asociación obesidad-diabetes. Con tal objetivo, se generó la presente mesa de trabajo conformada por 13 egresados de la Escuela de Graduados de la Sociedad Argentina de Diabetes con la supervisión de dos expertas invitadas, referentes a nivel nacional en la problemática. Se dividió la materia de estudio y se le asignó a cada graduado uno de los subtemas que se describen en los apartados que se detallan a continuación. La siguiente revisión bibliográfica incluyó trabajos publicados en los últimos 10 años en inglés y en castellano, seleccionados a criterio de cada integrante con el objetivo de actualizar el subtema asignado. Se priorizaron publicaciones con alto nivel de evidencia científica, incluyendo guías clínicas, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos controlados. También se incluyeron

estudios observacionales de buena calidad metodológica cuando aportaron información específica no cubierta por estudios de mayor jerarquía.

Medicamentos antidiabéticos orales y efectividad en el control glucémico, el descenso de peso y la prevención de la DM

Efectos en el peso

En metaanálisis de estudios randomizados los inhibidores SGLT-2 (iSGLT-2) mostraron una reducción del peso de -4,9 a -1,6%⁴. Niveles de glucosuria de 50-100 g/día se asociaron con pérdidas de 200-400 calorías/día. Además, los iSGLT-2 reducen la leptina sérica, aumentan la adiponectina y por distintos mecanismos contribuyen a la lipólisis, la pérdida de peso y la reducción de la acumulación del tejido adiposo en el miocardio⁵. El déficit de oxidación de la glucosa induce a largo plazo un aumento de la oxidación lipídica, manteniendo así el equilibrio energético, con reducción de la masa grasa.

En un estudio a 2 años con dapagliflozina más metformina en personas con DM y mal control metabólico, se demostró un delta de reducción del peso de 2,42 kg (-4,54 dapagliflozina versus -2,12 kg placebo) y del perímetro de cintura de -2,1 cm (-5 versus -2,9 cm respectivamente), con disminución de la masa grasa corporal total: -1,5 puntos porcentuales (IC 95%: -2,1, -0,8) y aumento de la masa magra: +1,3 puntos porcentuales (IC 95%: 0,5, 2,1)⁶. Sin embargo, un metaanálisis de 20 estudios clínicos randomizados utilizando distintos métodos de valoración de la composición corporal, informó que la diferencia media al comparar iSGLT-2 con el grupo control fue de -2,73 kg (-3,32 a -2,13) para peso corporal, -1,16 kg (-2,01 a

-0,31) para masa grasa, -0,76 kg (-1,53 a 0,01) para masa magra y -1,01 kg (-1,91 a -0,11) para masa de músculo esquelético⁷.

En relación con los agonistas del receptor de GLP1 (aGLP-1) orales, en el estudio Pioneer 6 (personas con DM y enfermedad cardiovascular) el tratamiento con 14 mg de semaglutida oral se asoció con una reducción del peso de -4,2 kg versus -0,8 kg con placebo⁸. En el Pioneer Plus se estudiaron distintas dosis de semaglutida oral 25,50 versus 14 mg de comparador activo, y se demostraron cambios porcentuales en el peso corporal de -7,3% y -8,5% versus -4,7% ($p < 0,0001$), así como en el porcentaje que alcanzó una pérdida de peso $\geq 5\%$: 60% y 67% vs 41% ($p < 0,0001$)⁹. Los mecanismos implicados serían el enlentecimiento del vaciado gástrico, el aumento de la saciedad central, la mejoría en la insulinosensibilidad, la reducción de la producción hepática de glucosa y la acumulación ectópica de lípidos, entre otros⁴.

Para la metformina se describen efectos variables en el peso. Hasta el 50% de los estudios muestra una modesta reducción del peso explicable en algunas personas por los efectos adversos gastrointestinales; se ha descrito también un posible efecto en la saciedad a partir de aumentos en los niveles de GLP1 y de péptido tirosina-tirosina (PYY) nativos¹⁰. Sin embargo, en un metaanálisis reciente la variación de peso encontrada fue de -3,2 a +1,7% del peso inicial⁴.

Los inhibidores de DPP4 (iDPP4) tienen un efecto neutro sobre el peso; las sulfonilureas y las glinidas se asocian a un aumento de 2,06 kg (1,15-2,96) y 1,77 kg (0,46-3,28), respectivamente¹¹. Las tiazolidinedionas están asociadas a un aumento del peso corporal de 2,08 kg (IC 95% 0,98-3,17), que corresponde a un incremento del tejido adiposo subcutáneo y una reducción del tejido adiposo visceral y de la resistencia a la insulina¹².

Control glucémico

En un metaanálisis en red, que incluyó 453 estudios randomizados y 320.474 pacientes, todos los antidiabéticos orales mostraron reducir la HbA1c en comparación con el placebo, con diferencias significativas que fueron desde 1,10% (IC 95%: 1,75-0,45%) para la semaglutida oral hasta 0,60% (IC 95%: 0,75-0,46%) para los iDPP4¹³.

Prevención de la DM2

Las intervenciones con antidiabéticos orales más efectivas para la prevención de la DM en per-

sonas de alto riesgo en un metaanálisis que incluyó 30 estudios fueron: dieta + pioglitazona: HR 0.17 (IC 95% 0,09-0,33), dieta + ejercicio + metformina + rosiglitazona HR 0.20 (IC 95% 0,11-0,39) y rosiglitazona: HR 0.38 (IC 95% 0,30-0,48)¹⁴.

Medicamentos orales para el manejo de la obesidad: efectividad en el control glucémico, el descenso de peso y la prevención de la DM

- Orlistat. Es un inhibidor de la lipasa que impide la absorción de grasas de la dieta. En personas con DM2 tratadas durante un año, la pérdida de peso media fue mayor con orlistat: $-4,6 \pm 0,3\%$ versus $-1,7 \pm 0,3\%$ con placebo ($p < 0,001$). El tratamiento con orlistat se asoció a una mayor reducción de la HbA1c, ajustada por los cambios en el tratamiento con metformina y sulfonilurea ($-0,90 \pm 0,08$ frente a $-0,61 \pm 0,08$; $p = 0,014$), y con una mayor proporción de pacientes que lograron disminuciones en la HbA1c $\geq 0,5$ y $\geq 1,0\%$ (ambos $p < 0,01$). Aunque más sujetos tratados con orlistat experimentaron efectos secundarios gastrointestinales que con placebo (83 versus 62%; $p < 0,05$), no se asociaron a mayor abandono del tratamiento¹⁵.

El ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA) XENDOS evaluó específicamente su rol en la prevención de la DM durante 4 años de seguimiento: orlistat 120 mg mostró una reducción de la incidencia de DM del 37,3% versus placebo. El impacto del orlistat en la prevención de la DM fue mayor en el grupo de intolerancia a la glucosa (IG; HR 0,482) que en los sujetos normotolerantes a la glucosa (NGT) a pesar de una similar reducción del peso corporal (5,8 y 5,7 kg, respectivamente). Los posibles mecanismos para la prevención de la DM, además de la reducción del peso corporal, fueron la reducción de la lipidemia posprandial y de las citoquinas inflamatorias, y el aumento de la secreción posprandial del GLP-1 después del tratamiento con orlistat¹⁶.

- Naltrexona/bupropión. En un ECCA doble ciego de 56 semanas de seguimiento, en personas con DM2 y obesidad, los participantes tratados con naltrexona/bupropión (NB) mostraron una reducción del peso significativamente mayor ($-5,0$ frente a $-1,8\%$; $p < 0,001$) con una mayor proporción de pacientes que logró una pérdida de peso $\geq 5\%$ (44,5 frente a 18,9%; $p < 0,001$) en comparación con placebo. NB también se asoció a una reducción significativamente mayor de la HbA1c ($-0,6$ frente a $-0,1\%$; $p < 0,001$), y a un mayor porcentaje de pacientes alcanzando una HbA1c $< 7\%$

(44,1 frente a 26,3%; $p < 0,001$)¹⁷. En un análisis *post hoc* de pacientes con DM2 y sobrepeso u obesidad, incluidos en el estudio *LIGHT Cardiovascular Outcome Trial* (CVOT), que estaban tratados previamente con iDPP4 o a-GLP1, la adición de NB se asoció a una pérdida de peso media significativamente mayor versus placebo. Entre aquellos que estaban tratados con iDPP4 o a-GLP-1 la diferencia absoluta media fue de 4,6% ($p < 0,0001$) y 5,2% ($p < 0,0001$) respectivamente. La presencia de efectos adversos fue baja en todas las ramas de tratamiento¹⁸.

Medicamentos inyectables y efectividad en el control glucémico, el descenso de peso y la prevención de la DM

Los fármacos inyectables aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la obesidad y la DM2 incluyen a a-GLP-1 y/o del polipéptido inhibidor gástrico (GIP): exenatida, dulaglutida, liraglutida, semaglutida y tirzepatida¹⁹.

Si bien todos demostraron disminución de los valores de glucemia en pacientes con DM, retraso en su progresión en personas con factores de riesgo y regresión a normoglucemia en personas con prediabetes, además de descenso de peso, ninguno está aprobado por la FDA para el tratamiento en prediabetes ni para la prevención en personas con factores de riesgo de DM2²⁰.

- Exenatida es efectivo en cuanto a la pérdida de peso y la disminución de la HbA1c, siendo mayor el efecto en dosis semanales, sin embargo su porcentaje de efectividad es menor en comparación a liraglutida demostrado en el estudio *DURATION*²¹ con exenatida 2 mg semanales, logrando remisión a normoglucemia en pacientes con prediabetes²⁰.

- Liraglutida demostró su efectividad en la pérdida de peso en el estudio *SCALE* (liraglutida 3 mg versus placebo en 3731 pacientes con sobrepeso u obesidad, sin DM, a 56 semanas, doble ciego, 78% mujeres de 45 años promedio, índice de masa corporal [IMC]=38, 61% prediabetes), con mayor mantenimiento de la misma²²⁻²³, así como retraso en la aparición de la DM2, menor progresión a la misma y remisión a normoglucemia en pacientes con prediabetes²⁰⁻²²⁻²⁴. En estudios *LEAD*, liraglutida 1,2 o 1,8 mg demostró superioridad en cuanto al descenso de la HbA1c, la glucemia basal y el peso corporal independientemente de la dosis utilizada²⁵, así como disminución en la progresión de prediabetes²¹.

- Semaglutida fue superior en el descenso de la HbA1c, de la glucosa plasmática y del peso corporal en los estudios *SUSTAIN* (3297 pacientes de 64 años promedio, 61% masculino, 92 kg, DM2 de 14 años de evolución, HbA1c 8,7% y alto riesgo cardiovascular, semaglutida 0,5 o 1 mg versus placebo a 109 semanas)²⁵⁻²⁶. En el estudio *STEP-2* (estudio de superioridad con semaglutida 1 o 2,4 mg versus placebo, doble ciego, adultos, IMC < 27 kg/m², HbA1c 7-10%, con DM2) se evidenció una disminución del peso corporal, de la circunferencia de cintura y de la HbA1c independientemente de la dosis empleada, como así también regresión significativa a normoglucemia en estudios *STEP-1,3* y *4*^{20,27}.

