



REVISIÓN / REVIEW

Diabesidad: concepto e implicancias

Diabesity: concept and implications

Rodolfo Lahsen, MD^a✉.

^a Centro de Diabetes Adultos, Departamento de Medicina Interna, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 27/04/2025

Aceptado: 07/08/2025

Keywords:

Diabesity; Obesity; Type 2 Diabetes; Healthy Lifestyle; Metformin; Incretins; GLP-1 Receptor Agonists; SGLT2 Inhibitors; Metabolic Surgery.

Palabras clave:

Diabesity; Obesidad; Diabetes; Diabetes tipo 2; Estilo de Vida Saludable; Metformina; Incretinas; Agonistas del Receptor de GLP-1; Inhibidores de SGLT2; Cirugía Metabólica.

RESUMEN

La presente revisión tiene por objetivo el concientizar e ilustrar al médico sobre el concepto, etiopatogenia y generalidades del tratamiento de la diabesidad. El concepto de diabesidad se fundamenta en las epidemias gemelas de obesidad y diabetes. Ante un balance calórico positivo, la incapacidad del tejido adiposo subcutáneo para expandirse condiciona el depósito de grasa visceral y ectópica, lo que favorece los fenómenos de lipotoxicidad e inflamación, los cuales causan insulinorresistencia a nivel hepático y muscular. En etapas iniciales, la célula beta pancreática compensa esta insulinorresistencia con hiperinsulinemia, sin embargo, la lipotoxicidad e inflamación gatillan la apoptosis beta celular. Esto dificulta la compensación, apareciendo de esta forma la hiperglicemia, primero en rango de prediabetes, y luego franca diabetes. Por otro lado, la lipotoxicidad e inflamación afectan a otros órganos y sistemas, como el corazón, sistema circulatorio y riñones, los cuales a su vez son blanco de las complicaciones propias de la diabetes, constituyendo de esta forma el síndrome metabólico-cardio-renal. La reducción de peso mediante el estilo de vida saludable, el eventual uso de fármacos antidiabéticos que producen disminución de peso y procedimientos intervencionales endoscópicos o quirúrgicos permiten disminuir la morbilidad y mortalidad de la diabesidad.

ABSTRACT

The purpose of this review is to raise awareness and educate physicians about the concept, pathogenesis, and general aspects of diabesity treatment. The concept of diabesity is based on the twin epidemics of obesity and diabetes. Given a positive caloric balance, the inability of subcutaneous adipose tissue to expand leads to the deposition of visceral and ectopic fat, which favors lipotoxicity and inflammation, causing insulin resistance in the liver and muscle. At early stages, pancreatic beta cells compensate insulin resistance with hyperinsulinemia. However, lipotoxicity and inflammation trigger beta cell apoptosis, rendering them unable to compensate, resulting in hyperglycemia, first in the prediabetic range and later, full-blown diabetes. Furthermore,

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: rlahsen@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.08.010>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/ © 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



lipotoxicity and inflammation affect other organs and systems, such as the heart, circulatory system, and kidneys, which in turn are targets for the complications of diabetes, thus constituting a metabolic-cardio-renal syndrome. Weight loss through a healthy lifestyle, the eventual use of antidiabetic drugs that produce weight loss, and endoscopic or surgical interventional procedures, can reduce the morbidity and mortality associated with diabesity.

INTRODUCCIÓN

La presente revisión tiene como objetivo concientizar tanto al médico endocrinólogo, cuya práctica se centra no únicamente en la obesidad y patologías metabólicas asociadas, como al médico no especialista que debe enfrentar estas condiciones, sobre las epidemias gemelas de diabetes y obesidad de las cuales hemos sido testigos los últimos 30 años, las cuales se fusionan, en un juego de palabras, de una manera operacional y didáctica en el concepto de diabesidad. Se revisan asimismo la etiopatogenia común entre diabetes y obesidad y las opciones terapéuticas tanto no farmacológicas como farmacológicas disponibles actualmente en Chile.

CONCEPTO DE DIABESIDAD

Origen de la definición

El término “diabesidad” fue utilizado originalmente por Sims en la década de 1970 para referirse a la asociación reversible entre el sobrepeso experimental en humanos y la alteración de la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, cobró interés a partir de la primera década de este siglo con la Dra. Francine Kaufman, quien destacó el comportamiento como epidemias gemelas de la obesidad y la diabetes tanto en la población general como en el individuo¹.

