



Cátedra Obesidad y
otras Enfermedades
Metabólicas

JORNADA

Actualización en el manejo
de la Diabetes y Obesidad

Insulinización y manejo de las distintas opciones terapéuticas en diabetes tipo 2

 **18 de JUNIO de 2026**
Escuela Andaluza de Salud Pública

Ana Isabel Jiménez Millán

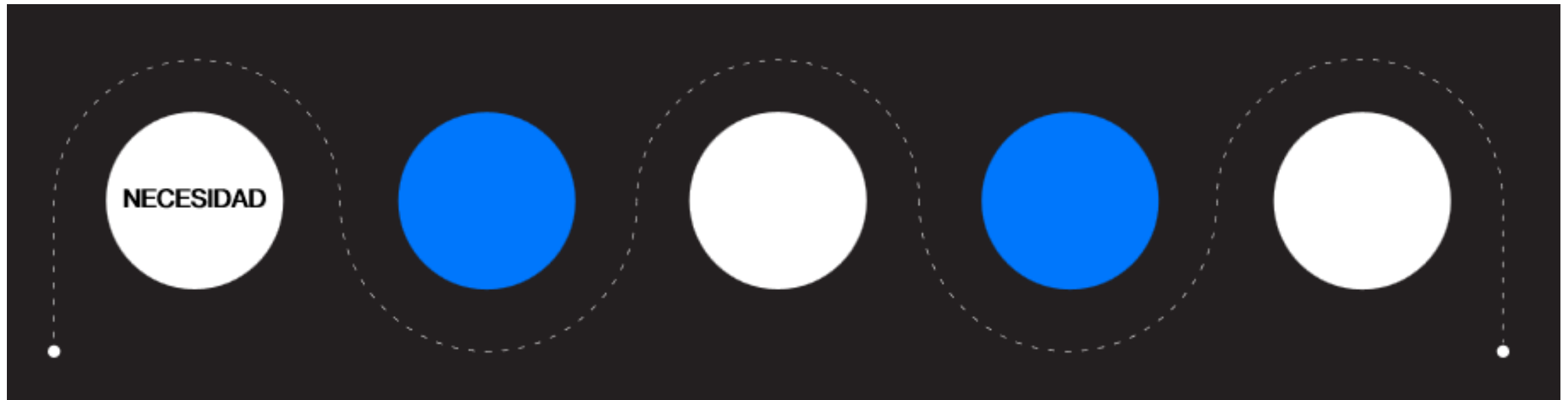
HU Puerto Real

Cádiz



AGENDA:

- Papel del tratamiento insulínico en el paciente con diabetes tipo 2
- Transición a nuevos modelos
- Situación actual y perspectivas de futuro





DESCUBRIMIENTO
DE LA
INSULINA (1921)

NPH (1946)

INSULINA HUMANA
RECOMBINANTE
(1982)

DETEMIR
(2005)

DEGLUDEC
(2015)

ICODEC
(2020)

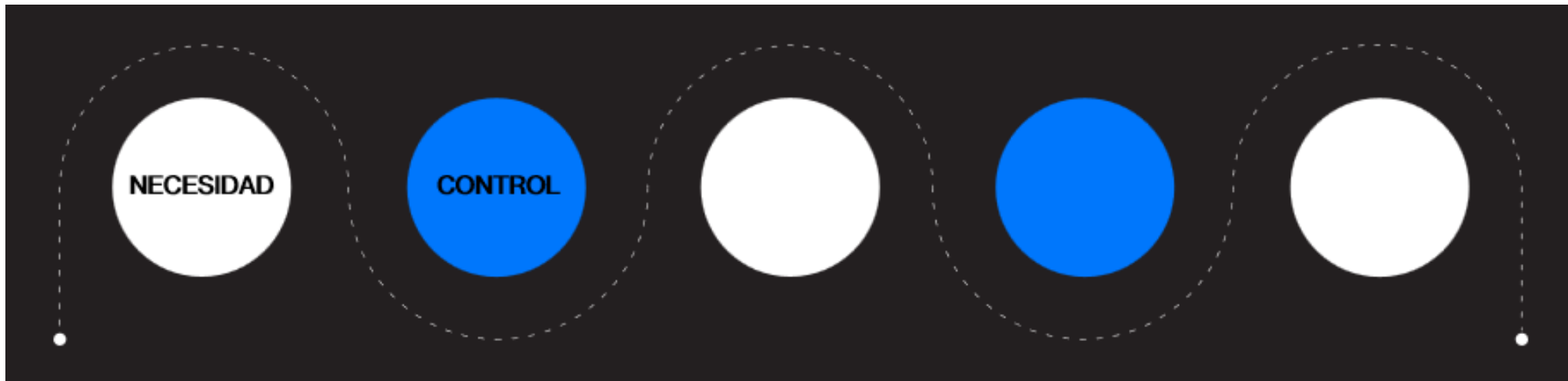
1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020

PROTAMINA PARA
PROLONGAR LA
ACCION DE LA INSULINA
(1936)

GLARGINA
U-100
(2000)

