

Manejo del peso en el paciente con diabetes mellitus

Igotz Aranbarri Osoro

Especialista en MFyC del Centro Médico Zelaieta, Amorebieta (Bizkaia) y del Centro de Salud de Arrasate, Gipuzkoa

RESUMEN

Asistimos en la actualidad a un aumento de prevalencia e incidencia de casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) desconocido hasta la fecha y que se acompaña del creciente aumento de otra enfermedad crónica y deletérea, que es la obesidad. Ambas patologías van de la mano, ya que fisiopatológicamente comparten mecanismos que favorecen este estrecho vínculo y, por ello, el manejo del peso de las pacientes con DM2 (PCDM2) es un tema muy complejo y dificultoso, pero de vital relevancia.

El diagnóstico precoz y el manejo de la DM2 constituye un reto profesional y humano de gran envergadura, y esta responsabilidad es aún mayor en el momento del diagnóstico, donde nos queda todo por hacer y sabemos que el tiempo es oro.

Más allá de la valoración personalizada de cada diabetes, debemos recordar que el abordaje debe ser multifactorial e integral, y esto no se comprende sin que prioritariamente consideremos el manejo del peso de cada persona con DM2, y lo hagamos, además, de manera temprana.

Los médicos de familia nos encontramos en un momento clínico de optimismo: sabemos más y disponemos de más recursos farmacológicos y no farmacológicos para que el manejo del peso deje de ser nuestro talón de Aquiles en el abordaje de la persona con DM2.

Palabras clave: obesidad, sobrepeso, diabetes mellitus tipo 2, riesgo cardiovascular y renal, peso, reversión de diabetes.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de una diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye un antes y un después en el proceso vital de la persona que recibe esta información. También para el profesional, que es responsable de su atención y seguimiento, y que sabe, sin duda, que es prioritario establecer un abordaje holístico, integral, multifactorial y precoz de cada persona con DM2.

Es difícil determinar el momento preciso en que comienza a gestarse la DM2 ya que son múltiples los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de la misma, todos ellos silentes y muchos compartidos con la condición de exceso de peso.

Por ello, somos conscientes del valor del manejo integral y temprano con ese objetivo de evitar complicaciones tanto agudas como crónicas y que, sin duda, pueden condicionar la calidad de vida de las personas con esta patología. En este contexto, la gestión del exceso de peso que caracteriza a las PCDM2, es crucial.

DATOS Y CIFRAS SOBRE DM2

Los drásticos cambios en el estilo de vida que nos alejan de un modelo saludable, la pandemia por COVID-19 y otra serie de parámetros y condicionantes vitales están marcando un ascenso imparable de nuevos casos de DM2 en nuestro ámbito.

En 2012, el estudio Di@bet.es reveló datos de prevalencia de diabetes en España del 13,8 %, con una cifra más a destacar de este estudio: casi el 50 % de la población con DM2 desconocía tener este diagnóstico, con las implicaciones que esto acarrea.¹

Del mismo estudio, en 2017 conocimos datos de incidencia con una cifra de 386.000 nuevos casos de diabetes al año en España, es decir, una incidencia de diabetes ajustada por estructura de edad y sexo de población española de 11,6 casos/1.000 personas-año.²

Recientemente, cifras desveladas por la International Diabetes Federation (IDF), nos acercan una realidad poco halagüeña: España es el segundo país de Europa con mayor prevalencia

de diabetes entre su población y esta se estima en la actualidad del 14,8%.³

Muy ligado con lo anterior, no podemos dejar de destacar que la prevalencia de la obesidad ha aumentado en todo el mundo en las últimas décadas, no solo en personas adultas sino también en niños y jóvenes.

La obesidad es una enfermedad crónica, que asocia una elevada morbimortalidad y habitualmente progresiva, con múltiples complicaciones médicas, físicas y psicosociales, e íntimamente asociada a la DM2. Así, ambas generan un gran impacto en la salud y la economía, tanto de manera individual como aún más de manera conjunta.

Nos enfrentamos a un verdadero problema de salud pública, y a un gran reto sanitario, ya que nuestro ámbito de la Atención Primaria es puerta de entrada al sistema sanitario y los médicos de familia somos responsables de la recepción y atención adecuada de las personas que conviven con estas dos enfermedades.

DATOS Y CIFRAS DEL PERFIL DE PACIENTE CON DM2 DE NUESTRAS CONSULTAS

Se conoce que tanto el sobrepeso como la obesidad son los principales factores de riesgo para el desarrollo de DM2. Diferentes estudios revelan que el 90% de las PCDM2 tienen sobrepeso⁴ y que la obesidad está presente en el 50%¹ del total de PCDM2.

La realidad clínica nos demuestra cada día el íntimo nexo de unión que existe entre diabetes y obesidad, constituyendo una pareja de hecho extremadamente frecuente.

Un estudio observacional y multicéntrico realizado en Cataluña y que analiza más de 373.000 personas con DM2 revela que la obesidad está presente en el 45% de ellas. A su vez, esta cohorte de PCDM2 asocia otras comorbilidades, entre ellas las más frecuentes son hipertensión (72%), hiperlipidemia (60%), enfermedad renal crónica (33%), insuficiencia renal crónica (28%) y enfermedad cardiovascular (23%)⁵.