- Dulaglutida evidenció eficacia en el descenso de la HbA1c y del peso en todos los estudios *AWARD* con mayor efectividad a mayor dosis de 1,5 mg semanales (a excepción del estudio *AWARD-PEDS* realizado en niños de entre 10 y 17 años en el cual no se demostró descenso significativo del IMC en comparación con placebo)²⁸ y no inferioridad a liraglutida en lograr estos objetivos²⁹.

- Tirzepatida exhibió efectividad y superioridad en el control glucémico y el descenso del peso, independientemente de la dosis utilizada de 5, 10 o 15 mg semanales, en comparación con otros agonistas de receptor de a-GLP-1 en estudios *SURPASS*, logrando un descenso del peso mayor al 20%^{28,30-33}, así como mejoría en la insulinorresistencia evidenciada mediante la disminución del índice HOMA y regresión a normoglucemia en prediabetes^{20,25,33}.

- Se encuentra en estudio el retatrutide 1, 4, 8 o 12 mg, triple agonista de receptor GIP, GLP-1 y glucagón, que ya demostró efectividad en el descenso del peso y el control glucémico³⁴.

Terapias farmacológicas en obesidad y DM, y su impacto en las complicaciones microvasculares

La DM provoca daño microvascular a través de mecanismos directamente relacionados con la hiperglucemia sostenida. La obesidad central, generadora de un estado inflamatorio de bajo grado, genera a su vez insulinorresistencia, disfunción microvascular y estrés oxidativo. La obesidad *per se* se asocia en personas con DM a peor control glucémico, peor control de la presión arterial y perfil lipoproteico desfavorable, todos factores de riesgo de aparición y/o evolución desfavorable de las complicaciones microvasculares. Sin embargo, solo un pequeño

número de estudios epidemiológicos investiga la asociación entre ambas, de los que se obtiene que la obesidad condiciona mayor riesgo para la enfermedad renal por DM y neuropatía, mientras que la asociación con retinopatía no es concluyente³⁵⁻⁴⁰.

De forma análoga, para la mayoría de las drogas autorizadas para el tratamiento de la obesidad, no existen datos concretos o no se ha valorado la relación sobre las complicaciones microvasculares en la DM.

Con orlistat se observó un descenso significativo (-3,1%) en la albuminuria a los 6 meses atribuido a una mayor significación en el descenso de peso y de los parámetros relacionados a la insulinoresistencia, ya que el beneficio en el peso precedió a la mejoría en el parámetro renal³⁸.

Los efectos de las combinaciones fentermina/topiramato y NB no fueron evaluados con respecto al desarrollo de complicaciones microvasculares en sus dosis para obesidad. Topiramato podría tener un beneficio en relación a la polineuropatía diabética periférica⁴² que no se ha comprobado en revisiones⁴³.

En cuanto a los aGLP-1 (que están aprobados como drogas para el tratamiento de la obesidad, liraglutida y semaglutida), los datos en relación con las complicaciones microvasculares se desprenden en su mayoría de los estudios de eficacia y seguridad cardiovascular como antidiabéticos y no de estudios diseñados para evaluarlos específicamente ni con las dosis utilizadas para obesidad. En los estudios LEADER para liraglutida (1,8 mg)⁴⁴ y SUSTAIN-6 para semaglutida (0,5 y 1 mg)⁴⁵ se observa un beneficio significativo con respecto al placebo en el compuesto renal (aparición de nueva macroalbuminuria, duplicación de creatinina, disminución de la tasa de filtrado glomerular ≤ 45 ml/min/1,73m², necesidad de terapia de reemplazo o muerte de causa renal), atribuido principalmente a sus efectos sobre la albuminuria⁴⁴⁻⁴⁹.

La disminución del riesgo del compuesto renal, excluyendo la albuminuria, fue de menor magnitud⁴⁸ y sería mayor el beneficio renal con liraglutida 3 mg/día en relación a 1,8 mg/día⁵⁰. El efecto renoprotector de los aGLP-1 sería multifactorial. La mejoría en el control glucémico y en la presión arterial sistólica serían responsables de solo una modesta participación en el beneficio renal, y no tendría relación con el descenso de peso, fortaleciendo la idea de un beneficio renal relacionado a la molécula^{48,51}. El agonista dual tirzepatida demostró resultados similares⁵².

En el SUSTAIN 6 se observó mayor ocurrencia significativa ($p=0,02$) del compuesto de complicaciones de la retinopatía diabética (RD; necesidad de tratamiento con fotocoagulación o agentes intravítreos, hemorragia vítrea, ceguera relacionada a diabetes) en el grupo de tratamiento con semaglutida versus placebo⁴⁵. Sin embargo, metaanálisis no encontraron asociación significativa como efecto de clase^{53,54}. La presencia de retinopatía con el tratamiento por semaglutida se relacionó con mayores valores en cuanto a la duración de la DM, HbA1c al inicio del tratamiento, tratamiento con insulina y proporción de complicaciones previas por RD avanzada, y sobre todo con una reducción de HbA1c más relevante^{54,55}.

Existe poca evidencia de si los aGLP1 reducen la incidencia de neuropatías asociadas a la DM. Si bien estudios en modelos de neuropatía diabética en ratas sugieren efectos favorables en el mantenimiento de la estructura y de la función de la mielina^{48,56}, estos resultados no serían extrapolables aún al ser humano.

Terapias farmacológicas en obesidad y DM, y su impacto en las complicaciones macrovasculares

Más del 90% de las personas con DM presenta sobrepeso y obesidad, siendo estos los factores más importantes para el desarrollo de la insulinoresistencia y la DM2. La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica (coronaria, cerebrovascular y/o arterial periférica) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en personas con DM^{57,58}.

La FDA aprobó cinco medicamentos para el tratamiento de la obesidad: liraglutida, orlistat, fentermina/topiramato, lorcaserina y naltrexona/bupropión, aunque algunos como lorcaserina se encuentran suspendidos por esta entidad y por la Unión Europea, y otros como naltrexona/bupropión no demostraron seguridad cardiovascular al no poder finalizar el estudio Light^{59,60}.

En el Reino Unido se evaluaron los resultados cardiovasculares a largo plazo utilizando una cohorte con registros sanitarios secundarios del *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) que comparó personas con obesidad tratadas con orlistat versus controles en un seguimiento a 6 años hasta la aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). La aparición de MACE fue menor con orlistat (HR=0,74; IC 95% 0,66 a 0,83; $p<0,001$) con tasas más bajas de infarto agudo de miocardio

(IAM) (HR 0,77; IC 95%: 0,66 a 0,88; $p < 0,001$) y de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico (HR: 0,68; IC 95%: 0,56 a 0,84; $p < 0,001$)⁶¹.

Los aGLP-1 contribuyen a la pérdida de peso en un nivel medio-alto. Distintos estudios dieron cuenta de su impacto en las ECV.

- En EXSCEL, personas con DM2 con o sin enfermedad cardiovascular previa recibieron semanalmente exenatida 2 mg de liberación prolongada subcutánea (SC) o placebo y hasta la ocurrencia de resultados primarios (MACE) y/o secundarios (muerte de cualquier causa, IAM o *stroke* no fatal). Exenatida no fue inferior al placebo con respecto a la seguridad ($p < 0,001$), pero tampoco fue superior en relación a la eficacia ($p = 0,06$)⁶².

- En LEADER (sujetos con DM2, obesidad y alto riesgo cardiovascular) se comparó liraglutida 1,8 mg día versus placebo y se obtuvo una reducción del 13% del evento cardiovascular primario (HR 0,87; IC 95%, 0,78 a 0,97; $p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,01$ para superioridad)⁶³.

- El estudio SCALE evaluó la eficacia y seguridad para el manejo del peso en adultos con sobrepeso u obesidad, sin DM al inicio, con liraglutida SC 3 mg/día versus placebo. El grupo con liraglutida (semana 56) mostró reducción en la presión arterial con mejora en los valores de la proteína C reactiva (PCR), lípidos, activador del inhibidor de plasminógeno-1 y adiponectina⁶⁴.

- El estudio REWIND comparó dulaglutida 1,5 mg semanal con placebo en personas con DM2, con o sin ECV, y evaluó resultados cardiovasculares en seguimiento de 5,4 años (IQR 5,1-5,9), el evento primario cardiovascular ocurrió en un 12% versus 13,4% respectivamente, siendo la tasa de incidencia/100 personas-año de 2,4 en el grupo dulaglutida versus 2,7 en el de placebo (HR 0,88, IC 95% 0,79 a 0,99; $p = 0,026$)⁶⁵.

- El STEP 2 evaluó la eficacia y seguridad de semaglutida SC semanal de 2,4 mg versus 1 mg versus placebo para el control del peso en DM2 con sobrepeso u obesidad, y se observó que dosis de 2,4 mg lograron mejoría en factores de riesgo cardiometabólicos como circunferencia abdominal, HbA1C, presión arterial sistólica, lípidos, albuminuria/creatininuria, PCR y parámetros hepáticos⁶⁶.

- En el estudio SELECT, con semaglutide 2,4 mg como complemento del tratamiento estándar para la prevención de MACE en personas con ECV establecida y sobrepeso u obesidad sin DM2, se informó una reducción del 20% de MACE versus placebo⁶⁷.

- En el estudio SURPASS se evaluó la seguridad cardiovascular versus placebo del agonista dual del receptor GIP/GLP-1, tirzepatida (semanal, en dosis SC de 5-10-15 mg) para el tratamiento de la DM2 y la obesidad. Tirzepatida no se asoció con mayor riesgo cardiovascular (HR 0,80, IC 95%, 0,57-1,11 para MACE 4; HR 0,90, IC 95%, 0,51-1,61) para muerte de causa cardiovascular⁶⁸.

- En el SURMOUNT-1 en adultos con IMC > 30 o > 27 con complicación relacionada con el peso que recibieron tirzepatida SC semanal (5 mg, 10 mg o 15 mg) o placebo durante 72 semanas, se lograron mejorar todas las mediciones cardiometabólicas (circunferencia abdominal, presión arterial, insulinemia en ayunas y niveles lipídicos)⁶⁹.