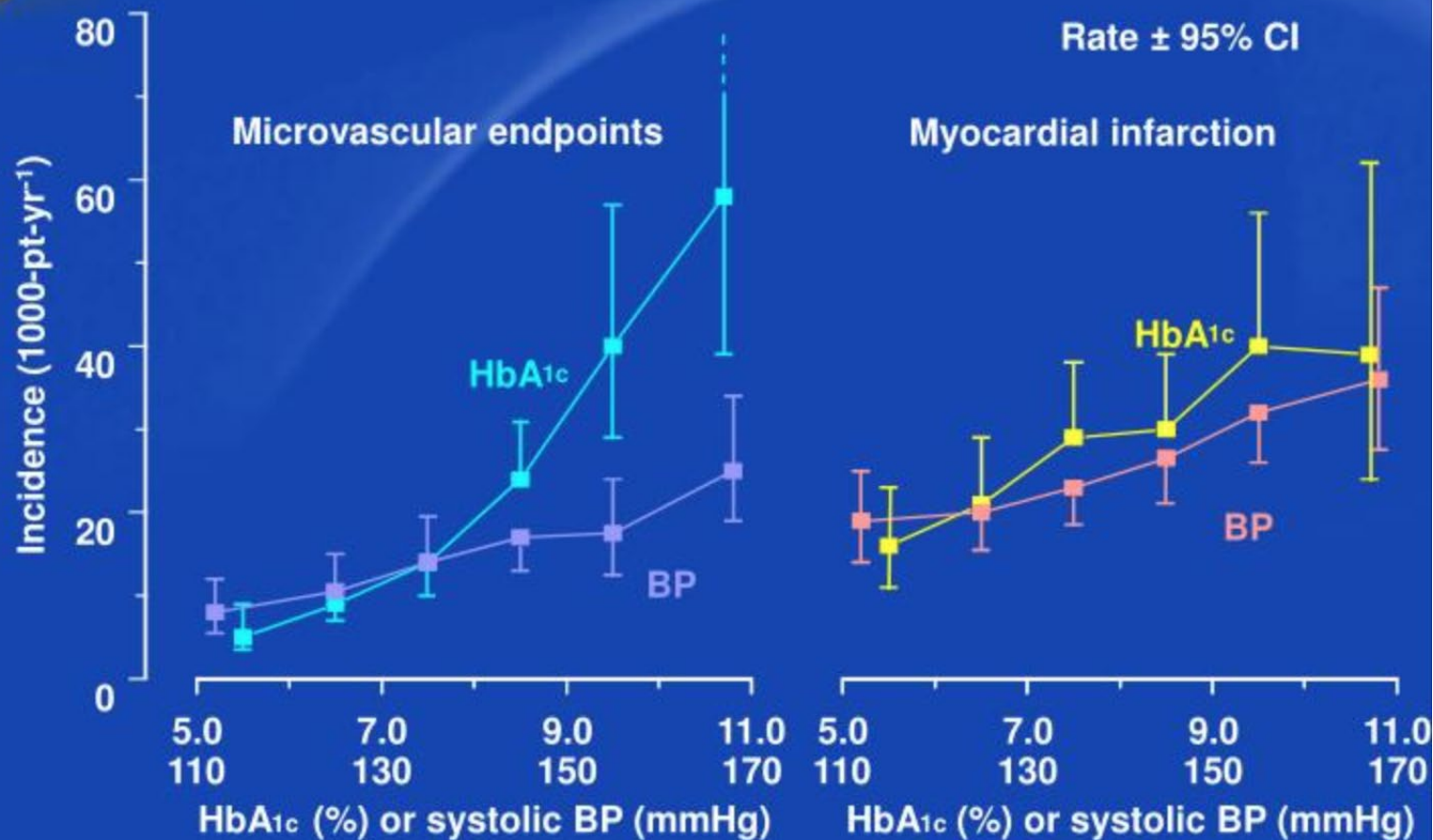
GLARGINA
U-300
(2015)







UKPDS: Relationship between endpoints and HbA_{1c} or BP



Stratton et al. *BMJ*. 2000;321:405-412.

1998

Acontecimientos más relevantes



1 Francia gana el Mundial 1998



2 Acuerdo de Viernes Santo 1998

La paz es posible
Líderes unionistas
y republicanos
alcanzan un
acuerdo histórico.



3 Lanzamiento de la ISS (Zarya) 1998

Módulo Zarya
Primer elemento
de la Estación
Espacial
Internacional.



4 Fundación de Google 1998

Menlo Park,
California
Septiembre
1998



5 Juegos Olímpicos de Invierno de Nagano 1998



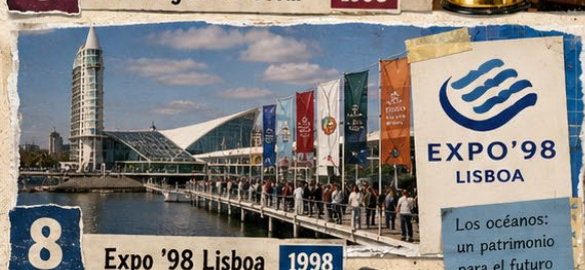
6 Titanic gana 11 Oscar 1998

TITANIC
HACE HISTORIA
GANA 11 PREMIOS
OSCAR



7 Lanzamiento del iMac G3 1998

Chic. No es solo
un ordenador.
Es iMac.