Conocemos, además, que el 53,4% de los PCDM2 tienen muy alto riesgo cardiovascular (RCV) y el 39,6% un riesgo alto: es decir, más del 90% de nuestros PCDM2 tienen alto o muy alto RCV.⁶

Todo esto nos debe hacer reflexionar sobre la relevancia de implementar un abordaje multifactorial que permita controlar y reducir esta alta carga cardiovascular, evitar complicaciones derivadas, y hacerlo de manera precoz, cuanto antes, mejor.

HISTORIA NATURAL Y FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES

La DM2 es una enfermedad progresiva y los cambios fisiopatológicos que nos llevan a su desarrollo, comienzan a gestarse varios años antes de su detección, aunque no es posible determinarlos en el tiempo ya que además es muy variable en cada persona.

La patogenia de la DM2 es multifactorial y compleja y se sabe que algunos de estos defectos son compartidos con la obesidad y, por ello, estas dos patologías coexisten frecuentemente.

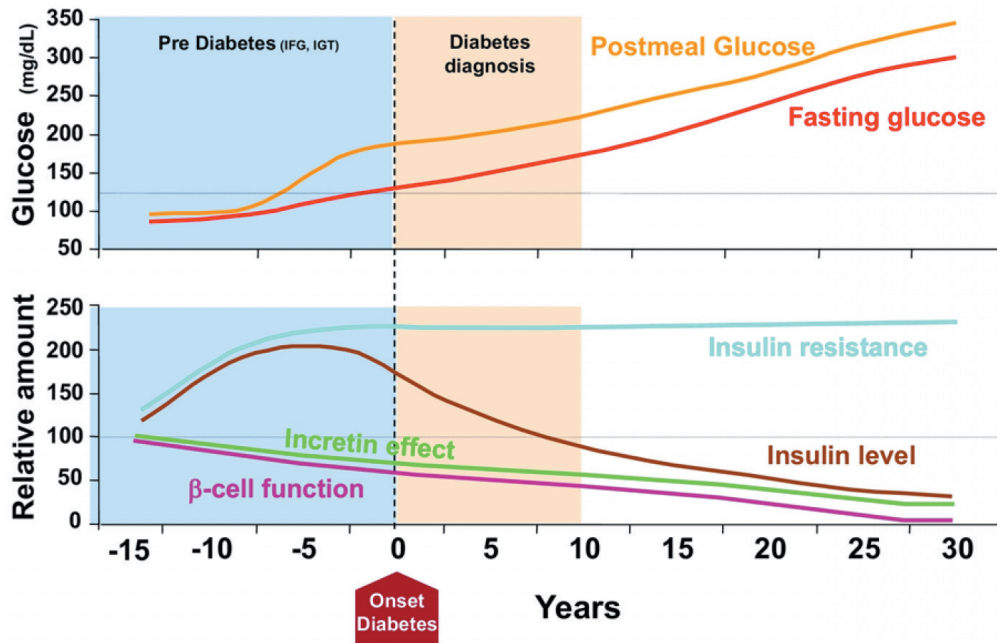
El aumento de la resistencia a la acción de la insulina en el músculo esquelético y el hígado, junto con un aumento de la producción de glucosa hepática, y todo ello asociado a la alteración de la secreción de insulina debida a una disminución progresiva de la función de las células β , son los principales defectos reconocidos desde hace mucho tiempo.⁷

A todo lo previo, se suman otros mecanismos y órganos implicados que potencian las vías patológicas ya descritas: adipocitos (metabolismo de las grasas alterado por resistencia a la insulina), tubo digestivo (deficiencia y/o resistencia a la incretina), células α pancreáticas (aumento de la secreción de glucagón y aumento de la sensibilidad hepática al glucagón), riñones (mejora de la reabsorción de glucosa) y sistema nervioso central (resistencia a la insulina).⁸

Varios factores juegan un papel importante en el desarrollo tanto de la obesidad como de la DM2 y los estudios han identificado una amplia gama de vínculos potenciales entre las dos condiciones relacionadas con la resistencia a la insulina, las citoquinas proinflamatorias, la disfunción endotelial, el trastorno del metabolismo de los ácidos grasos y procesos celulares como la disfunción mitocondrial y el estrés del retículo endoplásmico, entre otros.⁹ Todos y cada uno de estos mecanismos, y otros muchos que se están investigando, contribuyen a una hiperglucemia crónica que caracteriza a la DM2. En la actualidad, se conocen bien hasta doce de estos, que constituyen la denominada “docena deletérea”¹⁰ y también qué estrategias farmacológicas nos resultan útiles en función de cada defecto fisiopatológico detallado (Figura 2).