Los iSGLT-2 se asocian con una pérdida de peso promedio de 2 a 3 kg. En el estudio EMPAREG OUTCOME (empagliflozina 10 mg o 25 mg diarios) a los 3,1 años la incidencia acumulativa para MACE fue del 10,5% versus 11,5% del placebo para hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC) 2,8% versus 3,7%, para HIC o muerte cardiovascular 5,9% versus 7,8%. En el estudio CANVAS (canagliflozina 100 mg a 300 mg diarios) a los 3,1 años la incidencia acumulativa para MACE fue del 7,4% versus 9,1% del placebo, para HIC 1,5% versus 2,7%, para HIC o muerte cardiovascular 4,1% versus 6,1%. En el estudio DECLARE TIMI 58 (dapagliflozina 10 mg diarios) a los 3,1 años la incidencia acumulativa para MACE fue del 6,5% versus 7,1% del placebo, para HIC 1,7% versus 2,4% y para HIC o muerte cardiovascular 3,4% versus 4,2%^{70,71}.

Terapias farmacológicas en obesidad y DM1

La prevalencia de obesidad en la población con DM1 está en aumento, con tasas que se ubican entre el 2,8% y el 37,1%⁷², generando una entidad conocida como DM dual. A los factores tradicionales que predisponen al aumento de peso, se suman el tratamiento intensificado con insulina y el temor a las hipoglucemias^{73,74}. Sin embargo, continúa siendo una población subrepresentada en los estudios de fármacos para la obesidad.

En primer lugar, se debe considerar el tratamiento con insulina, prefiriendo aquellas que por su tipo (detemir)⁷⁵ o concentración (U 300) generen menor ganancia de peso⁷⁶.

Fármacos orales como orlistat, NB, fentermina/topiramato cuentan con escasos o nulos estudios en DM1. Los datos obtenidos corresponden a la

población con DM2, y su uso en DM1 está contraindicado o no estudiado.

Metformina, el fármaco más utilizado *off-label* en DM1 (1,4 a 8% de los pacientes), genera descenso de peso de hasta 6 kilos, disminuyendo la adiposidad y la dosis diaria de insulina (DDI)^{77,78}. El estudio REMOVAL evidenció una pérdida de -1,17 kg a 3 años de seguimiento en el grupo tratado con metformina⁷⁹.

Pramlintide, un análogo soluble de la amilina, fue aprobado en 2005 para su uso en DM1⁸⁰. Estudios realizados con dosis de 30 µg, 60 µg y 90 µg mostraron resultados modestos en la pérdida de peso, la reganancia al suspenderlo y efectos adversos como hipoglucemias que lo hacen poco elegible⁸¹.

Entre los fármacos análogos del receptor de GLP-1, los más estudiados en DM1 son exenatida y liraglutida. Los estudios realizados con exenatida evidenciaron disminución del peso corporal de entre -1,7 y -4,5 kilos, disminución de la DDI hasta 24 U/día, sin cambios significativos en la A1c⁸². El estudio MAG1C evidenció una pérdida de -4,4 kilos en 26 semanas y una reducción de la DDI en 9 unidades a expensas de insulina prandial⁸³. Los estudios ADJUNCT ONE⁸⁴, ADJUNCT TWO^{85,86} y Lira-1⁸⁶ evaluaron la eficacia y la seguridad de liraglutida asociada a insulina en DM1. En lo que respecta a la pérdida de peso, se evidenció una disminución de entre -2,3 a -6,8 kg, con disminución de la DDI hasta 20%, sin cambios significativos en la HbA1c. Estudios con semaglutida están en desarrollo. Resultados parciales del estudio STEMT de la vida real muestran una evolución del peso de -8,5±7,8 kg, con un rango de entre +1,5 y -24,7 kg⁸⁷.

Por último, entre los iSGLT-2 los estudiados en DM1 son dapagliflozina, empagliflozina y sotagliflozina. Los estudios DEPICT (dapagliflozina) mostraron descenso de la A1c, DDI y peso corporal, sin aumento de la tasa de hipoglucemia, pero sí de cetoacidosis diabética (CAD)⁸⁸. Los estudios EASE (empagliflozina) mostraron resultados similares, con mayor riesgo de CAD con las dosis mayores del fármaco⁸⁹. Sotagliflozina, inhibidor dual de SGLT-1 y SGLT-2, mostró en los estudios TANDEM reducción de la A1c, del peso y de la DDI, con mayor frecuencia de CAD⁹⁰.

Tratamiento farmacológico en poblaciones especiales con DM y obesidad

Enfermedad renal crónica

La obesidad se asocia con mayor riesgo de presentar enfermedad renal crónica (ERC), deterioro del filtrado glomerular y evolución a falla renal terminal⁹¹⁻⁹². La coexistencia de DM2 y obesidad aceleran el desarrollo y progresión de la ERC⁹³.

El IMC tiene ciertas limitaciones para definir la obesidad al no diferenciar grasa visceral, siendo de utilidad medir la circunferencia abdominal. En etapas tempranas de la ERC, aún con IMC bajo/normal, existe mayor riesgo de insuficiencia renal y muerte presentando circunferencia de cintura elevada⁹².

En cuanto al tratamiento, además de los cambios intensivos en el estilo de vida (CEV), se recomienda utilizar fármacos para el descenso de peso⁹². En la Tabla 1 se describen estudios clínicos realizados con fármacos disponibles en la Argentina, y en la Tabla 2 se analizan las dosis y los ajustes en caso de insuficiencia renal⁹²⁻⁹⁴.

Trial/ año	Características del estudio	Población	Intervención/ seguimiento	Desenlaces cardiometabólicos y peso	Outcomes renales
SUSTAIN-6/ 2016 ⁴⁵	Multicéntrico controlado randomizado	3297 adultos DM2 HbA1c $\geq 7\%$ ECV o ERC, excluidos de diálisis 24% TFG < 60 , mediana edad 65 años, peso 92 kg	Mediana de seguimiento 2, 1 año Semaglutida SC 0,5 mg, 1 mg y placebo	Pérdida de peso 2 años: semaglutida 1 mg: -4,3 kg; 0,5 mg -2,9 kg, vs. placebo Subgrupo TFG < 60 : mayor reducción MACE (HR 0,69 IC95%0,57-0,85) que total población (HR 0.74, 0.58-0.95; $p < 0,001$) con semaglutida	Semaglutida disminuyó <i>outcome</i> renal combinado (HR 0.64 0.46-0.88), macroalbuminuria persistente (HR 0.54, 0.37-0.77) Duplicación de creatinina o TFG < 45 (HR 1.28, 0.64-2.58), falla renal con diálisis (HR 0.91, 0.40-2.07)
LEADER ⁶³	Multicéntrico controlado randomizado	9340 adultos con DM2, HbA1c $\geq 7\%$, FR CVC, ECV o ERC; exclusión de diálisis (23% con TFG < 60 , 37% con RAC ≥ 30 mg/g, edad mediana 64 a, IMC 33 kg/m ² , HbA1c 8,7%)	Liraglutida 1,8 mg/d vs. placebo Mediana de seguimiento 3,5 años	Reducción de peso a 3a: -2,3kg liraglutida vs. placebo Reducción de MACE: toda población -13% (HR 0.87, IC 95% 0,78-0,97); subgrupo TFG < 60 (n=2158) -31% (HR 0.69, 0.57-0.85); subgrupo de albuminuria (n=3422) -17% (HR 0.83, 0.71- 0.97)	Reducción del objetivo renal compuesto -22% (HR 0.78, 0.67- 0.92), aparición o persistencia de macroalbuminuria -26% (HR 0.74, 0.60-0.91); subgrupo TFG < 60 (n=2158): compuesto renal -16% (HR 0.84, 0.67- 1.05); subgrupo de albuminuria (n=3422): compuesto renal -19% (HR 0.81, 0.68- 0.96)
AWARD ²⁹	Multicéntrico controlado randomizado	577 adultos, DM2, HbA1c 7,5-10,5%, estadios 3-4 de ERC, mediana edad 65 años, IMC 32 kg/m ²)	Dulaglutida 1,5 mg; 0,75 mg e insulina glargina Duración: 52 semanas	Pérdida de peso: 1,5 mg dulaglutida -2,7 kg; 0,75 mg 1,7kg vs. insulina glargina +1,6 kg Cambio de HbA1c con ambas dosis de dulaglutida fue no inferior a glargina	Ambas dosis de dulaglutida a 52 semanas: mejoría de TFG (1,5 mg: 34 ml/min/ 1,73m ² , 0,75 mg: 33,8 ml/min/1,73m ²) vs. insulina glargina (31,3 ml/min/ 1,73m ²) RAC: no DS con ambas dosis vs. glargina
PIONEER ⁸	Multicéntrico controlado randomizado Seguridad CVC	3183 adultos, DM2, FR CVC, ECV o ERC, excluidos con falla renal, ERC estadio 4-5 27% TFG < 60 , mediana edad 66 años, IMC 32 kg/m ²	Semaglutida oral 14 mg vs. placebo Mediana de duración: 15,9 meses	Pérdida de peso: -4,2 kg semaglutida vs. -0,8 kg placebo. No diferencia en MACE (HR 0.79, 0.57-1.11) Subgrupo TFG < 60 : MACE HR 0.74, 0.41- 1.33	No reportado
STEP2 ⁶⁶	Multicéntrico controlado randomizado, doble ciego	1210 adultos DM2, mediana IMC 35kg/ m ² TFG ≥ 30 y < 60 : 4-6%	Semaglutida 2,4 mg, 1 mg por semana vs. placebo Duración: 68 semanas	Cambio de peso corporal: -9,6% semaglutida 2,4 mg vs. -3,4% placebo (diferencia estimada tratamiento -6,2%) (-7,3a -5,2; $p < 0,0001$). Semaglutida 1 mg -7% (diferencia estimada tratamiento sema 2,4 vs. 1 mg -2,7% (-3,7 a -1,6%; $p < 0,0001$))	No evaluado
SCALE Diabetes ⁵⁰	Multicéntrico controlado randomizado	846 adultos, DM2, IMC mediana 37 kg/m ²	Liraglutida 3 mg, 1,8 mg y placebo Duración: 56 semanas	Pérdida peso: 3 mg liraglutida 6% (-6,4 kg); 1,8 mg 4,7% (-5 kg); placebo 2% (-2,2 kg) (diferencia liraglutida 3 mg vs. placebo -4%) (IC 95% -5,1 a -2,9%); liraglutida 1,8 mg -2,71% (-4 a -1,42%; $p < 0,001$ ambos)	No evaluado