8 Expo '98 Lisboa 1998

EXPO'98
LISBOA

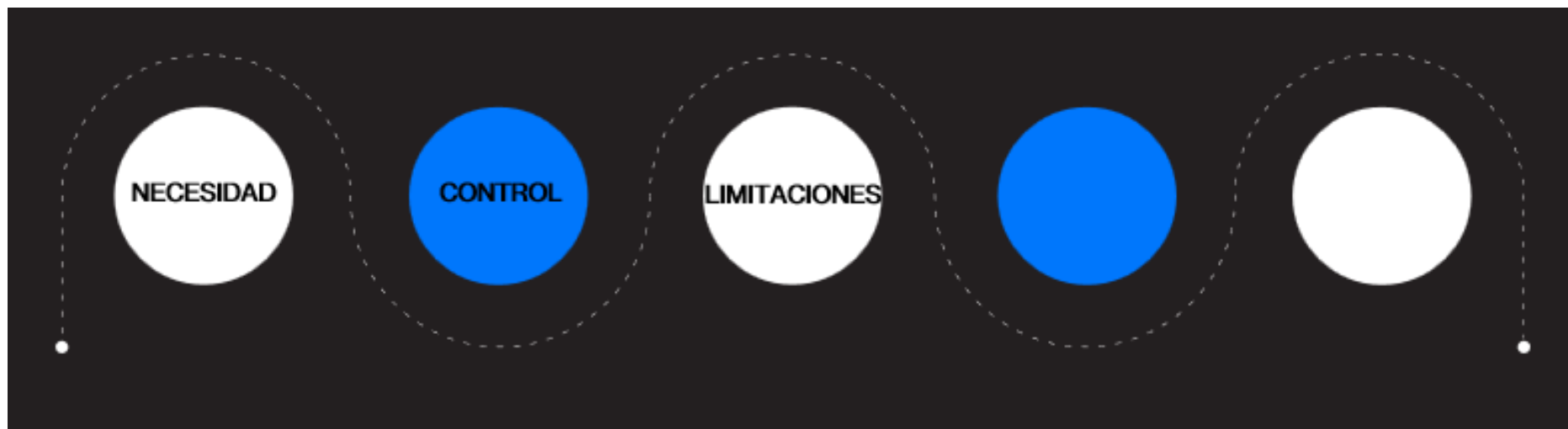
Los océanos:
un patrimonio
para el futuro

Un año inolvidable
que dejó huella en el mundo.

1998

Resumen del arsenal terapéutico disponible en 1998

Clase de medicamento	Fármacos comunes en 1998	Mecanismo principal
Biguanidas	Metformina	Reduce la producción de glucosa en el hígado.
Sulfonilureas	Glibenclamida, Glipizida	Aumenta la secreción pancreática de insulina.
Inhibidores de Alfa-Glucosidasa	Acarbosa	Retrasa la digestión de los carbohidratos en el intestino.
Insulinas Humanas	NPH, Regular, Premezclas	Reemplazo directo de la hormona exógena.