Antecedentes epidemiológicos

La prevalencia de obesidad ha aumentado en forma casi exponencial en todo el mundo en los últimos 50 años, siendo este aumento más acelerado en los países en desarrollo. La mayor prevalencia de obesidad se asocia no solamente con un aumento en la prevalencia de diabetes, sino también de dos graves comorbilidades; la hipertensión arterial y la dislipidemia. En Chile la prevalencia de diabetes se ha triplicado entre 2003 y 2017, pasando de un 4,2% a un 12,3%². En cuanto a la diabesidad propiamente tal, su prevalencia es del 5,7%, lo que refleja que el 55% de las personas con diabetes presentan obesidad³.

Obesidad subcutánea vs. obesidad visceral

La estimación de la obesidad mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC) no siempre refleja el riesgo de morbilidad y mortalidad de un individuo, y un ejemplo de esto se observa en los pacientes con enfermedad coronaria, en quienes la mortalidad es similar entre individuos normopeso y con obesidad mórbida, siendo menor en individuos con sobrepeso y obesidad no mórbida⁴.

La distribución de los depósitos de tejido adiposo ha sido reconocido como un factor clave en el riesgo de morbilidad asociado a la obesidad. Ante un balance calórico positivo, la capacidad del tejido adiposo subcutáneo para expandirse se asocia a un mínimo o ausente depósito de grasa en otros tejidos, con un perfil metabólico favorable. Sin embargo, cuando el tejido subcutáneo no es capaz de expandirse ocurre el depósito de grasa visceral intraabdominal y ectópica, en distintos órganos y tejidos, como hígado, músculo esquelético, páncreas y epicardio, resultando en un perfil metabólico alterado e indicativo de un riesgo cardio-metabólico elevado: insulinorresistencia, dislipidemia, inflamación crónica subclínica, alteraciones neurohormonales, desregulación metabólica y disfunción endotelial⁵. En el primer caso, se constituye lo que se ha denominado obesidad metabólicamente saludable, cuya definición más aceptada es la presencia de un IMC igual o mayor a 30 kg/m² en ausencia del síndrome metabólico⁶. En el segundo, se favorece la aparición de la insulinorresistencia, la prediabetes, la diabetes y, en último término, la enfermedad cardiovascular y renal.

Obesidad visceral e insulinorresistencia

En comparación con el tejido adiposo subcutáneo, el tejido adiposo visceral libera o expresa en forma aumentada una serie de factores, como ácidos grasos libres, citoquinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleuquina-6 (IL-6)), proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) y, el inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), entre otros, lo cual favorece los fenómenos de lipotoxicidad, inflamación, dislipidemia y un estado protrombótico⁷.

La “primera estación” de estos fenómenos de lipotoxicidad e inflamación la constituye el hígado, donde la llegada de los ácidos grasos libres junto con promover el depósito de triglicéridos produce un bloqueo a nivel post receptor de insulina, disminuyendo la respuesta de este órgano a la acción de la hormona, lo cual se manifiesta como enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, hiperinsulinemia y eventualmente hiperglicemia de ayunas. Por otro lado, el depósito de triglicéridos hepáticos se asocia a la producción de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) grandes, las cuales al ser metabolizadas mediante la enzima CETP producen un mayor catabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la formación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, altamente aterogénicas⁸. Algo similar ocurre en el músculo, donde los ácidos grasos libres y citoquinas proinflamatorias también

producen un bloqueo a nivel post receptor de insulina, lo cual se traduce en la no traslocación del transportador de glucosa transportador de glucosa-4 (GLUT-4) desde el citoplasma hacia la superficie celular y manifestándose como hiperinsulinemia y eventualmente hiperglicemia post prandial o post carga⁹.

La respuesta de las células beta pancreáticas ante la insulinorresistencia hepática y/o muscular es un aumento inicial en su función y su masa, lo cual está mediado por señales provenientes del tejido adiposo, hígado, intestino y sistema nervioso central¹⁰. Esta respuesta hiperinsulinémica es por un lado beneficiosa, ya que permite mantener la normoglicemia en etapas iniciales, pero por otro lado es deletérea, ya que aumenta la reabsorción tubular renal de sodio y el tono simpático, produciendo a su vez un aumento de la presión arterial¹¹.

La asociación de elementos clínicos y de laboratorio, como la obesidad de predominio visceral o abdominal, hipertensión arterial, dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia y HDL bajo) e hiperglicemia constituye lo que se conoce como el síndrome metabólico¹².