Trial/ año	Características del estudio	Población	Intervención/ seguimiento	Desenlaces cardiometabólicos y peso	Outcomes renales
SURPASS-4 ⁶⁸	Multicéntrico randomizado, fase 3	SURPASS 4: 2002 adultos DM2, ECV o alto riesgo CV, IMC medio 33 kg/m ² , tratamiento de base metformina (95%) y/o sulfonilureas (54%) y/o iSGLT2 (25%) <u>Análisis post hoc:</u> IMC ≥25 kg/m ² Mediana TFGe basal 81.3 ml/min/1,73 m ² ; mediana RAC 15 mg/g. 18% TFGe<60. 28% RAC ≥30 mg/g	Tirzepatida 5, 10 o 15 mg/semana v.s dosis titulada de glargina Mediana de duración 85 semanas	Toda la población SURPASS-4 pérdida de peso: .Tirzepatida 5 mg vs glargina -9,0 kg (-9,8 a -8,3) p<0,001 .Tirzepatida 10 mg vs. glargina -11,4 kg (-12,1 a -10,6) p<0,001 .Tirzepatida 15 mg vs. glargina -13,5 kg (-14,3 a -12,8) p<0,001	Declinación TFGe grupos de tirzepatida -1,4 ml/min/ 1,73 m ² / año e insulina -3,6 ml/min/1,73 m ² /año (diferencia grupos 2,2 (C 95% 1,6-2,8) p<0,05). Cambio en RAC: -4,4% en tirzepatida vs. +56,7% glargina (diferencia grupos -39% (-50,6 a -24,6; p<0,0001). 57% reducción del empeoramiento RAC tirzepatida vs. glargina (HR 0.43, 0.27-0.71; p=0,0008). 42% reducción <i>endpoint</i> combinado renal aparición de macroalbuminuria, declinación TFGe hasta 40%, enfermedad renal terminal o muerte causa renal (HR 0.58 [0.43–0.80])
COR-Diabetes/2013 ¹⁷	Multicéntrico controlado randomizado	505 adultos, DM2, IMC 37 kg/m ²	Mediana duración 56 semanas	Pérdida de peso -5% (naltrexona/ bupropión) vs. placebo -1.8%; p<0,001) Reducción triglicéridos y HDL. No diferencia en LDL	No reportado

DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; SC: subcutánea; MACE: *major adverse cardiovascular events* (eventos cardiovasculares mayores adversos); FR CVC: factores de riesgo cardiovascular; RAC: relación albuminuria/creatininuria; IMC: índice de masa corporal; DS: diferencia significativa.

Modificado de referencias 91, 92 y 93.

Tabla 1: Estudios con evidencia en el descenso de peso y *outcomes* renales con fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y/o la obesidad.

Droga	Mecanismo de acción	Dosis	Efectos adversos	Ajuste de dosis si ERC
Orlistat	Inhibidor de lipasa pancreática, malabsorción de grasas	120 mg, 3 veces/día con comidas o dentro de la hora.	Gastrointestinales (materia fecal oleosa, flatulencia, incontinencia fecal)	- No requiere - Reporte de casos de nefropatía por oxalatos
Naltrexona-bupropión	Anorexígeno, acción a nivel de neuronas POMC; bupropión (recaptación de dopamina/noradrenalina), naltrexona (antagonista opioide)	8 mg/90 mg diarios con aumento semanal hasta dosis de 32 mg/360 mg/día	Gastrointestinales, cefalea, mareos, boca seca	- Insuficiencia renal leve: limitada información para recomendar posología - Insuficiencia renal moderada o grave: dosis máxima diaria dos comprimidos (uno a la mañana y otro por la tarde), monitoreo más frecuente de efectos adversos - Insuficiencia renal en fase terminal: contraindicada
Liraglutida	aGLP-1. Estimula la secreción de insulina, inhibe glucagón, regula apetito e ingesta calórica, retrasa vaciamiento gástrico	0,6 mg/día titulación semanal hasta 3 mg/d SC	Gastrointestinales	- No ajuste en insuficiencia renal leve a moderada (TFGe > 15ml/ min/ 1,73m ²) - Limitada información en diálisis.
Semaglutida	aGLP-1 semanal	0,25 mg/semana titulación cada 4 semanas Máximo 2,4 mg/semana	Gastrointestinales	- Insuficiencia renal leve o moderada: no ajuste de dosis - No se recomienda en insuficiencia renal grave (TFGe <30ml/min/ 1,73m ² ni en diálisis)
Tirzepatida	aGLP-1 semanal	2,5 mg/semana titulación cada 4 semanas, máximo 15 mg/semana	Gastrointestinales	No es necesario ajuste de dosis, pero limitada experiencia en insuficiencia renal grave y diálisis, precaución

POMC: *proopiomelanocortina*; SC: subcutánea; aGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

Inhibidores de iSGLT2: no están aprobados para el descenso de peso, pero en personas con DM2 se observa pérdida de peso (≈2-3kg) y beneficios renales. A medida que la TFGe disminuye, el efecto en el peso es menor por generar menos glucosuria.

Modificado de referencias 91 y 92.

Tabla 2: Fármacos con impacto en el peso para el tratamiento de la obesidad y/o la diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica.

Niñez y adolescencia

Se define obesidad con un IMC en percentil (Pc) 85-97 o puntaje Z entre 1 y 2 para misma edad y sexo, y obesidad en Pc ≥ 97 o puntaje Z ≥ 2 . A partir de los 6 años, complementar con circunferencia de cintura para la talla (CC/T)^{95,96}.

El rol de la familia y los CEV son esenciales en el tratamiento. Los fármacos se indicarán si IMC ≥ 30 con comorbilidades o IMC ≥ 35 kg/m², sin comorbilidades. En la Argentina orlistat y liraglutida están aprobados a partir de los 12 años. El primero debe acompañarse con polivitamínicos 2 horas antes de su administración, por la malabsorción de vitaminas liposolubles que puede generar, y debe suspenderse si a las 12 semanas no se alcanza una pérdida de peso $\geq 5\%$. La suspensión de liraglutida está indicada si luego de 12 semanas a la dosis máxima tolerada no se logra una pérdida de al menos 4% de su IMC o puntuación Z para IMC o estabilidad en la evolución del IMC. No se recomienda metformina para tratar la obesidad⁹⁶⁻⁹⁸.

Embarazo

Se recomienda que la mujer con DM y obesidad planifique su embarazo para alcanzar preconceptualmente una adecuada pérdida de peso y comenzar con normopeso. El tratamiento farmacológico para la obesidad en el embarazo y la lactancia están contraindicados por lo que se recomienda suspenderlos. En el caso de NB, se debe disminuir de a un comprimido por semana hasta suspenderlo a las 4 semanas; en el caso de liraglutida, reducir la dosis la semana anterior y con semaglutida, suspender al menos 2 meses antes de un embarazo previsto.

Durante el embarazo se buscará una ganancia de peso de 5-7kg⁹⁹ y la pérdida de peso posparto tendrá que ser, como mínimo, lo que se aumentó en el período gestacional¹⁰⁰. Se aconsejará realizar actividad física de moderada intensidad (si no existen contraindicaciones) y prescribir un plan alimentario que mejore o mantenga un adecuado estado nutricional, optimice el control glucémico para evitar la hiperglucemia materna pre y posprandial, y aporte un ingreso calórico y de nutrientes suficientes para el desarrollo y el crecimiento fetal normal⁹⁹.

Adulto mayor

El abordaje de la persona adulta mayor con DM2 y obesidad debe ser multidisciplinario y multidimensional (aspectos funcionales, psicológicos, fragilidad, comorbilidades y complicaciones asociadas)¹⁰¹. El

envejecimiento se asocia con cambios en la farmacocinética que pueden afectar la eficacia y seguridad de los fármacos, mayor frecuencia de efectos adversos como sarcopenia y fracturas, y polifarmacia con más interacciones medicamentosas. En estudios de obesidad y DM2, los adultos mayores están subrepresentados, obteniéndose evidencia de estudios observacionales, reporte de casos o análisis *post hoc*¹⁰².

En adultos mayores con obesidad no frágiles, “más jóvenes”, sin sarcopenia ni déficit cognitivo, sin respuesta a cambios del estilo de vida estructurados y que requieran tratamiento farmacológico para otra patología concomitante como DM2 podrían recomendarse medicamentos para la obesidad¹⁰², aunque la evidencia para indicar semaglutida, NB y tirzepatida es limitada.

Diferentes técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad en pacientes con DM2 y su efectividad en el control glucémico, el descenso de peso y la remisión de la DM

Numerosos ensayos clínicos detectaron una mejoría en el control glucémico luego de la cirugía bariátrica (CB) a largo plazo, consiguiendo mejores resultados frente a la implementación de cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico¹⁰³.

La CB/metabólica representa el conjunto de intervenciones realizadas en el tubo digestivo con el objetivo de conseguir la mejoría o remisión de la DM¹⁰⁴, y debería considerarse en sujetos con IMC ≥ 30 -34,9 kg/m² con escaso control pese a un adecuado estilo de vida y tratamiento médico, además de personas con IMC ≥ 40 kg/m² o ≥ 35 kg/m² con DM2 y mal manejo de la enfermedad¹⁰⁵⁻¹⁰⁶.

La elección del procedimiento debe ser individual, sopesando tanto los riesgos nutricionales a largo plazo como su eficacia en el control glucémico¹⁰⁴. Aunque la evidencia clínica sugiere que la derivación biliopancreática clásica o con *switch* duodenal (DBP/DBP-SD) sería el procedimiento más eficaz en términos de control glucémico, pérdida de peso, logro del 95% de remisión¹⁰⁷, su perfil de riesgo-beneficio es menos favorable ya que se asocia con un alto riesgo de deficiencias nutricionales¹⁰⁴.

Estudios diseñados para comparar los distintos procedimientos muestran diferencias en los rangos de pérdida de peso a los 3 años, siendo superiores para el *bypass* gástrico en Y de Roux (BGYR) y la gastrectomía vertical manga (GVM). Respecto de la remisión de DM2, las opciones de DBP-SD, BGYR y GVM fueron superiores a las

medidas clásicas de cuidado, con menores complicaciones para BGYR¹⁰⁸. El BGYR es la técnica más aceptada, de mayor seguridad y eficacia, por lo que se considera de referencia (*gold standard*) y se recomienda su realización como primera opción quirúrgica en pacientes con DM2¹⁰⁴.

Hofsø comparó sujetos con DM2 asignados a cirugía GVM versus BGYR. La remisión fue del 47% versus 74% respectivamente, concluyendo que, aunque la función celular pancreática tuvo mejoras en ambas intervenciones, el BGYR tuvo mejores resultados por la variedad de mecanismos, algunos independientes del descenso de peso¹⁰⁹.

El ensayo STAMPEDE demostró mayor efectividad con BGYR y GVM, presentando el 29% y el 23% de remisión respectivamente, comparado con el 5% obtenido mediante terapia médica a 5 años de seguimiento¹⁰⁶.

Los predictores de remisión de DM2 incluyen péptido C conservado, jóvenes adultos, corta duración de la DM2, no necesidad de insulinoterapia¹⁰⁷.

En el estudio Escandinavo, con 77% de remisión para BGYR, los factores que tuvieron una relación inversa lineal con la remisión fueron: mayor duración de la DM2, edad adulta, insulinoterapia y deterioro metabólico, junto con los factores socioeconómicos. Una mayor pérdida de peso dentro de los 12 meses de la cirugía se asoció a mayor tasa de remisión¹¹⁰.