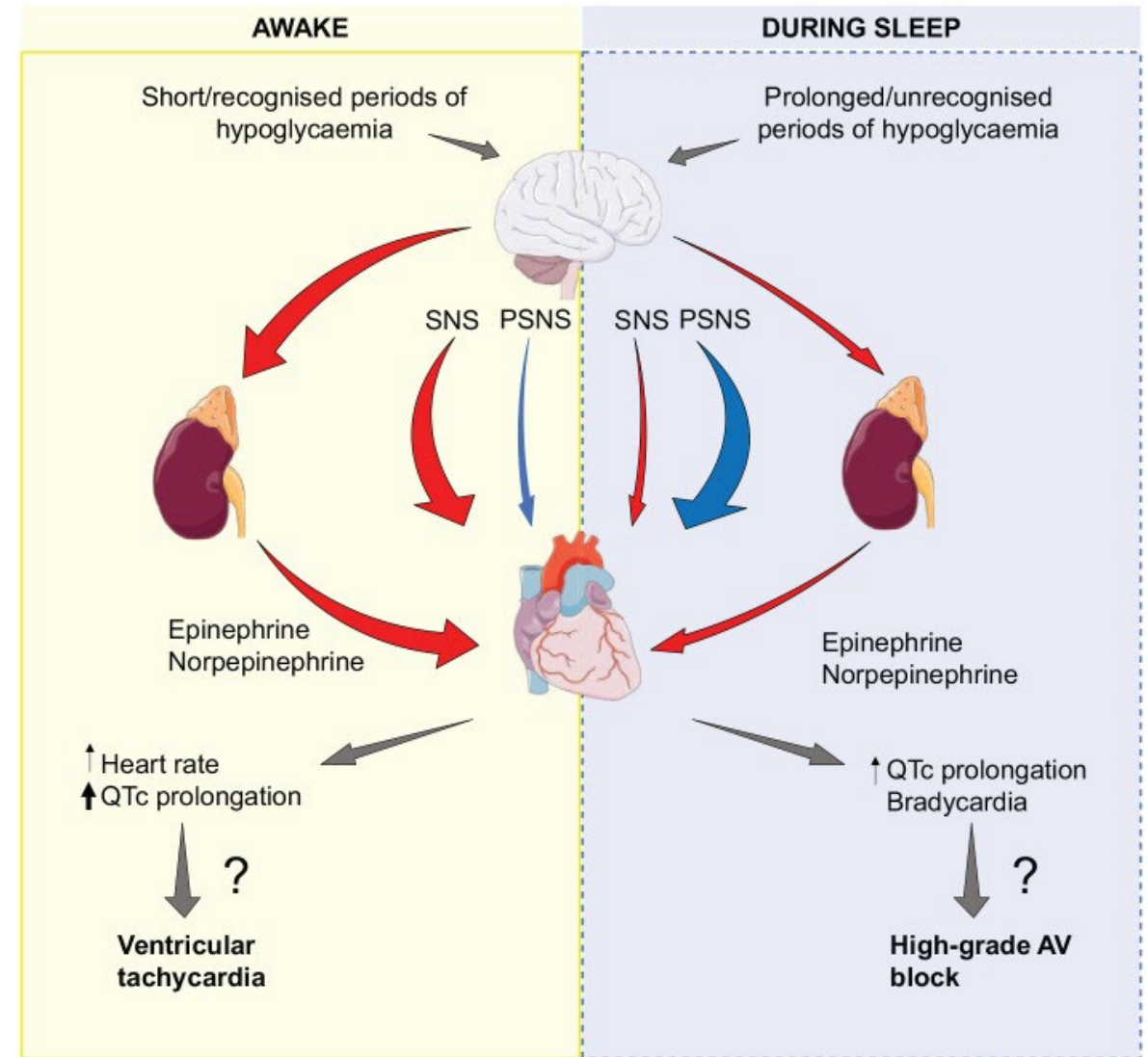
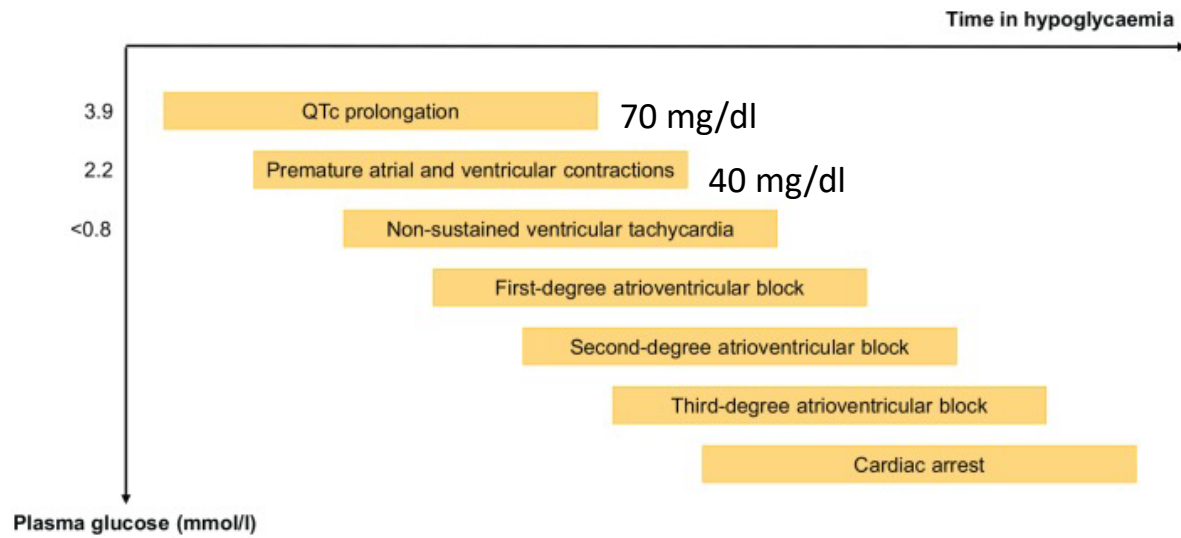
Study (HbA _{1c} intensive vs conventional)	Microvascular complications		CV complications		CV mortality	
	Initial trial	Long-term follow-up	Initial trial	Long-term follow-up	Initial trial	Long-term follow-up
UKPDS 33^{1,2} 7.0% vs 7.9% (53 vs 63 mmol/mol)	↓	↓	↔	↓	↔ †	↓ †
ACCORD^{3,4} 6.4% vs 7.5% (46 vs 59 mmol/mol)	↓	↓	↔	↔	↑	↑
ADVANCE^{5,6} 6.3% vs 7.0% (45 vs 53 mmol/mol)	↓	↔*	↔	↔	↔	↔
VADT^{7,8} 6.9% vs 8.4% (52 vs 68 mmol/mol)	↓	N/R	↔	↓	↔	↔

Initial trial
 Long-term follow-up
 ↓ Reduction in risk
 ↔ No difference in risk
 ↑ Increase in risk

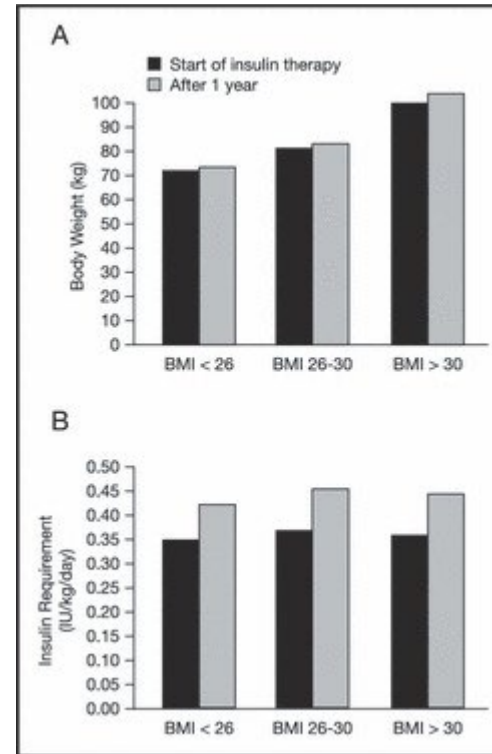
*Significant improvement in end-stage renal disease was observed but no other difference in other microvascular endpoints. †Diabetes related mortality.