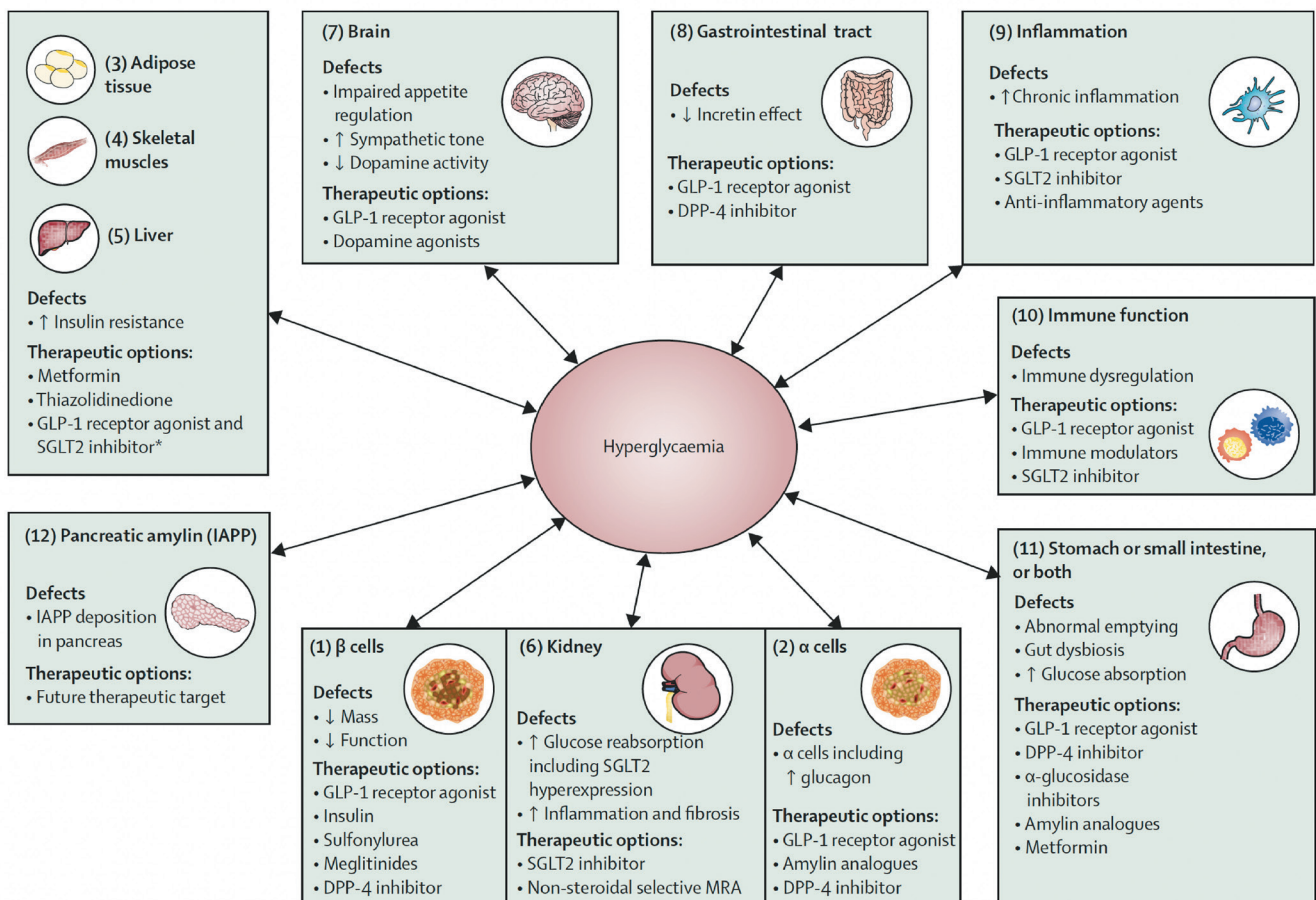
Un abordaje de la persona centrado en el desarrollo fisiopatológico de la DM2 y sus complicaciones nos demuestra la importancia de hacer una intervención temprana e intensiva, con dos objetivos: prevenir la disfunción de las células β pancreáticas y actuar sobre los posibles factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados antes de alcanzar los niveles patológicos de glucemia que motivan el diagnóstico de una diabetes¹¹.

Figura 1. Historia natural de la DM2.



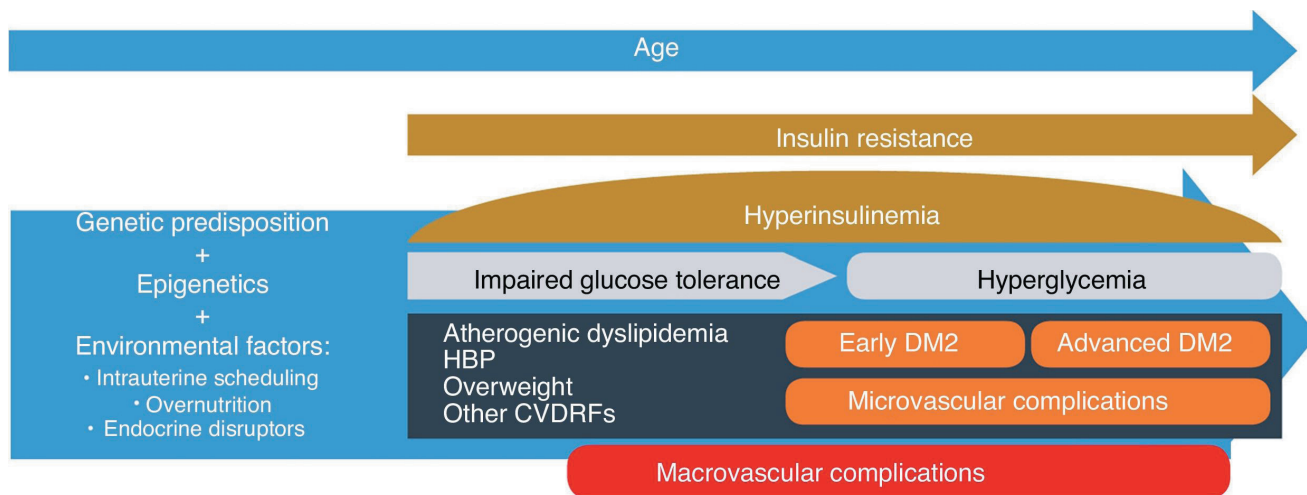
Fuente: Kendall *et al.*⁷

Figura 2. Docena deletérea.