La bipartición del tránsito intestinal es la cirugía metabólica más sencilla de practicar con la que se logran obtener los cambios necesarios para favorecer la secreción de incretinas. Este concepto ha evolucionado a partir de la necesidad de estimular dicha secreción por parte del intestino distal, sin resecar ni excluir segmentos de intestino delgado, como ocurre en las entero-omentectomías adaptativas descritas por Santoro, la derivación gástrica en Y de Roux por laparoscopia, entre otras¹¹¹.

Debido a las complicaciones, no se sugiere recomendar la banda gástrica regulable, ni de rutina, ni el *bypass* gástrico único¹⁰⁴.

Complicaciones macro y microvasculares poscirugía bariátrica en pacientes con obesidad y DM

La CB reduce la incidencia de eventos microvasculares¹¹² y macrovasculares en pacientes con DM2 y obesidad^{113,114}. Esta reducción es mayor en pacientes con remisión de la DM2. Existe una dis-

minución adicional del riesgo por cada año de remisión^{112,115} y la misma es aún mayor en pacientes con prediabetes¹¹⁵.

La CB previene la nefropatía diabética (NFD)¹¹⁶. Existe reducción tanto de la incidencia de la albuminuria como de la albuminuria preexistente dentro del año posquirúrgico y durante al menos 5 años en personas con obesidad y DM sometidas a CB^{116,117}, previniendo además el deterioro de la función renal. El método más utilizado para estimar la función renal es el *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), aunque presenta limitaciones para el IMC muy elevados; su precisión podría mejorarse con el uso de cistatina C, de escasa disponibilidad en la práctica clínica.

La mayoría de las personas sin retinopatía diabética (RD) pre-CB no la desarrollarán después¹¹⁸. En aquellos con RD previa, la mejoría o el empeoramiento de la misma dependen en el posquirúrgico inmediato de distintos factores: mejoría brusca de la glucemia, estado metabólico previo y grado de retinopatía preexistente^{119,120}, siendo una HbA1c inicial $\geq 9\%$ y un descenso $\geq 1\%$ marcadores de riesgo para progresión^{119,121,122}.

En cuanto a la neuropatía diabética (ND), las personas sin ND de base presentan menos probabilidad de su incidencia pos-CB por la mejora significativa en el control glucémico. En aquellos pacientes con ND preexistente, los mecanismos asociados a la regresión y progresión fueron respectivamente la mejora del control glucémico y la deficiencia de vitamina B12 secundaria al descenso de peso¹²³.

En cuanto a los eventos macrovasculares, con la CB hay una reducción significativa del riesgo cardiovascular estimado a los 10 años, constatándose efectos beneficiosos sobre la hipertensión arterial y la dislipemia.

La CB se asoció con reducción de la mortalidad por todas las causas, menor incidencia compuesta de eventos macrovasculares a los 5 años¹²⁴ y menor incidencia de enfermedad de las arterias coronarias. En contraste, la incidencia de enfermedad cerebrovascular no resultó significativamente diferente a los 5 años¹²⁵⁻¹²⁶.

Se destaca que aquellos pacientes que no logran la remisión glucémica al año de realizada la CB, tienen el mismo riesgo cardiovascular y reincidencia de complicaciones macrovasculares que aquellos que no fueron intervenidos quirúrgicamente¹²⁶.

Cirugía bariátrica en pacientes con DM1

Acorde al ensayo DCCT-EDIC, la prevalencia de obesidad en DM1 rondaba entre el 1% y el 2% en la década de 1980, llegando a más del 30% en 2010^{127,128}; actualmente se calcula que el 12% de los niños/adolescentes y hasta el 50% de los adultos con DM1 tienen sobrepeso u obesidad¹²⁹.

A esta entidad se la conoce como DM doble¹³⁰, donde además de la autoinmunidad contra las células beta, aparece la insulinoresistencia provocada por la obesidad. Sabemos que la obesidad acelera la aparición de la DM1 a edades más tempranas en presencia de predisposición genética, se relaciona con una mayor tasa de complicaciones micro y macrovasculares¹³¹, así como con mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, renales crónicas y cáncer¹³².

Desde 2016 la *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders* (IFSO) respalda la CB como opción de tratamiento en pacientes con DM1 e IMC >35 kg/m², y comorbilidades asociadas o IMC >40 kg/m²^{133,134}.

Existen estudios con todas las técnicas quirúrgicas de CB disponibles; las más comúnmente empleadas fueron el RYGB (70,4%), gastrectomía en manga (GM) (18,6%), banda gástrica ajustable por laparoscopia (BGAL) (1,4%) y BPD (1,0%)¹³⁰. La BPD presentó mejor performance en el descenso de peso, menores requerimientos de insulina y resolución de dislipidemia respecto de GM, y disminuyó el riesgo de hiperglucemia posprandial en comparación con RYGB que se asoció a la aparición de *dumping* favorecida por la rápida entrega del contenido gástrico al íleon distal y exclusión del intestino delgado proximal. Si bien no existe una indicación precisa del tipo de CB para pacientes con DM1, en general se recomienda que se opte por aquella con más experiencia y mejores resultados del equipo interviniente¹³⁰. Dado que la GM es una técnica en la que solo se reduce la capacidad gástrica sin comprometer la anatomía intestinal ni la absorción de carbohidratos o nutrientes liposolubles, resulta una buena opción para pacientes con DM1¹³⁶⁻¹³⁷.

En la mayoría de los metaanálisis revisados se observó un significativo descenso de peso, independientemente de la técnica quirúrgica empleada; el porcentaje de descenso de exceso de peso fue de aproximadamente el 74,57% en un seguimiento >6 meses¹³⁰. En un seguimiento de 24 meses, el IMC disminuyó significativamente

desde 39,9±4,1 a 30,1±3,9 kg/m² con una pérdida media del IMC de 24,2±8,6% (p<0,0001)¹³⁸.

Si bien no hubo remisión de la DM1 en ningún caso, se observó una clara reducción de los requerimientos de insulina de entre un 50 y 60% posoperatorio^{130-132,134}, aunque los resultados respecto de la mejoría del control glucémico no fueron concluyentes^{131,134,136-138}.

Los beneficios del tratamiento quirúrgico con respecto a la mejoría de los factores de riesgo cardiovascular, principalmente hipertensión, dislipemia y apnea obstructiva del sueño, han sido demostrado en algunos estudios en DM1^{134-135,139}. Se documentaron algunas complicaciones propias de la técnica quirúrgica (4-25%)¹⁴⁰ que fueron fácilmente solucionadas. La incidencia de CAD y de episodios de hipoglucemias fue >21% en los primeros meses del posquirúrgico^{134,139-141}.

Tratamiento quirúrgico en personas con DM y obesidad: cirugía de la obesidad en distintas subpoblaciones

Insuficiencia renal

Tanto la obesidad como la DM se asocian con el desarrollo de ERC y estadios terminales de la misma^{141,142}. La CB en presencia de NFD demostró mejoría del control glucémico, disminución de las complicaciones microvasculares, remisión de más del 50% de la albuminuria y menor progresión a nefropatía¹⁴³. En un estudio observacional pos-CB en personas con obesidad mórbida, DM2 y nefropatía se observó que el IMC fue el único predictor independiente para menor caída de la velocidad de filtración glomerular (VFG) y progresión a ERC (teoría de menor presión intraabdominal)¹⁴⁴. En personas con obesidad en estadios avanzados de ERC, la CB demostró beneficios para facilitar el ingreso a lista de trasplante (ante contraindicación previa por IMC elevado)¹⁴⁴⁻¹⁴⁵ y para reducir complicaciones.

Edad

La mayoría de los estudios que demostró beneficios con la CB se enfocó en el rango de entre 18 y 65 años. La evidencia en los extremos si bien más limitada, parecería favorable.

Adolescentes

Existen discrepancias con respecto a los criterios para CB en menores de 18 años. En el Consenso Intersocietario Argentino de Cirugía Bariátrica

ca y Metabólica 2019 se especifican los requisitos que debe presentar este grupo etario:

- Desarrollo puberal casi completo (estadio de Tanner IV o más, mujeres posmenárquicas).
- Velocidad de crecimiento de talla luego del pico <4 cm/año.
- Edad ósea mayor a 16 años¹⁴⁶⁻¹⁴⁷.

El Consenso Americano 2022 considera segura la CB para el grupo, indicando que se considere ante un IMC >120% de Pc 95 con comorbilidades o IMC >140% de Pc 95 en mujeres mayores de 13 años o varones mayores de 15 años, sin importar el Tanner¹⁴⁸.

En tres estudios que evaluaron a adolescentes de entre 13 y 19 años con obesidad, DM y CB se demostró no solo la reducción de las comorbilidades, sino también mejoría en la calidad de vida¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

Mayores de 65 años

En esta población los estudios demuestran que la CB es segura y efectiva, con remisión posible de la DM y beneficio aún ante la posibilidad de complicaciones posoperatorias¹⁵²⁻¹⁵³. La edad en sí no debería ser considerada una limitante, pero sí se requiere evaluar fragilidad, estado cognitivo y daño en otros órganos para planificar o no la CB¹⁵⁴.

Cirugía bariátrica en la prevención de la DM2

Distintos estudios evaluaron la aparición de la DM2 pos-CB indicada por obesidad. En el estudio de Obesos Suecos¹⁵⁵ (18% de ellos con prediabetes), con un seguimiento de 15 años, se comparó la evolución de 1771 personas con cuidados habituales (controles) versus 1658 personas con CB (banda gástrica [BG]19%, GVM 69% y BGYR 12%) y se observó mayor pérdida de peso con la última, pero sin diferencias en la aparición de la DM2. La pérdida de peso promedio en el grupo control fue de 3 kg, mientras que en el quirúrgico fue de 31 kg en primer año y de 20 kg netos a 15 años (posreganancia de peso). La reducción de la incidencia de la DM2 en el grupo quirúrgico respecto del control fue del 78% sin prediabetes previa y del 87% en presencia de prediabetes.

Un estudio de seguimiento a 7 años del Reino Unido comparó a 2167 sujetos bajo tratamiento habitual con un grupo de igual tamaño pos-CB (BG=1053, BGYR =795, GVM=317).

La incidencia de la DM2 fue de 28,2/1000 personas-año en grupo control y de 5,7 /1000 personas-año en el quirúrgico, con una reducción del riesgo

de desarrollar DM2 del 80% en este último grupo respecto del primero, presentando la BG peores resultados, pero sin significancia estadística¹⁵⁶.

Un pequeño estudio retrospectivo con personas con prediabetes comparó a 44 sujetos con CB (BG 2,3%, BGYR 20,4% y GVM 77,3%) versus 25 con tratamiento médico para correlacionar la pérdida de peso anual y el desarrollo de DM. El grupo quirúrgico perdió >30kg en 1 año, el 91% mantuvo normoglucemia el primer año y el 87,5% a los 3 años; ninguno desarrolló DM2 a 3 años. El grupo control bajó 4 kg al año y recuperó el peso entre el segundo y tercer año, solo el 38,9% mantuvo normoglucemia a 3 años, siendo en este grupo la incidencia de la DM2 de 9,5%, 33,3% y 44,4% en el primer, segundo y tercer año respectivamente¹⁵⁷.