Insulinorresistencia y diabetes

Paralelamente al depósito de triglicéridos hepáticos ocurre el depósito de triglicéridos intrapancreáticos¹³, el cual gatilla la apoptosis de las células beta, siendo éstas incapaces de mantener la hiperinsulinemia compensatoria y apareciendo de esta forma la hiperglicemia, primero en rango de prediabetes y luego en rango de franca diabetes¹⁴. La tabla 1 muestra los puntos de corte para diagnosticar diabetes y prediabetes¹⁵. Taylor y colaboradores, en el Reino Unido, basados en estudios de imágenes, han propuesto la hipótesis de los “ciclos gemelos” para explicar la etiopatogenia de la diabetes tipo 2: ante un balance calórico positivo la acumulación de triglicéridos en el hígado y el páncreas se asocia a insulinorresistencia, hiperinsulinemia y finalmente hiperglicemia¹⁶.

En pacientes con síntomas sugerentes de diabetes basta solo una glicemia al azar >200 mg/dl para hacer el diagnóstico. En todos los otros casos se requieren dos exámenes alterados para el diagnóstico, ya sea en la misma muestra o en muestras distintas¹.

IMPlicancias de la diabesidad

Pronóstico de la diabesidad: complicaciones macro y microvasculares

La obesidad de predominio visceral, que lleva a la insulinorresistencia hepática y muscular, que es compensada con hiperinsulinemia y se acompaña de la dislipidemia aterogénica e hipertensión arterial, es decir, lo que entendemos como síndrome metabólico, se asocia a un riesgo cerca de 1,5 veces mayor de enfermedad coronaria, infarto agudo al miocardio y accidente cerebrovascular¹⁷. Además, la hiperglicemia que aparece producto de la claudicación de las células beta prácticamente duplica este riesgo ya aumentado de eventos macrovasculares y gatilla un aumento en el riesgo de complicaciones microvasculares, propias de la hiperglicemia, como la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas¹⁸.

No es de extrañar, por tanto, que al diagnóstico de la diabetes tipo 2 cerca de un 20% de los pacientes presenten ya alguna manifestación de enfermedad cardiovascular y un porcentaje similar presenten alguna manifestación de enfermedad renal crónica¹⁹. Tampoco sorprende que, tras pocos años de evolución, tres cuartas partes de los pacientes presenten un riesgo cardiovascular alto o muy alto²⁰ y la mitad de los pacientes presenten enfermedad renal crónica, ya sea por una tasa de filtración glomerular reducida o bien una excreción urinaria de albúmina aumentada²¹.

Las complicaciones cardiovasculares y renales constituyen, por un lado, la macro y microangiopatía diabética propiamente tales, pero pueden originarse por lipotoxicidad e inflamación directa en estos órganos de forma independiente de la diabetes, configurando lo que se conoce actualmente como el síndrome metabólico-cardio-renal, que se esquematiza en la figura 1²².

De acuerdo con un análisis prospectivo de la Segunda Encuesta Nacional de Salud de Chile, la diabesidad propiamente tal aumenta en un 37% el riesgo de mortalidad general²³.

La enfermedad cardiovascular y renal en la diabetes son por un lado complicaciones crónicas de la enfermedad (macro y microvascular respectivamente) pero también son el resultado de la lipotoxicidad e inflamación.

Criterio y grado de alteración	Normal	Prediabetes	Diabetes
Glicemia en ayunas	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	≥126 mg/dl
Glicemia postcarga 120 minutos	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	≥200 mg/dl
HbA1c	<5,7%	5,7 - 6,4%	≥6,5%

Abreviaturas: HbA1c: hemoglobina glicada A1c.

Tabla 1. Puntos de corte para diagnosticar diabetes y prediabetes.

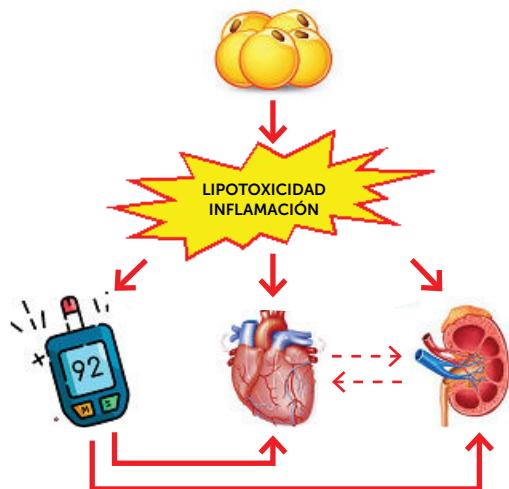


Figura 1. Concepto de síndrome metabólico-cardio-renal.