Fuente: Ahmad *et al.*¹⁰

Figura 3. Desarrollo progresivo de DM2.



Fuente: Gómez-Peralta *et al.*¹¹

El mayor conocimiento de la historia natural de la diabetes y la existencia de fármacos que permiten actuar frente a cada uno de estos mecanismos fisiopatológicos, nos abre camino a un abordaje holístico no centrado exclusivamente en el control glucémico sino también focalizado en un enfoque adipocéntrico de manera complementaria.

Así, podemos actuar ralentizando la progresión de la enfermedad, y hacerlo, además, favoreciendo la pérdida de peso tan imprescindible en el perfil de PCDM2.

BENEFICIOS DE LA PÉRDIDA DE PESO EN LA PERSONA CON DM2¹²

La evidencia es amplia, fuerte y consistente a favor de que el control de la obesidad puede retrasar la progresión de la pre-diabetes a la DM2. En el caso de las personas con DM2, el abordaje del peso resulta imprescindible y prioritario, y debe realizarse de manera temprana.

En personas con DM2 y sobrepeso u obesidad, la pérdida de peso moderada (entre el 3-7 % del peso inicial) mejora la glucemia, disminuye la necesidad de medicamentos para reducir la glucosa y mejora el control de otros FRCV asociados a la DM2, como la hipertensión arterial y la dislipemia, entre otros.

La pérdida de peso más grande y sostenida (>10 %) generalmente otorga mayores beneficios: reduce de forma

sustancial la hemoglobina glicada (HbA1C) y la glucosa en ayunas, aporta los efectos modificadores de la enfermedad y la posible remisión de la DM2, a la vez que puede mejorar los resultados cardiovasculares y la mortalidad a largo plazo, así como la calidad de vida de estas personas.

Diferentes modalidades, que incluyen asesoramiento conductual intensivo, farmacoterapia para la obesidad y cirugía bariátrica, pueden ayudar a lograr y mantener una pérdida de peso significativa y reducir los riesgos para la salud asociados con la obesidad.

La cirugía metabólica mejora considerablemente la glucemia y, a menudo, conduce a la remisión de la diabetes, mejora la calidad de vida y los resultados cardiovasculares y reduce la mortalidad. En la actualidad disponemos de fármacos que, con la pérdida ponderal que aportan, igualan los resultados de la cirugía, sin los riesgos que una intervención como esta puede acarrear.

Con la creciente disponibilidad de tratamientos para la obesidad más efectivos, las personas con diabetes y sobrepeso u obesidad deben ser informadas sobre los beneficios potenciales de una pérdida de peso tanto modesta como más sustancial y deben recibir orientación sobre la variedad de opciones de tratamiento disponibles.

Debemos recordar en todo momento algo imprescindible: este camino que iniciamos junto con el paciente debe mantener a este como eje principal del abordaje a consensuar. El paciente es y debe estar siempre en el centro.

EVIDENCIAS SOBRE EL TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO EN DIABETES Y OBESIDAD

Dentro del proceso de abordaje del exceso de peso de la persona con DM2, es primordial recordar la relevancia de modificar hábitos del estilo de vida ligados a la nutrición, el ejercicio físico, el sueño y la cronobiología como pilar imprescindible del abordaje y tratamiento de la persona con diabetes y sobrepeso u obesidad.

El objetivo no es solo la búsqueda de un índice de masa corporal comprendido en 20-25 kg/m², sino su mantenimiento en el tiempo. Y esto, sin duda, implica el trabajar de manera continuada en la consecución de un estilo de vida saludable adaptado a cada persona.

De manera generalizada, se puede recomendar una pauta de nutrición, actividad física y terapia conductual que permita lograr y mantener una pérdida de peso de ≥ 5 % para la mayoría de las personas con DM2 y sobrepeso u obesidad.¹² Dichas intervenciones deben incluir una alta frecuencia de asesoramiento y seguimiento (≥ 16 sesiones en seis meses) marcando como objetivo conseguir un déficit de energía de 500 a 750 kcal/día y, por supuesto, considerando las necesidades y preferencias del paciente.¹²

El estudio LOOK AHEAD (*Action for Health in Diabetes*)¹⁵ evaluó los efectos de la pérdida de peso sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en 5.145 adultos con sobrepeso/obesidad y DM2 tras la aplicación de una intervención intensiva en el estilo de vida durante un periodo de ocho años. Confirmó la viabilidad de lograr y mantener el peso a largo plazo en PCDM2. En el grupo de intervención intensiva en el estilo de vida, la pérdida de peso promedio fue de 4,7% a los ocho años y el 27% del total perdieron y mantuvieron ≥ 10 % de su peso corporal inicial a los ocho años.

El estudio DIRECT¹⁶ es otro ejemplo de que una intervención intensiva del estilo de vida para el control de peso en PCDM2 liderado en consultas de Atención Primaria posibilita la pérdida de peso hasta la reversión de la diabetes en más del 50% de los participantes que lograron perder más de 10 kg de peso (24% de los participantes del grupo de intervención).

Sin embargo, en muchos casos, el tratamiento no farmacológico y la modificación de estilo de vida, precisan ir de la mano del tratamiento farmacológico de manera combinada y complementaria. Así se pueden obtener los mejores resultados en pérdida de peso (incluso > 15 % del peso basal), aportando una mejoría del control de la diabetes e incluso la reversión de la misma, a la vez que se suma todo el beneficio cardiovascular implícito de los fármacos utilizados con este objetivo.