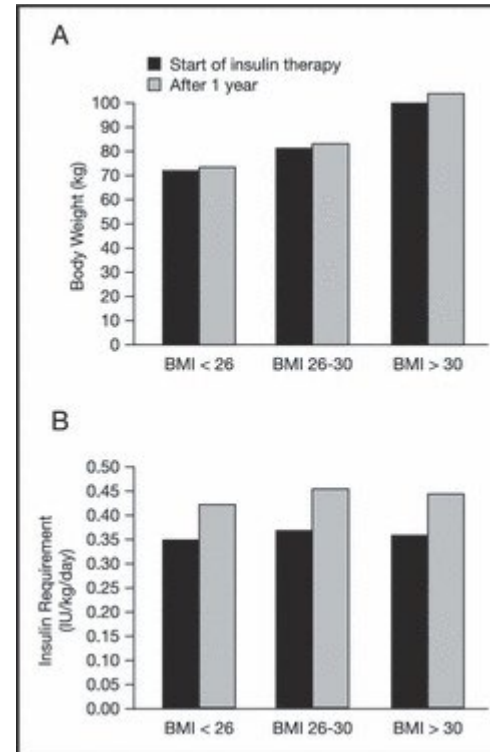
ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation; CV, cardiovascular; N/R, not reported; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study; VADT, Veteran's Affairs Diabetes Trial.

1. UKPDS Group. *Lancet*. 1998;352:837–853; 2. Holman RR et al. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–1589; 3. Gerstein HC et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2545–2559; 4. ACCORD study group. *Diabetes Care*. 2016;39:701–708; 5. Patel A et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572; 6. Zoungas S et al. *N Engl J Med*. 2014;371:1392–1406; 7. Duckworth W et al. *N Engl J Med*. 2009;360:129–139; 8. Hayward RA et al. *N Engl J Med*. 2015;372:2197–2206.









Mejoría del control glucémico

Efecto directo anabólico en tejido adiposo

Prevención a hipoglucemias



Barreras del paciente



Barreras del profesional

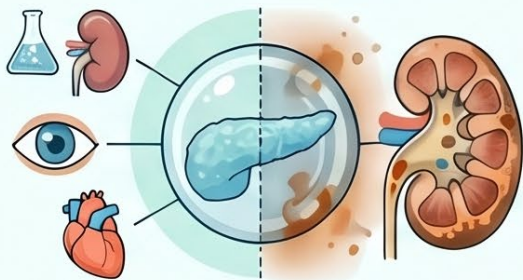


Guía Práctica: Estrategias para el Manejo del Paciente con Diabetes

Proporcionar a los profesionales de salud herramientas de comunicación y educación para superar las barreras comunes en el tratamiento de la diabetes.

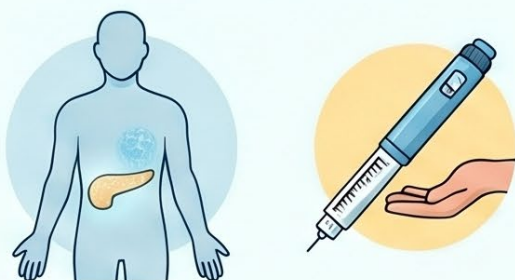
Superando Barreras de Adherencia y Miedo

La analogía del óxido para el daño silencioso



Explique que el azúcar alto daña órganos progresivamente sin presentar síntomas inmediatos, igual que el óxido.

Normalizar la progresión hacia la insulina



Evite el lenguaje de "fracaso" y explique que la insulina ayuda al páncreas, no que el paciente esté "muy mal".

Gestión del miedo a la hipoglucemia



Enseñe a identificar síntomas iniciales y ajuste objetivos individualizados para dar seguridad al paciente.



Educación y Técnica Práctica

Técnica "Teach-back" para asegurar comprensión



Pida al paciente que explique con sus palabras cómo se pondrá la medicación en casa.

Objetivos pequeños frente al "quemado" (Distress)

Enfoque Tradicional (Evitar)



Enfoque Realista (Recomendado)



Priorice cambios alcanzables como "caminar 15 minutos" en lugar de exigir una "dieta perfecta".