La lipotoxicidad e inflamación derivadas de la obesidad sumadas a la hiperglicemia secundaria a la diabetes constituyen el síndrome metabólico cardio renal en la diabesidad.

Adaptado de Ndumele, et al. (2023)²².

TRATAMIENTO

La reducción de un 5 a 10% del peso corporal se asocia a una reducción del 30% del tejido adiposo visceral, lo cual disminuye la lipotoxicidad e inflamación y mejora la sensibilidad a la insulina, la dislipidemia aterogénica, disminuye el estado protrombótico y la disfunción endotelial, todo lo cual se traduce en un menor riesgo cardiovascular²⁴. Desde la perspectiva de la diabesidad, las opciones terapéuticas disponibles son el estilo de vida saludable, el uso de medicamentos antidiabéticos que producen una reducción en el peso corporal, y los procedimientos intervencionales ya sean endoscópicos o quirúrgicos.

Estilo de vida saludable

Datos del Programa de Prevención de Diabetes de los EE.UU. muestran que por cada kg de peso que se pierde disminuye en un 16% el riesgo de diabetes, siendo el riesgo mínimo con reducciones de 10 kg o más²⁵. En el caso de la diabetes ya diagnosticada, tanto la remisión parcial (a estados pre diabéticos, sin uso de medicamentos) como la completa (a normoglicemia, sin uso de medicamentos) son proporcionales a la reducción de peso. Una reducción de menos del 10% en el peso se asocia a un 5% de remisión parcial, siendo ésta de casi un 50% con una reducción de peso entre un 10 y un 19%, casi un 70% con una reducción de peso entre un 20 y un 29% y casi un 90% con una reducción de peso de un 30% o más. En cuanto a la remisión completa, ésta es de casi un 50% con una reducción de peso entre un 20 y un 29% y de casi un 80% con una reducción de peso de un 30% o más²⁶. El beneficio de la reducción de peso tanto en la prevención como en el tratamiento y eventual remisión de la diabetes puede explicarse por la reversibilidad de los ciclos gemelos postulado por Taylor et al.:

un balance isocalórico posterior a una reducción sustancial en el peso disminuye la lipotoxicidad en el hígado y en el páncreas, mejorando la insulinosensibilidad, disminuyendo la hiperinsulinemia y normalizando los niveles de glucosa en plasma¹⁶. Estudios funcionales y de imágenes muestran una recuperación del volumen pancreático y un aumento en la producción de insulina, similares a sujetos normales²⁷.

Es importante tener en cuenta que la reducción de peso lograda en los estudios de prevención de diabetes es mayor a la reportada en la práctica habitual, y en ambos casos va disminuyendo en el tiempo: en los estudios de prevención de diabetes se observa una reducción de entre 4,4 y 7,4 kg al año, 4,2 kg a los tres años y 2,1 kg a los cinco años, mientras que en los estudios de vida real es de entre 1,4 y 5,1 kg al año y 1,4 kg a los tres años²⁸. En individuos con diabetes que ingresaron a un programa de estilo de vida saludable para prevenir eventos cardiovasculares, se reduce el peso corporal y la circunferencia de cintura, aumenta la actividad física, y disminuye la hemoglobina glicada A1c (HbA1c) al año, tendiendo luego a acercarse al grupo control hacia los diez años de seguimiento²⁹. Si bien la reducción de peso puede ser difícil de mantener, en estudios diseñados para evaluar la remisión de la diabetes (definida como una HbA1c menor a 6,5% sin el uso de fármacos por al menos dos meses) se observa una relación lineal entre la reducción de peso lograda y la remisión de la diabetes, sin embargo, una proporción de pacientes, si bien menor (14%), bajó más de 15 kg en un año sin lograr la remisión de la enfermedad³⁰.

El hecho que la reducción de peso no siempre ocurre, si ocurre puede ser transitoria, y si es persistente puede no lograr la remisión de la diabetes junto con la mejoría en los otros parámetros metabólicos, puede hacer necesario recurrir al uso coadyuvante de fármacos.