EVIDENCIAS SOBRE EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN DIABETES Y OBESIDAD

No hay algoritmo farmacológico de la diabetes nacional ni internacional que no plantee el abordaje del control glucémico condicionado a la presencia de obesidad y sobrepeso.

La farmacoterapia para la obesidad es eficaz como complemento de la nutrición, la actividad física y el asesoramiento conductual para personas seleccionadas con DM2 e IMC ≥ 27 kg/m². Tanto los beneficios como los riesgos potenciales deben ser considerados.¹²

El algoritmo de tratamiento farmacológico de consenso elaborado por la American Diabetes Association (ADA) en colaboración con la European Association for the study of Diabetes (EASD), reserva un espacio amplio y específico al abordaje de la obesidad en PCDM2, y lo hace reflejando la importancia de la combinación de la modificación de estilo de vida con el tratamiento farmacológico propiamente dicho, estableciendo objetivos personalizados (Figura 4)¹³.

A su vez, clasifica los fármacos según su eficacia reductora de peso, lo cual nos permite individualizar tratamientos según el paciente, instando a priorizar fármacos con muy alto y alto efecto reductor de peso frente a otras opciones¹³.

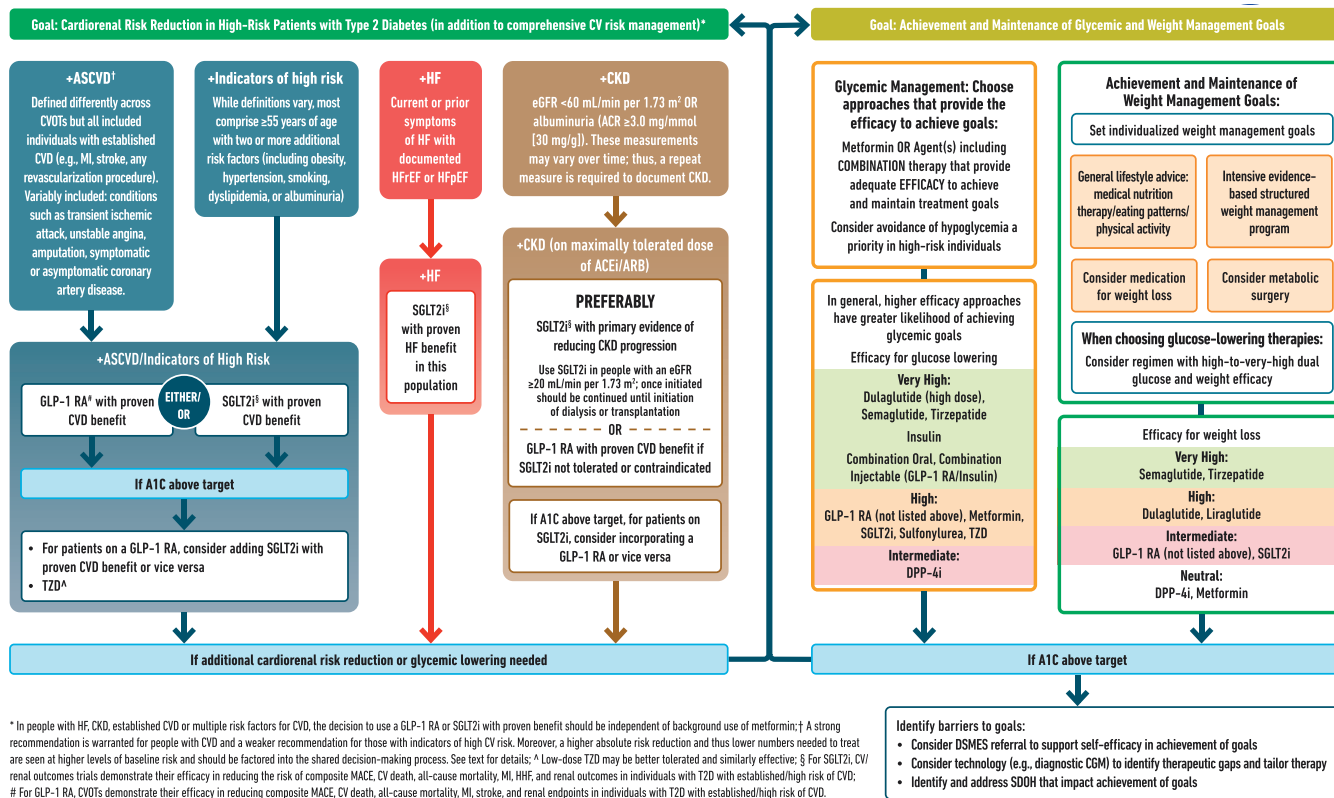
El abordaje de la obesidad en la persona con DM2 queda también reflejado en el nuevo algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS, publicado en junio de 2023 (Figura 5).¹⁴

De cara a la elección del fármaco, debe considerarse su efecto en el peso y priorizar, ante todo, aquellos que aporten pérdida ponderal, en detrimento de aquellos que puedan posibilitar un aumento de peso.

Un metaanálisis de 227 ensayos controlados aleatorios de tratamientos para reducir la glucosa en DM2, encontró que los cambios de A1C no estaban asociados con el IMC inicial. Esto indica que las personas con obesidad pueden beneficiarse de los mismos tipos de tratamientos para la diabetes que las personas con peso normal.¹⁸

Los fármacos antihiperoglucemiantes con los que nos manejábamos hasta hace no mucho, llevaban implícita una ganancia de peso y, en muchos casos, un elevado riesgo de hipoglucemia que sabemos que es prioritario evitar o al menos minimizar al máximo. Concretamente los secretagogos de insulina (sulfonilureas), las tiazolidindionas y la insulina se asocian con aumento de peso, mientras que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) tienen un perfil neutro¹⁹.