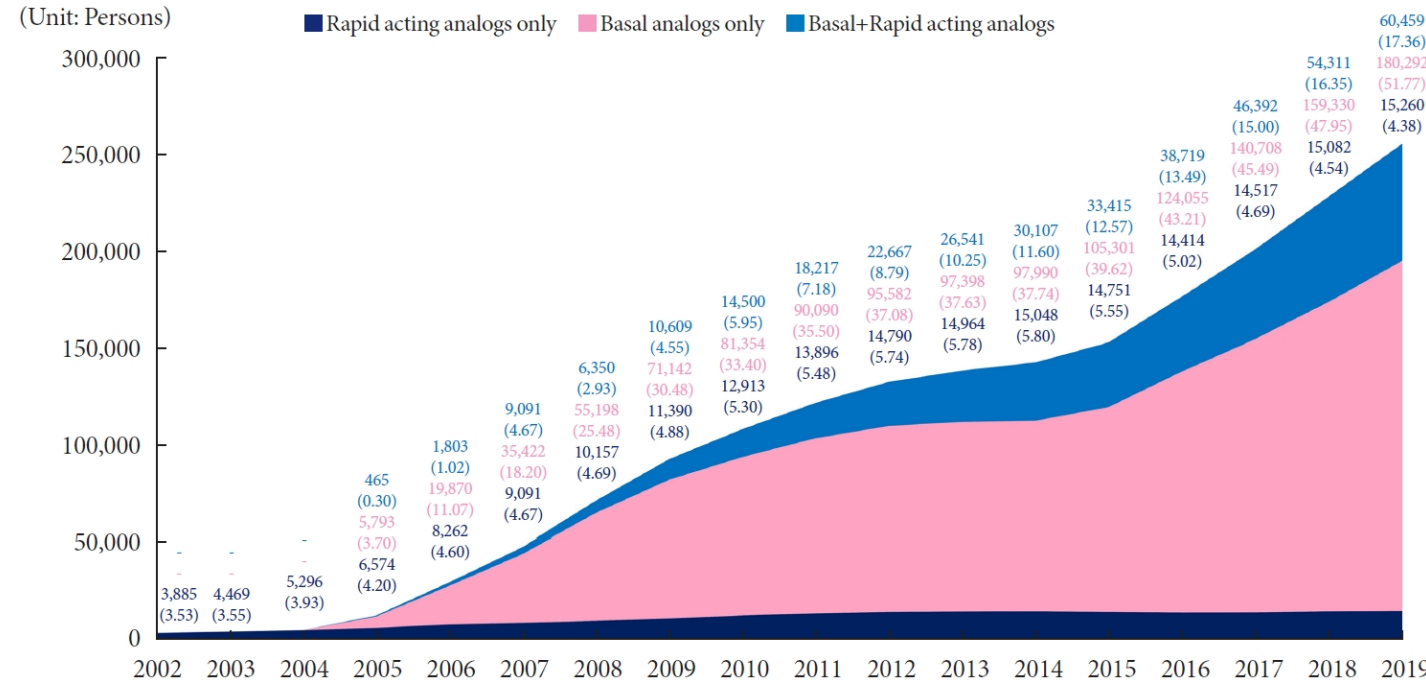
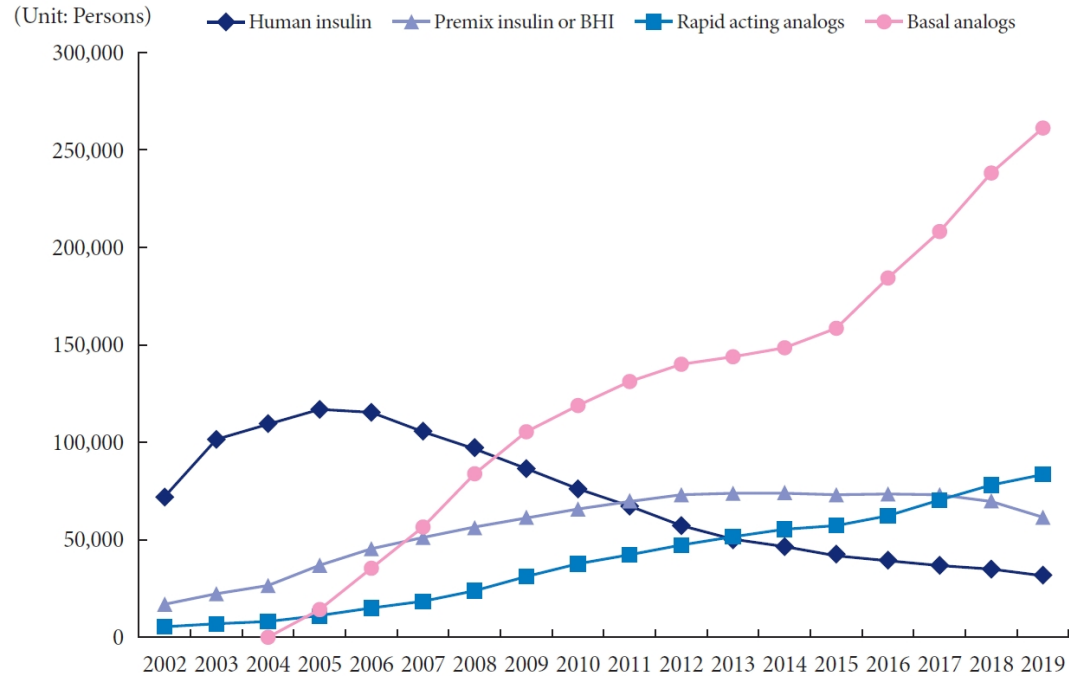
Optimización de la técnica de inyección