Fármacos

Durante muchos años no se dispuso más que de la insulina, sulfonilureas y metformina para el tratamiento de la diabetes, siendo los efectos adversos más comunes en las dos primeras el aumento en el peso corporal y las hipoglicemias. En los últimos 20 años han aparecido nuevos fármacos con un efecto neutro o incluso favorable en el peso. Los fármacos que han cobrado relevancia en el tratamiento de la diabesidad son aquellos inicialmente destinados a disminuir la hiperglicemia sin producir aumento en el peso e idealmente produciendo una reducción de éste.

Metformina

La metformina o dimetilbiguanida ejerce su acción principalmente al activar la enzima AMP quinasa, la cual incrementa la insulinosensibilidad en el hígado y la captación de glucosa por el músculo, disminuyendo también los depósitos de triglicéridos hepáticos³¹. Si bien no es considerada un fármaco antiobesidad, la metformina produce una reducción modesta (4%) en el peso y el IMC, sin dis-

minuir la masa magra, pero si una reducción de un 15% en el tejido adiposo visceral, en un seguimiento a seis meses en personas con diabetes³². Una publicación más reciente del Programa de Prevención de Diabetes de los EE.UU. ha mostrado que aquellos individuos que disminuyen su peso en más de un 5% logran mantenerlo, en un seguimiento a 15 años, si se mantienen con el medicamento, no así los individuos de los grupos de cambios intensivos en el estilo de vida y el grupo placebo³³.

Como beneficio adicional, individuos con esteatohepatitis que reciben metformina mejoran sus niveles de transaminasas, mejoran la infiltración grasa ecográfica y mejoran algunos parámetros en la biopsia hepática en comparación con un grupo con manejo dietario³⁴.

El principal respaldo para el uso masivo de este fármaco en personas con diabetes y obesidad lo constituye el estudio prospectivo inglés sobre diabetes UKPDS, que incluyó a 4 209 individuos con diabetes tipo 2 recién diagnosticada. Aun cuando metformina logró un control metabólico similar a las otras terapias (insulina y sulfonilureas), se asoció a una reducción significativa de 42% en muertes por diabetes, 36% en mortalidad general y 39% en infarto al miocardio, reducciones no observadas con las otras terapias³⁵.

Terapias basadas en incretinas

El término “incretina” (*INtestinal seCRETion INsulin*) fue acuñado en 1922 por LaBarre, para referirse a la respuesta insulínica tras el aporte de glucosa oral, asumiendo que el intestino producía insulina. Hoy sabemos que las terapias basadas en incretinas producen un aumento en los niveles de enteropéptidos, especialmente el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), liberado por las células L del íleon distal y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), liberado por las células K del duodeno y yeyuno proximal. Ambos estimulan la secreción de insulina por las células beta pancreáticas y promueven la expansión de su masa celular, observándose en la diabetes tipo 2 una respuesta conservada a GLP-1 pero con una secreción disminuida, y una respuesta defectuosa a GIP, pero con una secreción conservada. GLP-1, además, inhibe la secreción de glucagón, el vaciamiento gástrico, y a nivel central inhibe la ingesta alimentaria promoviendo de esta forma la reducción de peso. Ambos péptidos son inactivados por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), que se expresa a nivel endotelial³⁶.

Se dispone actualmente en Chile de dos familias de fármacos con efecto incretina: los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de la enzima DPP-4. Los niveles de GLP-1 obtenidos con los agonistas del receptor son del orden de los 60 a 90 pmol/l, mientras que con los inhibidores de DPP4 son alrededor de 15 pmol/l³⁷, por lo que su eficacia antidiabética, su efecto en el peso y también sus efectos adversos (principalmente digestivos) son mayores para los agonistas de GLP-1.

Los primeros reportes de una reducción significativa en el peso corporal con agonistas de GLP-1 muestran una disminución de entre 3,0 y 3,5 kg con las dosis antidiabéticas³⁸, observándose una respuesta mayor, dosis-dependiente, de hasta 10 kg, con las dosis mayores, antibesidad³⁹.

Se observa, asimismo, un beneficio en individuos con esteatosis hepática: los agonistas de GLP-1 han demostrado disminución de transaminasas y mejoría objetiva en la biopsia hepática⁴⁰.