Figura 4. Tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en adultos con DM2. Adaptación del Comité de Práctica Profesional de la ADA.



Fuente: Adaptado de Davies MJ.¹³

Los agentes farmacológicos asociados con diversos grados de pérdida de peso incluyen metformina, inhibidores de la α -glucosidasa (acarbosa), inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT-2), agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (arGLP-1), y la agonista del receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa/péptido similar al glucagón 1 (tirzepatida).¹⁹

Tanto los inhibidores de SGLT-2 (iSGLT-2) como los análogos de receptor de GLP-1 (arGLP-1) han supuesto una revolución en el abordaje holístico de la persona con DM2: más allá de favorecer un mejor control glucémico, permiten mejorar el control de otros FRCV asociados, reducir el riesgo cardiovascular y renal, y favorecer la tan ansiada y necesaria pérdida de peso en la persona con DM2.

A estos, se les suma tirzepatida, con sustanciales pérdidas de peso hasta ahora nunca vistas, que la comparan con la propia cirugía bariátrica y que ya pone en entredicho esta técnica quirúrgica como método para la pérdida de peso.

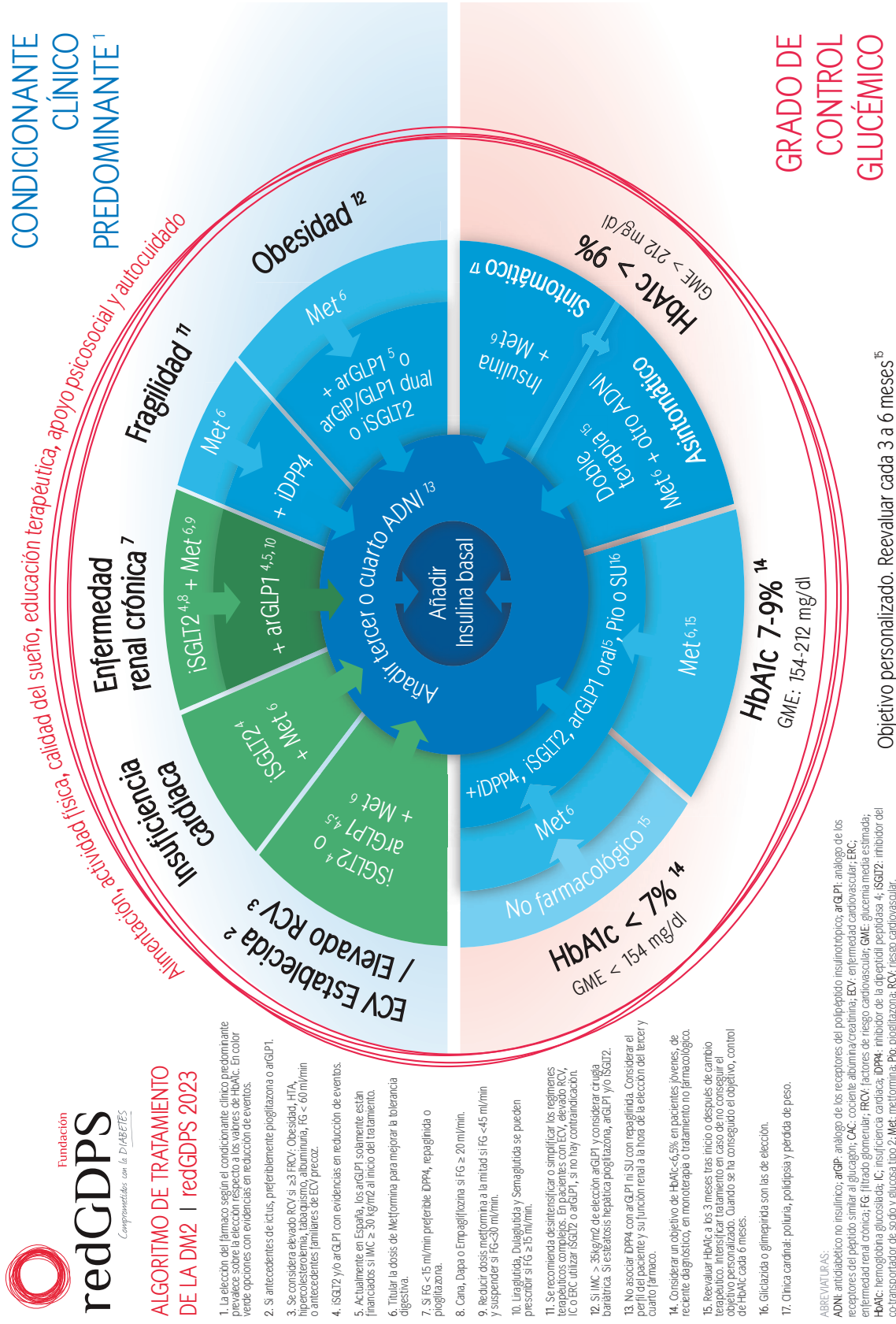
¿ES POSIBLE LA REMISIÓN DE LA DIABETES?