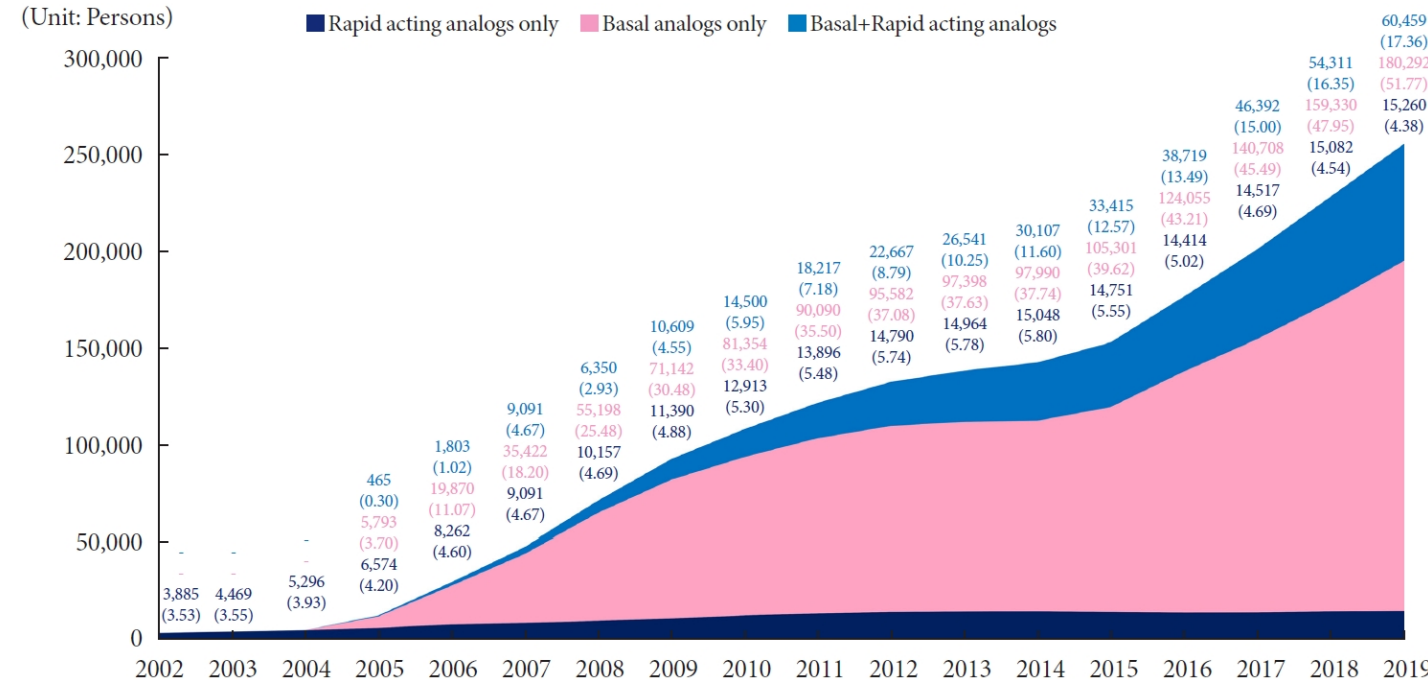
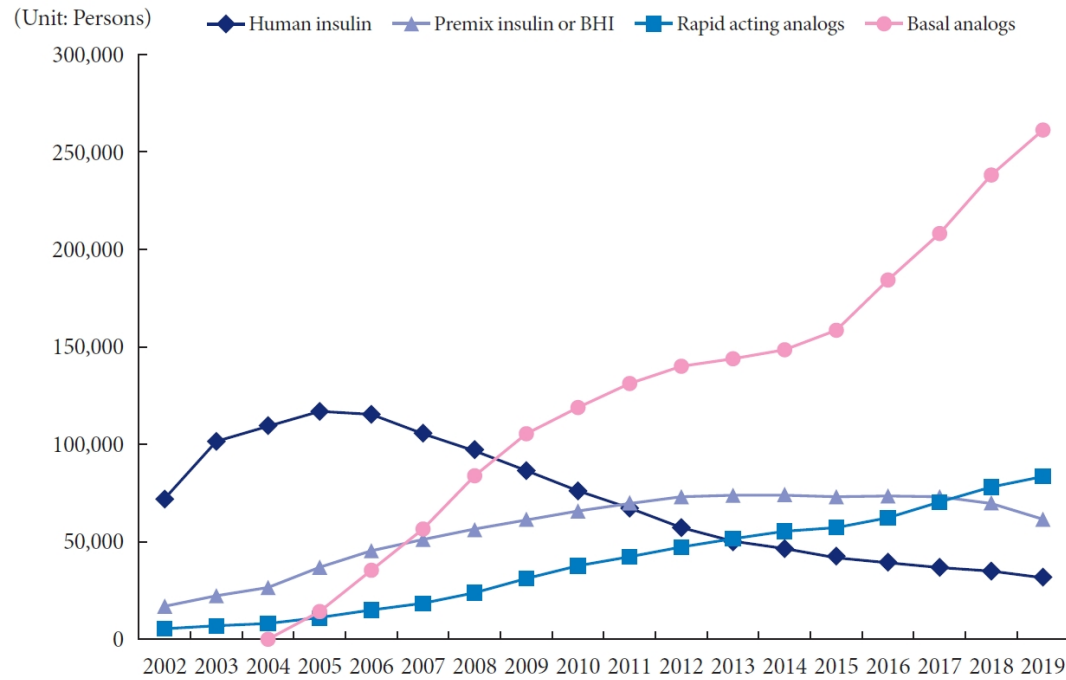


Fomente la rotación por cuadrantes en el abdomen y el cambio de aguja en cada uso.