A diferencia del UKPDS, realizado en pacientes con reciente diagnóstico, los estudios de resultados cardiovasculares con agonistas de GLP-1 han sido desarrollados en pacientes con diabetes de larga data, con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular establecida, mostrando el primer estudio publicado, con liraglutida, una disminución de un 13% en el resultado primario, de un 22% en la mortalidad cardiovascular y de un 13% en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca⁴¹. Resultados similares fueron también observados en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida, en que dulaglutida mostró una reducción de 12% en el resultado cardiovascular compuesto y un 24% en el accidente cerebrovascular no fatal⁴². En estudios más recientes, en pacientes con enfermedad cardiovascular y renal establecida, semaglutida de administración subcutánea demostró una reducción de un 24% en el resultado compuesto de progresión de la enfermedad renal crónica, muerte cardiovascular y muerte renal⁴³. Semaglutida oral también logró una reducción de un 21% en el resultado primario cardiovascular y de un 49% en la muerte cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular previa⁴⁴.

Inhibidores del cotransportador tubular renal de sodio-glucosa (SGLT2)

Los inhibidores de la proteína transportadora de sodio y glucosa 2 (SGLT2) son fármacos análogos de la florizina, molécula aislada en 1835 desde la corteza del manzano. A comienzos de siglo XX se observó que florizina provocaba glucosuria, polidipsia y reducción de peso en animales sanos y en la década de 1980 se observó que florizina normalizaba los niveles de glucosa en sangre en animales sometidos a una pancreatectomía del 90%. Los inhibidores de SGLT2 producen una inhibición del cotransportador de sodio y glucosa en los túbulos proximales renales, disminuyendo la reabsorción renal de glucosa y sodio⁴⁵.

La acción antidiabética de los inhibidores de SGLT2 es independiente de la acción de la insulina, siendo muy eficaces en el manejo de la hiperglicemia. La glucosuria, por otro lado, contribuye a una reducción de entre 3 y 4 kg de peso. Estudios de imágenes han evidenciado una reducción en la esteatosis y volumen hepático, tejido adiposo visceral y subcutáneo abdominal tras el uso de estos fármacos⁴⁶. Estudios histológicos han mostrado resultados

muy promisorios en la mejoría de distintas alteraciones observadas en el daño hepático crónico en personas con diabetes⁴⁷.

Estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca y sin diabetes, muestran una disminución en el riesgo de desarrollar diabetes de entre un 15 y un 30%^{48,49}.

Al igual que los estudios con agonistas de GLP-1, los estudios de resultados cardiovasculares con inhibidores de SGLT2 han sido desarrollados en pacientes con diabetes de larga data, con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular y renal establecida, mostrando el primer estudio publicado, con empagliflozina, una disminución de un 14% en el resultado primario, de un 38% en la mortalidad cardiovascular y de un 35% en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca⁵⁰, y una disminución de un 39% en la aparición o empeoramiento de la nefropatía⁵¹.

Nuevas terapias

En un futuro cercano, en Chile contaremos con nuevas presentaciones y fármacos para el tratamiento de la diabesidad, como son semaglutida (agonista de GLP-1) en dosis altas de hasta 2,4 mg semanales y tirzepatide (agonista de GLP-1 y GIP), los cuales logran una reducción de peso de entre un 15 y un 20% el primero y entre un 20 y un 25% el segundo⁵².

Procedimientos intervencionales

Distintos procedimientos quirúrgicos, ya sean restrictivos, malabsortivos o mixtos, han demostrado un porcentaje de remisión de la diabetes mayor al porcentaje de reducción del exceso de peso⁵³, por lo cual se prefiere el término “cirugía metabólica” o “cirugía bariátrica/metabólica” más que “cirugía bariátrica”, ya que este último hace alusión solamente a la reducción de peso. Los mecanismos de mejoría de la diabetes luego de la cirugía son numerosos, pero pueden resumirse en reducción de peso por el efecto restrictivo y/o malabsortivo, reducción de la ingesta alimentaria por efecto sobre enteropéptidos como la ghrelina y el péptido YY, y efecto incretina, por aumento de GLP-1 y de GIP. Tanto la reducción en la ingesta como el efecto incretina son mecanismos independientes de la reducción de peso, lo cual respalda el empleo de técnicas específicas ya sean endoscópicas o quirúrgicas, en individuos con diabetes sin obesidad importante⁵⁴. En 2016 fueron publicados por la Asociación Americana de Dia-

betes los resultados de una iniciativa patrocinada por numerosas sociedades científicas del mundo, entre ellas la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes y la Sociedad Chilena de Cirugía Bariátrica y Metabólica, en los cuales se recomienda la cirugía en individuos con diabetes tipo 2 y obesidad clase III, y en aquéllos con obesidad clase II con mal control de su diabetes, y se considera en aquéllos con obesidad clase II y control adecuado de su diabetes y con obesidad clase I y mal control⁵⁵.