Dicker et al. compararon la conversión a DM2 a 5 años en 1756 personas con prediabetes utilizando diversas técnicas quirúrgicas (BG= 819, GVM= 845, BGYR= 92).

El porcentaje de conversión a DM2 fue del 10,1% para el promedio de CB, siendo para GVM 6,3%, BGYR 6,5% y BG 14,4% (con mayor precocidad para esta última técnica). El porcentaje de pérdida de peso pos-CB fue predictor de la disminución de incidencia de la DM2: diferencias de peso >25% en 5 años se correlacionaron con una incidencia de la DM2 de 4,7% comparado con 14% ante disminuciones <15%¹⁵⁸.

Además de la simple reducción de peso (alcanzable a veces por métodos no quirúrgicos), la CB reduciría la incidencia de DM2 mediante los mismos mecanismos fisiopatológicos por los que favorece el control o remisión de la DM2:

- Disminución de la insulinoresistencia por reducción de la masa grasa.
- Aumento de concentraciones de ácidos biliares circulantes que favorecen la secreción de GLP-1 y disminuyen la gluconeogénesis hepática¹⁵⁹ (con GVM y BGYR)^{158,160}.
- Incremento de la microbiota intestinal antiinflamatoria con mejoría en la insulinosensibilidad y secreción de GLP-1 a través de sus metabolitos (más evidente con BGYR)¹⁶¹.

La técnica *gold standard* es el BGYR, pero la GVM es el procedimiento más realizado¹⁶² ya que presenta similar eficacia y menor riesgo de complicaciones^{163,164}. La BG se encuentra en desuso por presentar peores resultados. La DBP con cruce duodenal es más efectiva en el descenso de peso, pero se reserva para IMC >60 kg/m² por el alto riesgo de malnutrición que conlleva¹⁶⁵.

DISCUSIÓN

La creciente prevalencia de la obesidad y la DM2, asociadas en una entidad cada vez más reconocida como “diabesidad”, ha impulsado significativos avances terapéuticos, tanto en el plano farmacológico como en el quirúrgico. En este contexto, el documento analiza de forma exhaustiva las estrategias actuales disponibles, evidenciando un cambio de paradigma que exige al equipo de salud una mirada integral, actualizada y centrada en la persona.

En el ámbito farmacológico, se destacan los avances en los análogos del GLP-1 y los agonistas duales GLP-1/GIP como herramientas clave en el manejo combinado del peso corporal, el control glucémico y la reducción de los riesgos cardiovasculares y renales. Medicamentos como liraglutida, semaglutida y tirzepatida han demostrado resultados superiores en comparación con terapias convencionales, aunque el impacto sobre las complicaciones microvasculares aún requiere mayor investigación dirigida.

A su vez, se observa una expansión de las indicaciones y la eficacia de otras moléculas, como inhibidores SGLT2, metformina, naltrexona/bupropión y orlistat, cuya utilidad varía según el tipo de DM, la presencia de comorbilidades y el perfil del paciente. Se resalta la necesidad de seleccionar estas terapias en función de múltiples factores, como el estadio de la enfermedad, la función renal, la edad o el contexto fisiológico (embarazo, adolescencia, vejez), dada la heterogeneidad de las poblaciones afectadas.

En el plano quirúrgico, la CB/metabólica se consolida como una intervención efectiva para lograr la remisión de la DM2 y mejorar múltiples comorbilidades asociadas. Procedimientos como el BGYR y la GVM mostraron un excelente perfil de eficacia y seguridad. La elección del procedimiento debe considerar la experiencia del equipo, el perfil de riesgo nutricional y las características clínicas del paciente.

También se aborda el rol preventivo de la CB, especialmente en personas con prediabetes, donde los estudios sugieren una notable reducción en la conversión a DM2. No obstante, se enfatiza que su indicación debe ser rigurosamente evaluada en poblaciones especiales como adolescentes, adultos mayores y personas con ERC para asegurar un balance adecuado entre los riesgos y beneficios.

El conjunto de la evidencia pone de relieve la importancia de un enfoque multidisciplinario que

combine cambios en el estilo de vida con terapias farmacológicas y quirúrgicas adaptadas, priorizando la individualización del tratamiento.

CONCLUSIONES

La presente revisión, elaborada por el Comité de Graduados de la Sociedad Argentina de Diabetes, sintetiza de manera rigurosa los avances recientes en el tratamiento farmacológico y quirúrgico de la obesidad y la DM. La evidencia actual respalda la importante eficacia de agentes como los aGLP-1 o la tirzepatida para optimizar el control glucémico y también en la reducción de peso, la prevención de la DM2 y la disminución del riesgo cardiovascular y renal, con un impacto variable sobre las complicaciones microvasculares.

En el ámbito quirúrgico, la CB/metabólica se consolida como una herramienta terapéutica de primera línea en pacientes con DM2 y obesidad, especialmente en aquellos con mal control metabólico pese a la terapia convencional.

Particular atención merecen las poblaciones especiales (niños, adolescentes, adultos mayores, embarazadas y pacientes con ERC) en las cuales la selección terapéutica requiere de criterios individualizados y una evaluación integral de los riesgos y beneficios.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Obesity Day. Obesity and non-communicable disease. Disponible en: <https://es.worldobesityday.org/obesity-and-ncds>.
2. Instituto Nacional de Estadística y Censo (INDEC). Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018. Disponible en: www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf.
3. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2025. Disponible en: https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition_2025-1.pdf.
4. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Lorelli C, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacol Res* 2021; 171: 105782.
5. Wu P, Wen W, Li J, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effect of SGLT2 inhibitor on blood Leptin and adiponectin level in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2019;51:487-494.
6. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:159-169.
7. Jahangiri S, Malek M, Kalra S, et al. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on body composition in type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *Diabetes Ther* 2023;14:2015-2030.
8. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-851.
9. Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. *Lancet* 2023;402:693-704.

10. DeFronzo RA, Buse JB, Kim T, et al. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia* 2016;59:1645-1654.
11. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-1418.
12. Ko KD, Kim KK, Lee KR. Does weight gain associated with thiazolidinedione use negatively affect cardiometabolic health? *J Obes Metab Syndr* 2017;26:102-106.
13. Tzapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020;173:278-286.
14. Stevens JW, Khunti K, Harvey R, et al. Preventing the progression to Type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: A systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107:320-331.
15. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002;25:1123-1128.
16. Oh TJ. The role of anti-obesity medication in prevention of diabetes and its complications. *J Obes Metab Syndr* 2019;28:158-166.
17. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36:4022-4029.
18. Wharton S, Yin P, Burrows M, et al. Extended-release naltrexone/bupropion is safe and effective among subjects with type 2 diabetes already taking incretin agents: a post-hoc analysis of the LIGHT trial. *Int J Obes* 2021;45:1687-1695.
19. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S128-39.
20. Muzurović EM, Volčanšek Š, Tomšić KZ, Janež A, Mikhailidis DP, Rizzo M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of obesity/metabolic syndrome, prediabetes/diabetes and non-alcoholic fatty liver disease-current evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2022 Jan-Dec;27:10742484221146371.
21. 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). doi: 10.3390/ijms241310449.
22. Alruwaili H, Dehestani B, le Roux CW. Clinical impact of liraglutide as a treatment of obesity. *Clin Pharmacol* 2021 Mar 11;13:53-60.
23. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satynganova A, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or Obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin. The SCALE insulin randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2020 May;43(5):1085-93.
24. Jeon E, Lee KY, Kim KK. Approved anti-obesity medications in 2022 KSSO guidelines and the promise of phase 3 clinical trials: anti-obesity drugs in the sky and on the horizon. *J Obes Metab Syndr* 2023 Jun 30;32(2):106-20.
25. Guglielmi V, Bettini S, Sbraccia P, Busetto L, Pellegrini M, Yumuk V, et al. Beyond weight loss: added benefits could guide the choice of anti-obesity medications. *Curr Obes Rep* 2023 Jun;12(2):127-46.
26. Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 Mar 2;376(9):891-2.
27. Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. *Postgrad Med* 2022 Jan;134(sup1):5-17.
28. Haddad F, Dokmak G, Bader M, Karaman R. A comprehensive review on weight loss associated with anti-diabetic medications. *Life* 2023;13(4). doi: 10.3390/life13041012.
29. Kugler AJ, Thiman ML. Efficacy and safety profile of once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a report on the emerging new data. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018 May 9;11:187-97.
30. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández-Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021 Jul 10;398(10295):143-55.
31. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frías JP, Fernández-Landó L, Brown K, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10300):583-98.
32. Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and safety of tirzepatide in type 2 diabetes and obesity management. *J Obes Metab Syndr* 2023;32(1):25-45.
33. Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: a systematic update. *Int J Mol Sci* 2022 Nov 23;23(23). doi: 10.3390/ijms232314631.
34. Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides* 2023 Mar;161:170939.
35. Gao S, Zhang H, Long C, Xing Z. Association between obesity and microvascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol* 2021 Oct 26;12:719515.
36. Shi S, Ni L, Tian Y, Zhang B, Xiao J, Xu W, et al. Association of obesity indices with diabetic kidney disease and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a real-world study. *J Diabetes Res* 2023 Apr 15;2023:3819830.
37. Cassuto SBAF. Microvascular responsiveness in obesity: implications for therapeutic intervention. *British Journal of Pharmacology* 2011 Jul;165:544-60.
38. Radojka B, Jagoda B, Snjezana M, Sanja US. The association of obesity and microvascular complications with glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Arch* 2020 Feb;74(1):14-8.
39. Virdis A, Masi S, Colucci R, Chiriaco M, Uliana M, Puxeddu I, et al. Microvascular endothelial dysfunction in patients with obesity. *Curr Hypertens Rep* 2019 Apr 4;21(4):32.
40. Boye KS, Ford JH, Thieu VT, Lage MJ, Terrell KA. The association between obesity and the 5-Year prevalence of morbidity and mortality among adults with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2023 Apr;14(4):709-21.
41. Tong PCY, Lee ZSK, Sea MM, Chow CC, Ko GTC, Chan WB, et al. The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002 Nov 25;162(21):2428-35.
42. Boyd AL, Barlow PM, Pittenger GL, Simmons KF, Vinik AI. Topiramate improves neurovascular function, epidermal nerve fiber morphology, and metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010 Dec 6;3:431-7.
43. Wiffen PJ, Derry S, Lunn MPT, Moore RA. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Aug 30;2013(8):CD008314.
44. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jul 28;375(4):311-22.
45. Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 Mar 2;376(9):891-2.

46. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021 Oct;9(10):653-62.
47. Mali N, Su F, Ge J, Fan WX, Zhang J, Ma J. Efficacy of liraglutide in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord* 2022 Apr 7;22(1):93.
48. Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia* 2023 Oct;66(10):1832-45.
49. Mann J, Orsted D, Brown Frandsen K. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 Aug;377:839-48.
50. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(7):687-99.
51. Mann JFE, Buse JB, Idorn T, Leiter LA, Pratley RE, Rasmussen S, et al. Potential kidney protection with liraglutide and semaglutide: Exploratory mediation analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021 Sep;23(9):2058-66.
52. Sinha R, Papamargaritis D, Sargeant JA, Davies MJ. Efficacy and safety of tirzepatide in type 2 diabetes and obesity management. *J Obes Metab Syndr* 2023;32(1):25-45.
53. Bethel MA, Diaz R, Castellana N, Bhattacharya I, Gerstein HC, Lakshmanan MC. HbA Change and diabetic retinopathy during GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: a meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Care* 2021 Jan;44(1):290-6.
54. Cigrovski Berkovic M, Strollo F. Semaglutide-eye-catching results. *World J Diabetes* 2023;14(4):424-34.
55. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018 Apr;20(4):889-97.
56. El Mouhayyar C, Riachy R, Khalil AB, Eid A, Azar S. SGLT2 inhibitors, GLP-1 agonists, and DPP-4 inhibitors in diabetes and microvascular complications: a review. *Int J Endocrinol* 2020 Feb 29;2020:1762164.
57. Brajkovich IE, Aschner P, Taboada L, Camperos P, Gómez-Pérez R, Aure G, et al. Consenso ALAD. Tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. *ALAD* 2019;9(91). Disponible en: http://www.revistaalad.com/frame_esp.php?id=404.
58. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2023;46(Suppl1):S158-90.
59. Crawford AR, Alamuddin N, Amaro A. Cardiometabolic effects of anti-obesity pharmacotherapy. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20(4):18.
60. Abdul-Wahab R, le Roux CW. A review of the evidence on cardiovascular outcomes from obesity treatment. *Obes Pillars* 2023;7:100071.
61. Tak YJ, Lee SY. Long-term efficacy and safety of anti-obesity treatment. Where do we stand? *Curr Obes Rep* 2021;10(1):14-30.
62. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(13):1228-39.
63. Verma S, Poulter NR, Bhatt DL, Bain SC, Buse JB, Leiter LA, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus with or without history of myocardial infarction or stroke. *Circulation* 2018;138(25):2884-94.
64. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373(1):11-22.
65. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10193):121-30.
66. Davies M, Færch L, Jeppesen OJ, Pakseresht A. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled. *Lancet* 2021;397:971-84.
67. Lingvay I, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. *Obesity* 2023;31(1):111-22.
68. Sattar N, McGuire D, Pavo I. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nature Medicine* 2022;28:591-8.
69. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387(3):205-16.
70. Xua L, Otaa T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization *Adipocyte* 2018;7:121-8.
71. Kluger A, Barbin C. Cardiorenal outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME trials: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med* 2018;19(2):41-9.
72. Vilarrasa N, San Jose P, Rubio MÁ, Lecube A. Obesity in patients with type 1 diabetes: links, risks and management challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021 Jun 21;14:2807-27.
73. Casu A, Bilal A, Pratley RE. Advancing care for type 1 diabetes, obesity network (ACT1ON). Pharmacological therapies to address obesity in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020 Aug;27(4):194-206.
74. Cieżki S, Kurpiewska E, Bossowski A, Głowińska-Olszewska B. Multi-faceted influence of obesity on type 1 diabetes in children. From disease pathogenesis to complications. *Front Endocrinol* 2022 Jun 16;13:890833.
75. Bush MA. Intensive diabetes therapy and body weight: focus on insulin detemir. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007 Aug;36 Suppl 1:33-44.
76. Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O. Weight management in patients with type 1 diabetes and obesity. *Curr Diab Rep* 2017 Aug 23;17(10):92.
77. Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, Katz ML, Shah A, et al. Effect of metformin added to insulin on glycemic control among overweight/obese adolescents with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Dec 1;314(21):2241-50.
78. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss. *Curr Obes Rep* 2019 Jun;8(2):156-64.
79. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenlaw N, Tillin T, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Aug;5(8):597-609.
80. Lane K, Freeby M. Adjunctive therapies in type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2021 Feb 1;28(1):8-13.
81. Qiao YC, Ling W, Pan YH, Chen YL, Zhou D, Huang YM, et al. Efficacy and safety of pramlintide injection adjunct to insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(39):66504-15.
82. Janzen KM, Steuber TD, Nisly SA. GLP-1 agonists in type 1 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2016 Aug;50(8):656-65.
83. Johansen NJ, Dejgaard TF, et al. Efficacy and safety of meal-time administration of short-acting exenatide for glycaemic control in type 1 diabetes (MAG1C): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020. Doi: 10.1016/S2213-8587(20)30030-9
84. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: the ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial. *Diabetes Care* 2016 Oct;39(10):1702-10.

85. Dejgaard TF, von Scholten BJ, Christiansen E, Kreiner FF, Bardtrum L, von Herrath M, et al. Efficacy and safety of liraglutide in type 1 diabetes by baseline characteristics in the ADJUNCT ONE and ADJUNCT TWO randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Dec;23(12):2752-62.
86. Dejgaard TF, Frandsen CS, Hansen TS, Almdal T, Urhammer S, Pedersen-Bjergaard U, et al. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 Mar;4(3):221-32.
87. Mertens J, de Winter HT, Mazlom H, Peiffer FW, Dirinick EL, Bochanen N, et al. Effect of once-weekly semaglutide on weight change and metabolic control in people with type 1 diabetes-Six-months results from the real-world STEMT trial. *Diabetes* 2022 Jun 1;(Supp_1):751.
88. Araki E, Mathieu C, Shiraiwa T, Maeda H, Ikeda H, Thoren F, et al. Long-term (52-week) efficacy and safety of dapagliflozin as an adjunct to insulin therapy in Japanese patients with type 1 diabetes: subgroup analysis of the DEPICT-2 study. *Diabetes Obes Metab* 2021 Jul;23(7):1496-504.
89. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: The EASE Trials. *Diabetes Care* 2018 Dec;41(12):2560-9.
90. Garg SK, Strumph P. Effects of sotagliflozin added to insulin in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2018 Mar 8;378(10):967-8.
91. Maric-Bilkan C. Obesity and diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013 Jan;97(1):59-74.
92. Chintam K, Chang AR. Strategies to treat obesity in patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2021 Mar;77(3):427-39.
93. Abdul-Wahab R, Cohen RV, le Roux CW. Recent advances in the treatment of patients with obesity and chronic kidney disease. *Ann Med* 2023 Dec;55(1):2203517.
94. Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: Pharmacotherapy for Obesity Management 2022. Disponible en: <https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy>.
95. Comité Nacional de Nutrición. Obesity: guidelines for clinical management. Executive summary. *Arch Argent Pediatr*. 2016 Apr;114(2):180-1.
96. Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics* 2023 Feb 1;151(2). doi: 10.1542/peds.2022-060641
97. Hannon TS, Arslanian SA. Obesity in adolescents. *N Engl J Med* 2023 Jul 20;389(3):251-61.
98. Kovalskys I, Mayer M, Armeno M, et al. Consenso intersocietario para el tratamiento de la obesidad en adolescentes en Argentina. Actualización en Nutrición 2022 2022;23(1):103-10.
99. Rovira MG, et al. Recomendaciones para el manejo de las pacientes con diabetes pregestacional. *Rev Soc Arg Diab* 2017;51(4):153-74.
100. Piccinini-Vallis H, Adamo K, Bell R, Pereira L, Nerenberg K. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines. Weight management over the reproductive years for adult women living with obesity. *Obesity Canada* 2020. Disponible en: <https://obesitycanada.ca/guidelines/reproductive>.
101. Sinclair AJ, Pennells D, Abdelhafiz AH. Hypoglycaemic therapy in frail older people with type 2 diabetes mellitus-a choice determined by metabolic phenotype. *Aging Clin Exp Res* 2022 Sep;34(9):1949-67.
102. González CD, Di Girolamo G. How do you treat obesity in the elderly pharmacologically? *Expert Opin Pharmacother* 2021 Sep;22(13):1639-42.
103. Courcoulas AP, Gallagher JW, Neiberg RH, Eagleton EB, DeLany JP, Lang W, et al. Bariatric surgery vs. lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Mar 1;105(3):866-76.
104. Harraca JL, Grigaites AL, Duartez PM, Ackermann MA, Quevedo P, Musso C, et al. Consenso Argentino Intersociedades de Cirugía Bariátrica y Metabólica. *Rev Argent Cir* 2021 Apr 8;113(Suppl 1):1-70.
105. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement. Comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2023 update. *Endocr Pract* 2023 May 1;29(5):305-40.
106. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S128-39.
107. Pedersen SD. How to apply the Canadian Obesity Clinical Practice Guidelines to people with type 2 diabetes. *Can Diabetes Endocrinol Today* 2023 Mar 20;5-10.
108. Park CH, Nam SJ, Choi HS, Kim KO, Kim DH, Kim JW, et al. Comparative efficacy of bariatric surgery in the treatment of morbid obesity and diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Surg* 2019 Jul;29(7):2180-90.
109. Hofsø D, Fatima F, Borgeraas H, Birkeland KI, Gulseth HL, Hertel JK, Johnson LK, Lindberg M, Nordstrand N, Cvancarova Småstuen M, Stefanovski D, Svanevik M, Gretland Valderhaug T, Sandbu R, Hjelmæsæth J. Gastric bypass versus sleeve gastrectomy in patients with type 2 diabetes (Oseberg): a single-centre, triple-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Dec;7(12):912-924. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30344-4.
110. Stenberg E, Olbers T, Cao Y, Sundbom M, Jans A, Ottosson J, et al. Factors determining chance of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a nationwide cohort study in 8057 Swedish patients. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021 May;9(1). doi: 10.1136/bmjdr-2020-002033.
111. Walter Kunz-Martínez AIPP. Bipartición de tránsito intestinal, la nueva era de la cirugía metabólica para la diabetes mellitus de tipo 2. *Revista Colombiana de Cirugía* 2018;33(núm. 4):406-20.
112. Singh P, Adderley N, Subramanian A, Gokhale K, Singhal R, Toulis KA, et al. The impact of bariatric surgery on incident microvascular complications in patients with type 2 diabetes: a matched controlled population-based retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2021 Jan;44(1):116-24. doi: 10.2337/dc20-0571.
113. Carlsson LMS, Sjöholm K, Karlsson C, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Apr;5(4):271-9.
114. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Capristo E, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2021 Jan 23;397(10271):293-304.
115. Coleman KJ, Haneuse S, Johnson E, Bogart A, Fisher D, O'Connor PJ, et al. Long-term microvascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes after bariatric surgery: evidence for the legacy effect of surgery. *Diabetes Care* 2016 Aug;39(8):1400-7.
116. Heneghan HM, Cetin D, Navaneethan SD, Orzech N, Brethauer SA, Schauer PR. Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis* 2013 Jan-Feb;9(1):7-14.
117. Chandru S, Pradeepa R, Poonkodi VP, Pramodkumar TA, Kumar MS, Tiwaskar M, et al. Effects of metabolic surgery on diabetic kidney disease and diabetic retinopathy among obese Asian Indians with type 2 diabetes. *J Assoc Physicians India* 2022 Jan;70(1):11-2.
118. Sabanayagam C, Wong TY. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease. *Karger Medical and Scientific Publishers* 2019;134.