Se define la remisión de la diabetes como niveles normales de glucosa, es decir, un nivel de HbA1c $< 6,5$ % y/o una glucosa plasmática en ayunas < 100 mg/dl durante al menos tres meses, en ausencia de farmacoterapia habitual para reducir la glucosa²⁰⁻²³. La remisión es posible, siempre ligada a una pérdida de peso.

En este contexto, hay estudios que confirman que la pérdida de peso ≥ 10 % del basal, al principio de la trayectoria de la DM2, se asocia con una duplicación de la probabilidad de remisión a los cinco años.²⁴

Debe tenerse en cuenta que la grasa acumulada a nivel peri-visceral (abdominal) altera la funcionalidad del páncreas y del hígado, y, por ello, perder peso también hace posible revertir esta disfuncionalidad, favoreciendo la normalización de cifras de glucemia.

Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS.



Fuente: https://www.redgdps.org/gestor/upload/2023/Algoritmo_DM2_ESP_2023.pdf.

Así, la remisión de la diabetes es una realidad íntimamente ligada a la pérdida de peso y de tejido graso y lo es aún más cuando la intervención implementada se hace de manera temprana tras el diagnóstico de DM2.

Hasta la irrupción de moléculas como liraglutida, dulaglutida (ambas con una eficacia alta en pérdida de peso), semaglutida (eficacia muy alta) y, más recientemente, tirzepatida en el ámbito de la DM2, la remisión de la diabetes era un concepto íntimamente ligado a la cirugía bariátrica, pero con los recursos actuales, este objetivo es alcanzable también en el ámbito de la Atención Primaria.¹³

¿Estamos ante una nueva era del manejo del peso en la persona con DM2?

Desde la aparición de la liraglutida y, posteriormente, de la dulaglutida y la semaglutida, somos conscientes de que manejar el peso en DM2 ha cobrado otro matiz y que el abordaje de la DM2 es bien distinto: mejorar el control glucémico, reducir el peso y la grasa visceral a la vez que aportamos beneficio cardiovascular al paciente es una realidad con todas ellas.

En breve se comercializará en España la primera *twincetina*, compuesta por tirzepatida, un péptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP) y un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (arGLP-1), que lidera una revolución en el ámbito de manejo de la persona con DM2 y obesidad. Con ella se ha evidenciado una superioridad dependiente de la dosis en la eficacia glucémica y la reducción del peso corporal frente a placebo, arGLP-1 e insulina basal y, todo esto, sin aumentar las probabilidades de hipoglucemia.²⁵⁻²⁶

Los ensayos aleatorizados de fase III, SURPASS 1-5 y SURPASS J-mono, demostraron su eficacia y seguridad en la administración una vez por semana en PCDM2 en comparación con placebo y otros hipoglucemiantes.²⁹⁻³⁰

En particular, en SURPASS-4, donde se comparó con insulina glargina en PCDM2, la tirzepatida redujo la HbA1c hasta -2,58 % con respecto a los valores basales con la dosis de 15 mg.²⁷

En el ensayo SURPASS-1, hasta el 52 % de los participantes con DM2 alcanzaron el estado de normoglucemia (HbA1c < 5,7%), con un perfil de seguridad consistente con el de los agonistas del receptor GLP-1 sin episodios significativos de hipoglucemia (< 54 mg/dl)²⁶.

La tirzepatida reduce el peso corporal de forma dependiente de la dosis, tal y como quedó demostrado en SURMOUNT-1, un ensayo aleatorizado de fase III en el que se probó la eficacia de la tirzepatida en pacientes con sobrepeso y obesidad sin DM2.

Se debe destacar que los porcentajes de participantes que tuvieron una reducción de peso significativa del 5 % o más fueron del 85, 89 y 91 % con tirzepatida 5 mg, 10 mg y 15 mg, respectivamente. Con tirzepatida 15 mg se logró una pérdida de peso sólida de -20,9 %²⁸. En el SURMOUNT-2, que incluyó adultos con obesidad y DM2, el cambio medio en el peso corporal en la semana 72 con tirzepatida 10 mg y 15 mg fue -12,8 % y -14,7 %, respectivamente. Todo un hito, nunca antes visto ni evidenciado científicamente.

En todos los estudios demostró, además, reducciones en el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura, con mejoras en valores de tensión arterial, colesterol-LDL y triglicéridos.²⁸

Los resultados de los ensayos SURMOUNT-1 y SURMOUNT-2 y de los ensayos en curso sobre la tirzepatida son alentadores y prometedores para su futura aplicación, no solo como fármaco antihiperglucemiante y medicamento para la obesidad.²⁸

Podemos afirmar que estamos ante una nueva era del abordaje de la persona con DM2. Con todo lo revisado, sabemos que está en nuestras manos influir positivamente en la evolución natural de la diabetes. Toca mirar de frente al exceso de peso de nuestros pacientes, focalizar nuestro esfuerzo no solo en implementar un enfoque glucocéntrico, sino también adipocéntrico³¹ del manejo de la DM2. Y toca hacerlo todo de manera precoz.

Solo así, haremos un abordaje verdaderamente multifactorial del paciente, y solo así, esto se traducirá en evitar las tan temidas complicaciones y el deterioro de la calidad de vida. ¡Ahora es posible: no tenemos excusas para no hacerlo!