CONCLUSIONES

Las epidemias gemelas de obesidad y diabetes se acompañan de una pesada carga de comorbilidades y complicaciones, mediadas fundamentalmente por los fenómenos de lipotoxicidad e inflamación. Ante un balance calórico positivo, un factor clave lo constituye la capacidad o incapacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo, produciéndose en este último caso el depósito de grasa visceral y ectópica. Resulta clave, asimismo, lograr un balance de energía negativo en base a un estilo de vida saludable como base del tratamiento de la diabesidad.

Por su mecanismo de acción, que no produce hipoglicemias, su efecto beneficioso en el peso corporal y en los depósitos de grasa ectópica, pero especialmente por su beneficio cardiovascular (enfermedad ateromatosa e insuficiencia cardíaca) y renal, la Asociación Americana de Diabetes propone el uso específico de agonistas de GLP-1 e inhibidores de SGLT2 en la diabetes tipo 2, especialmente en presencia de obesidad. Junto con el control glicémico, de la presión arterial y de los lípidos constituye uno de los cuatro pilares del tratamiento moderno de la diabetes tipo 2. El empleo de estos fármacos, asociados o no a la metformina, produce beneficios tanto en el control glicémico como en el peso corporal, como también reconocida protección cardiovascular y renal, con un perfil de seguridad aceptable, lo cual a la luz de la evidencia es posible afirmar que es un efecto clase tanto para los agonistas de GLP-1 como para los inhibidores de SGLT2.

Estos beneficios, ampliamente demostrados en personas con diabetes, están siendo también observados en personas en estadios previos y en comorbilidades cardiorrenales, por lo que con toda seguridad seremos testigos en los próximos años de una expansión en sus indicaciones de uso en la práctica médica.

Conflictos de interés:

En los últimos cinco años he recibido:

- Honorarios por asesorías o conferencias: AstraZeneca, Axon Pharma, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Laboratorio Chile, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Tecnofarma.

- Invitación o apoyo para asistencia a cursos o congresos: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Tecnofarma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haslam D. Diabesity - a historical perspective: Part I. Diabesity in Pract. 2012;1(4):141-145.
2. MINSA: Ministerio de Salud de Chile. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017 Primeros resultados. Disponible en: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
3. Martorell M, Opazo M, Ramírez-Alarcón K, Labraña AM, Nazar G, Vilagrán M, et al. Prevalencia de prediabesidad y diabesidad en Chile: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. [Prevalence of prediabesity and diabesity. Analysis of data from the 2016-17 Chilean National Health Survey]. Rev Med Chil. 2024;152(2):178-186. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872024000200178.
4. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Update: systemic diseases and the cardiovascular system (I): obesity and the heart. Rev Esp Cardiol. 2011;64(2):140-149. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recesp.2010.10.010.
5. Chartrand DJ, Murphy-Després A, Alméras N, Lemieux I, Larose E, Després JP. Overweight, Obesity, and CVD Risk: a Focus on Visceral/Ectopic Fat. Curr Atheroscler Rep. 2022;24(4):185-195. doi: 10.1007/s11883-022-00996-x.
6. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol. 2018;71(17):1857-1865. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
7. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev. 2000;21(6):697-738. doi: 10.1210/edrv.21.6.0415.
8. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2009;5(3):150-159. doi: 10.1038/ncpendmet1066.
9. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. Diabetes Care. 2001;24(3):588-597. doi: 10.2337/diacare.24.3.588.
10. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. J Clin Invest. 2006;116(7):1802-1812. doi: 10.1172/JCI29103.
11. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med. 1996;334(6):374-381. doi: 10.1056/NEJM199602083340607.
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JL, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
13. Petrov MS, Taylor R. Intra-pancreatic fat deposition: bringing hidden fat to the fore. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19(3):153-168. doi: 10.1038/s41575-021-00551-0.
14. Bell DS. Beta-cell rejuvenation with thiazolidinediones. Am J Med. 2003;115 Suppl 8A:20S-23S. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.08.010.
15. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S13-S28. doi: 10.2337/dc19-S002.
16. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(9):726-736. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30076-2. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(9):e21. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30178-0.
17. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2001;24(4):683-689. doi: 10.2337/diacare.24.4.683.
18. Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. BMJ. 2000;320(7241):1062-1066. doi: 10.1136/bmj.320.7241.1062.
19. Bonora E, Trombetta M, Dauriz M, Travia D, Cacciatori V, Brangani C, et al. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001549. doi: 10.1136/bmjdrc-2020-001549.
20. Caparrotta TM, Blackbourn LAK, McGurnaghan SJ, Chalmers J, Lindsay R, McCrimmon R, et al.; Scottish Diabetes Research Network-Epidemiology Group. Prescribing Paradigm Shift? Applying the 2019 European Society of Cardiology-Led Guidelines on Diabetes, Prediabetes, and Cardiovascular Disease to Assess Eligibility for Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors or Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists as First-Line Monotherapy (or Add-on to Metformin Monotherapy) in Type 2 Diabetes in Scotland. Diabetes Care. 2020;43(9):2034-2041. doi: 10.2337/dc20-0120.
21. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15018. doi: 10.1038/nrdp.2015.18.
22. Ndumele CE, Neeland JJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, et al.; American Heart Association. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2023;148(20):1636-1664. doi: 10.1161/CIR.0000000000001186.
23. Lanuza F, Díaz-Toro F, Troncoso-Pantoja C, Leiva AM, Nazar G, Concha-Cisternas Y, et al. Associations between diabesity and allcause mortality: a prospective analysis of the Chilean National Health Survey 2009-2010. Salud Pública Mex. 2024;66(6 (v-dec)):798-806. doi: 10.21149/15520
24. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. BMJ. 2001;322(7288):716-720. doi: 10.1136/bmj.322.7288.716.
25. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes Care. 2006;29(9):2102-2107. doi: 10.2337/dc06-0560.
26. Kanbour S, Ageeb RA, Malik RA, Abu-Raddad LJ. Impact of bodyweight loss on type 2 diabetes remission: a systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(4):294-306. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00346-2.
27. Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Shaw JAM, McConnachie A, Sattar N, Lean MEJ, et al. 2-year remission of type 2 diabetes and pancreas morphology: a post-hoc analysis of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(12):939-948. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30303-X. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(12):e7. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30378-8.
28. Kahn R, Davidson MB. The reality of type 2 diabetes prevention. Diabetes Care. 2014;37(4):943-949. doi: 10.2337/dc13-1954.
29. Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369(2):145-154. doi: 10.1056/NEJMoa1212914. Erratum in: N Engl J Med. 2014;370(19):1866.
30. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, 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.

31. Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ*. 2005;172(2):213-226. doi: 10.1503/cmaj.1031414.
32. Berne C, Campbell IW. Metformin is the lifelong partner in diabetes management: true or false? A report from a symposium held on the occasion of the 46th Annual Meeting of the EASD, Stockholm, 20-24 September, 2010. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2011;11(1):42-51. doi: 10.1177/1474651410397255.
33. Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, Knowler WC, Dabelea D, Boyko EJ, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Weight Loss With Metformin or Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(10):682-690. doi: 10.7326/M18-1605. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2020;173(6):508. doi: 10.7326/L20-0029.
34. Marchesini G, Natale S, Manini R, Agostini F. Review article: the treatment of fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22 Suppl 2:37-39. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02593.x.
35. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-865. Erratum in: *Lancet* 1998;352(9139):1558.
36. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2929-2940. doi: 10.2337/diacare.26.10.2929.
37. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med*. 2011;124(1 Suppl):S3-18. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.11.002.
38. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):317-332. doi: 10.1111/dom.12596.
39. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(11):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
40. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
41. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
42. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
43. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al.; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024;391(2):109-121. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
44. Husain M, Birkenfeld AL, Donzmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
45. Bailey CJ, Day C. SGLT2 inhibitors: glucuretic treatment for type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2010;10(4):193-199. doi: 10.1177/1474651410377832
46. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, Mononen N, Lehtimäki T, Saltevo J, et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Reduces Liver Fat but Does Not Affect Tissue Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With 8-Week Treatment in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Care*. 2019;42(5):931-937. doi: 10.2337/dc18-1569.
47. Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci*. 2020;65(2):623-631. doi: 10.1007/s10620-019-5477-1.
48. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
49. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, et al.; DAPA-HF Investigators and Committees. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care*. 2021;44(2):586-594. doi: 10.2337/dc20-1675.
50. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
51. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
52. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond)*. 2025;49(3):433-451. doi: 10.1038/s41366-024-01473-y.
53. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(6):628-642. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03306.x.
54. Lahsen R, Berry M. Surgical interventions to correct metabolic disorders. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2010;10(3):143-147. doi: 10.1177/1474651410370302
55. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al.; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016;39(6):861-877. doi: 10.2337/dc16-0236.