119. Neff KJ, Le Roux CW. The effect of metabolic surgery on the complications of diabetes. What are the unanswered questions? *Front Endocrinol* 2020;11.
120. Dascalu AM, Stoian AP, Cherecheanu AP, Serban D, Costeado, Tudosie MS, et al. Outcomes of diabetic retinopathy post-bariatric surgery in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med Res* 2021 Aug 22;10(16). doi: 10.3390/jcm10163736.
121. Kim YJ, Seo DR, Kim MJ, Lee SJ, Hur KY, Choi KS. Clinical course of diabetic retinopathy in Korean type 2 diabetes after bariatric surgery: a pilot study. *Retina* 2015 May;35(5):935-43.
122. Chen Y, Laybourne JP, Sandinha MT, de Alwis NMW, Avery P, Steel DH, et al. Does bariatric surgery prevent progression of diabetic retinopathy? *Eye* 2017 Aug;31(8):1131-9.
123. Aghili R, Malek M, Tanha K, Mottaghi A. The effect of bariatric surgery on peripheral polyneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2019 Sep;29(9):3010-20. doi: 10.1007/s11695-019-04004-1.
124. Mateo-Gavira I, Vilchez-López FJ, Mayo-Ossorio MÁ, Medina-Rivero D, Sánchez-Toscano E, Pacheco-García JM, et al. Resultados metabólicos de la cirugía bariátrica. Impacto sobre el riesgo cardiovascular. *Cir Andal* 2019;30(4):510-4.
125. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, Arterburn D, Coleman KJ, O'Connor PJ, et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *JAMA* 2018 Oct 16;320(15):1570-82.
126. le Roux CW, Ottosson J, Näslund E, Cohen RV, Stenberg E, Sundbom M, et al. Bariatric surgery: there is a room for improvement to reduce mortality in patients with type 2 diabetes. *Obes Surg* 2021 Jan;31(1):461-3.
127. Faucher P, Poitou C, Carette C, Tezenas du Montcel S, Barsamian C, Touati E, et al. Bariatric surgery in obese patients with type 1 diabetes: effects on weight loss and metabolic control. *Obes Surg* 2016 Feb 17;26(10):2370-8.
128. Liu LL, Lawrence JM, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes* 2021;11(1):4-11. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00519.x.
129. Chillarón JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism Clin Exp* 2014 Feb 1;63(2):181-7.
130. Parmar C, Appel S, Lee L, Ribeiro R, Sakran N, Pouwels S. Choice of bariatric surgery in patients with obesity and type 1 diabetes mellitus? an up-to-date systematic review. *Obes Surg* 2022 Dec;32(12):3992-4006.
131. Korakas E, Kountouri A, Raptis A, Kokkinos A, Lambadiari V. Bariatric surgery and type 1 diabetes: unanswered questions. *Front Endocrinol* 2020 Sep 18;11:525909.
132. Dessify B, Wood C, Parker D, Carmichael D, Petrick A, Daouadi M. Is there a role for bariatric surgery in patients with severe obesity and type 1 diabetes? *Surg Obes Relat Dis*. 2022 Feb 1;18(2):177-81.
133. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, Busetto L, Scopinaro N, Weiner R, et al. Indications for surgery for obesity and weight-related diseases: position statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg* 2016 Jul 13;26(8):1659-96.
134. Vilarrasa N, San Jose P, Rubio MÁ, Lecube A. Obesity in patients with type 1 diabetes: links, risks and management challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021 Jun 21;14:2807-27.
135. Mahawar KK, De Alwis N, Carr WRJ, Jennings N, Schroeder N, Small PK. Bariatric surgery in type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Obes Surg* 2016 Jan;26(1):196-204.
136. Kirwan JP, Aminian A, Kashyap SR, Burguera B, Brethauer SA, Schauer PR. Bariatric surgery in obese patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016 May 13;39(6):941-8.
137. Lannoo M, Dillemans B, Van Nieuwenhove Y, Fieuws S, Mathieu C, Gillard P, et al. Bariatric surgery induces weight loss but does not improve glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014 Jul 12;37(8):e173-4.
138. Rottenstreich A, Keidar A, Yuval JB, Abu-Gazala M, Khalaileh A, Elazary R. Outcome of bariatric surgery in patients with type 1 diabetes mellitus: our experience and review of the literature. *Surg Endosc* 2016 Dec;30(12):5428-33.
139. Landau Z, Kowen-Sandbank G, Jakubowicz D, Raziel A, Sakran N, Zaslavsky-Paltiel I, et al. Bariatric surgery in patients with type 1 diabetes: special considerations are warranted. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019 Jan 30;10:2042018818822207.
140. Maraka S, Kudva YC, Kellogg TA, Collazo-Clavell ML, Mundi MS. Bariatric surgery and diabetes. Implications of type 1 versus insulin-requiring type 2. *Obesity* 2015 Mar;23(3):552-7.
141. Aminian A, Kashyap SR, Burguera B, Punchai S, Sharma G, Froylich D, et al. Incidence and clinical features of diabetic ketoacidosis after bariatric and metabolic surgery. *Diabetes Care* 2016 Apr;39(4):e50-3.
142. Tsujimoto T, Sairenchi T, Iso H, Irie F, Yamagishi K, Watanabe H, et al. The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage ≥ 3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). *J Epidemiol*. 2014 Jul 5;24(6):444-51.
143. Heneghan HM, Cetin D, Navaneethan SD, Orzech N, Brethauer SA, Schauer PR. Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis* 2013 Jan-Feb;9(1):7-14.
144. Amor A, Jiménez A, Moizé V, Ibarzabal A, Flores L, Lacy AM, et al. Weight loss independently predicts urinary albumin excretion normalization in morbidly obese type 2 diabetic patients undergoing bariatric surgery. *Surg Endosc* 2013 Jun;27(6):2046-51.
145. Al-Bahri S, Fakhry TK, Gonzalvo JP, Murr MM. Bariatric surgery as a bridge to renal transplantation in patients with end-stage renal disease. *Obes Surg* 2017 Nov;27(11):2951-5.
146. Ellis LJ, Mead E, Atkinson G, Corpeleijn E, Roberts K, Viner R, et al. Surgery for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jun 24;(6):CD011740.
147. Pratt JSA, Browne A, Browne NT, Bruzoni M, Cohen M, Desai A, et al. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. *Surg Obes Relat Dis* 2018 Jul;14(7):882-901.
148. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): indications for metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2022 Dec;18(12):1345-56.
149. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmrath MA, Brandt ML, et al. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med* 2016 Jan 14;374(2):113-23.
150. Zhu X, Zhou G, Gu X, Jiang X, Huang H, You S, et al. Comparison of bariatric surgery and medical therapy for obese adolescents with type 2 diabetes. *Asian J Surg* 2022 Nov 8. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.10.079.
151. Olbers T, Beamish AJ, Gronowitz E, Flodmark CE, Dahlgren J, Bruze G, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity (AMOS): a prospective, 5-year, Swedish nationwide study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 Mar;5(3):174-83.
152. Elbahrawy A, Bougie A, Loiselle SE, Demyttenaere S, Court O, Andalib A. Medium to long-term outcomes of bariatric surgery in older adults with super obesity. *Surg Obes Relat Dis* 2018 Apr;14(4):470-6.
153. Nor Hanipah Z, Punchai S, Karas LA, Szomstein S, Rosenthal RJ, Brethauer SA, et al. The outcome of bariatric surgery in patients aged 75 years and older. *Obes Surg* 2018 Jun;28(6):1498-503.
154. Smith ME, Bacal D, Bonham AJ, Varban OA, Carlin AM, Ghaferi AA, et al. Perioperative and 1-year outcomes of bariatric surgery in septuagenarians: implications for patient selection. *Surg Obes Relat Dis* 2019 Oct;15(10):1805-11.

155. Carlsson LMS, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2012 Aug 23;367(8):695-704. doi: 10.1056/NEJMoa1112082.
156. Booth H, Khan O, Prevost T, et al. Incidence of type 2 diabetes after bariatric surgery: population-based matched cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 Dec;2(12):963-8. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70214-1.
157. Lee PC, Tan HC, Pasupathy S et al. Effectiveness of bariatric surgery in diabetes prevention in high-risk Asian individuals. *Singapore Med J* 2018 Sep;59(9):472-5. doi: 10.11622/smedj.2018110.
158. Dicker D, Comaneshter DS, Yahalom R et al. Conversion from prediabetes to diabetes in individuals with obesity, 5-years post-band, sleeve, and gastric bypass surgeries. *Obes Surg* 2019 Dec;29(12):3901-6. doi: 10.1007/s11695-019-04090-1.
159. Kunz-Martínez W, Pérez-Pacheco AI. Bipartición de tránsito intestinal, la nueva era de la cirugía metabólica para la diabetes mellitus de tipo 2. *Rev Colomb Cir* 2018 Oct 24;33(4):406-20.
160. Grams J, Garvey WT. Weight loss and the prevention and treatment of type 2 diabetes using lifestyle therapy, pharmacotherapy, and bariatric surgery: mechanisms of action. *Curr Obes Rep* 2015 Jun;4(2):287-302. doi: 10.1007/s13679-015-0155-x.
161. Lee CJ, Florea L, Sears CL et al. Changes in gut microbiome after bariatric surgery vs. medical weight loss in a pilot randomized Trial. *Obes Surg* 2019 Oct;29(10):3239-45. doi: 10.1007/s11695-019-03976-4.
162. Hayoz C, Hermann T, Raptis DA, et al. Comparison of metabolic outcomes in patients undergoing laparoscopic roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy - a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Swiss Med Wkly* 2018 Jul 5;148:w14633. doi: 10.57187/smw.2018.14633.
163. Ashrafian H, Athanasiou T, Li JV, et al. Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev* 2011 May;12(5):e257-72. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00802.x.
164. Park CH, Nam SJ, Choi HS et al. Comparative efficacy of bariatric surgery in the treatment of morbid obesity and diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Surg* 2019 Jul;29(7):2180-90. doi: 10.1007/s11695-019-03831-6
165. Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM et al. Metabolic surgery: weight loss, diabetes, and beyond. *J Am Coll Cardiol* 2018 Feb 13;71(6):670-87. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.014.