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, et al. Prevalencia de diabetes mellitus y alteración de la regulación de la glucosa en España: Estudio Di@bet.es. *Diabetología* 55, 2012:88-93. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>
2. Rojo-Martínez G, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep.* 2020 Feb 17;10(1):2765. doi: 10.1038/s41598-020-59643-7. PMID: 32066839; PMCID: PMC7026031.
3. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource_files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf
4. Gomis R, et al.; investigadores del Grupo de Estudio OBEDIA. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes ambulatorios con sobrepeso u obesidad en España. Estudio OBEDIA [Prevalence of type 2 diabetes mellitus in overweight or obese outpatients in Spain. OBEDIA Study]. *Med Clin (Barc)*. 2014 Jun 6;142(11):485-92. doi: 10.1016/j.medcli.2013.03.013. Epub 2013 May 15. PMID: 23683969.
5. Mata-Cases M, et al. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019 Oct 28;9(10):e031281. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031281. PMID: 31662386; PMCID: PMC6830642.
6. Cebrián-Cuenca AM, et al. Half of patients with type 2 diabetes mellitus are at very high cardiovascular risk according to the ESC/EASD: data from a large Mediterranean population. *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Feb 9;28(18):e32-e34. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa073. PMID: 33733654.
7. Kendall DM, et al. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med*. 2009 Jun;122(6 Suppl):S37-50. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.03.015. PMID: 19464427.
8. Cernea S, Raz I. Therapy in the early stage: incretins. *Diabetes Care*. 2011 May;34 Suppl 2(Suppl 2):S264-71. doi: 10.2337/dc11-s223. PMID: 21525466; PMCID: PMC3632190.
9. Apovian CM, et al. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019 Jan;36(1):44-58. doi: 10.1007/s12325-018-0824-8. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30465123; PMCID: PMC6318231.
10. Ahmad E, Lim S, Lamprey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2022 Nov 19;400(10365):1803-1820. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01655-5. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36332637.
11. Gómez-Peralta F, et al. When does diabetes start? Early detection and intervention in type 2 diabetes mellitus. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020 Jun-Jul;220(5):305-314. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2019.12.003. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32107016.
12. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S113-S124. doi: 10.2337/dc22-S008. PMID: 34964843.
13. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034. PMID: 36148880; PMCID: PMC10008140.
14. <https://www.redgdps.org/algorithmo-tratamiento-de-ladm2-2023/>
15. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jan;22(1):5-13. doi: 10.1002/oby.20662. PMID: 24307184; PMCID: PMC3904491.
16. Lean ME, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018 Feb 10;391(10120):541-551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29221645.
17. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes-2023 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2022 Winter;41(1):4-31. doi: 10.2337/cd23-as01. Epub 2022 Dec 12. Erratum in: *Clin Diabetes*. 2023 Spring;41(2):328. PMID: 36714254; PMCID: PMC9845083.
18. Cai X, et al. Baseline Body Mass Index and the Efficacy of Hypoglycemic Treatment in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Dec 9;11(12):e0166625. doi: 10.1371/journal.pone.0166625. PMID: 27935975; PMCID: PMC5147850.
19. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, Isaacs SD, Izuora KE, Low Wang CC, Twining CL, Umpierrez GE, Valencia WM. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2023 Update. *Endocr Pract*. 2023 May;29(5):305-340. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001. PMID: 37150579.
20. Buse JB, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009 Nov; 32(11):2133-5. doi: 10.2337/dc09-9036. PMID: 19875608; PMCID: PMC2768219.
21. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, Rothberg AE, le Roux CW, Rubino F, Schauer P, Taylor R, Twenfour D. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Aug 30;44(10):2438-44. doi: 10.2337/dci21-0034. Epub ahead of print. PMID: 34462270; PMCID: PMC8929179.
22. Kalra S, Singal A, Lathia T. What's in a Name? Redefining Type 2 Diabetes Remission. *Diabetes Ther*. 2021 Mar;12(3):647-654. doi: 10.1007/s13300-020-00990-z. Epub 2021 Jan 24. PMID: 33491112; PMCID: PMC7947085.
23. Singla R, Gupta G, Dutta D, Raizada N, Aggarwal S. Diabetes reversal: Update on current knowledge and proposal of prediction score parameters for diabetes remission. *Diabetes Metab Syndr*. 2022 Apr;16(4):102452. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102452. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35306265.
24. Dambha-Miller H, Day AJ, Strelitz J, Irving G, Griffin SJ. Behaviour change, weight loss and remission of Type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Diabet Med*. 2020 Apr;37(4):681-688. doi: 10.1111/dme.14122. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31479535; PMCID: PMC7155116.

25. Karagiannis T, Aygerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews DR, Tsapas A, Bekiari E. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2022 Aug;65(8):1251-1261. doi: 10.1007/s00125-022-05715-4. Epub 2022 May 17. PMID: 35579691; PMCID: PMC9112245.
26. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, Mao H, Cui X, Karanikas CA, Thieu VT. 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):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Epub 2021 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):212. PMID: 34186022.
27. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, Aizenberg D, Wynne AG, Riesmeyer JS, Heine RJ, Wiese RJ; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34672967.
28. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.
29. Slomski A. Tirzepatide Trial Demonstrates Substantial Weight Loss. *JAMA*. 2022 Jul 26;328(4):322. doi: 10.1001/jama.2022.11895. PMID: 35881126.
30. 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):14631. doi: 10.3390/ijms232314631. PMID: 36498958; PMCID: PMC9741068.
31. Gorgojo Martínez JJ. Glucocentricity or adipocentricity: a critical view of consensus and clinical guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2011 Dec;58(10):541-9. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2011.09.007. Epub 2011 Nov 16. PMID: 22094149.