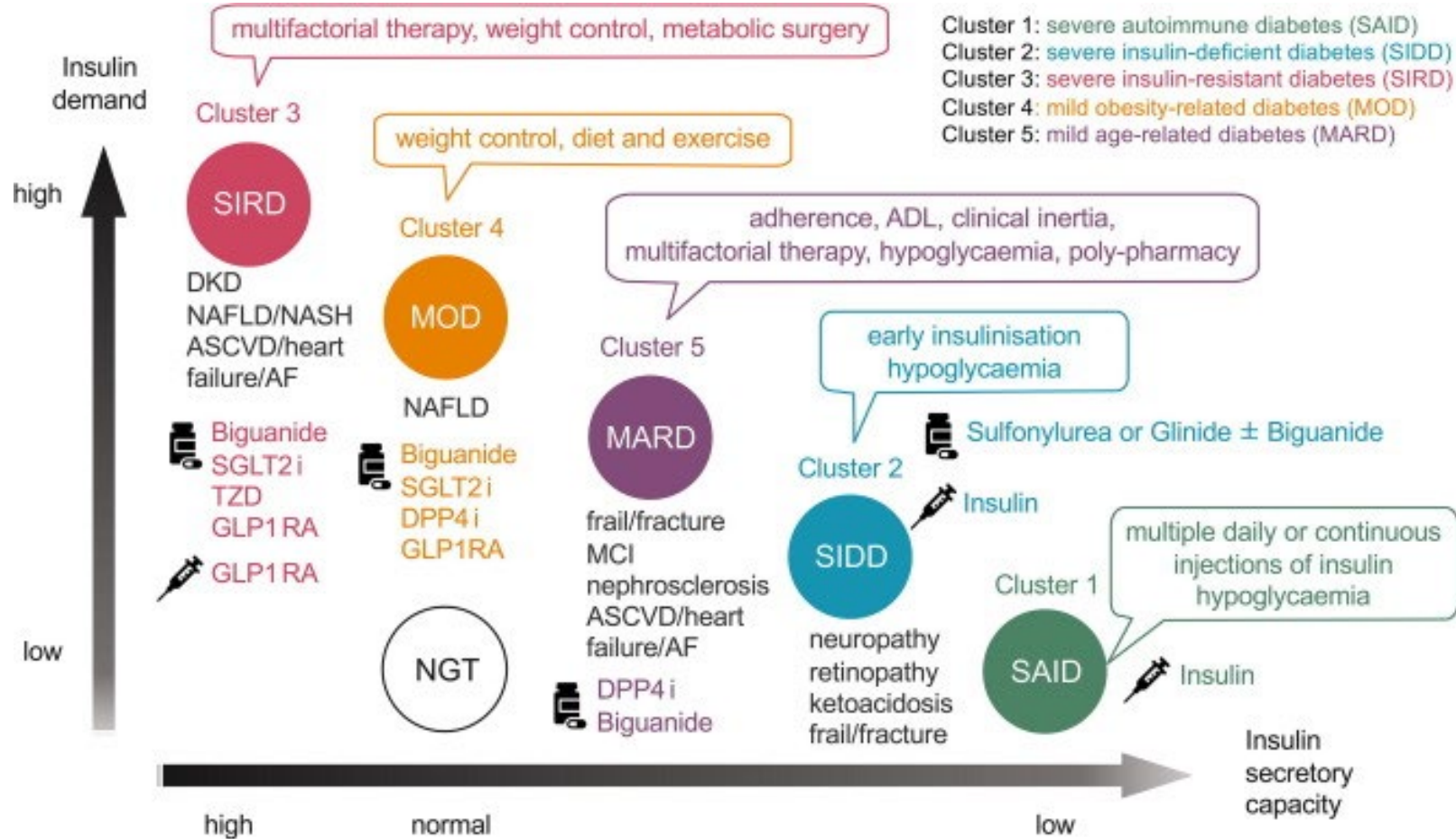


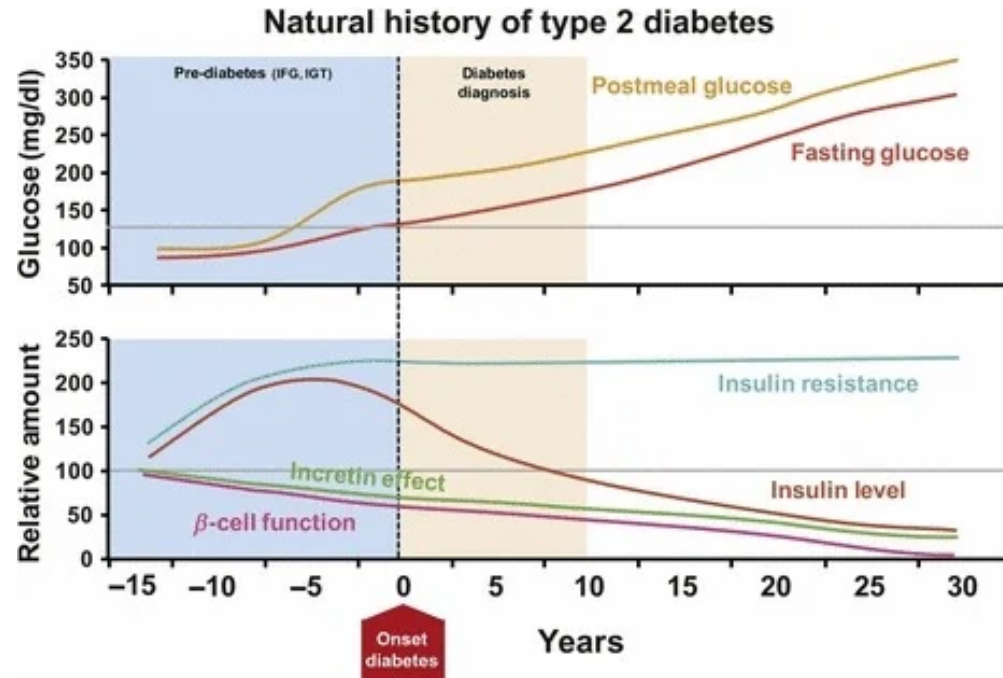
	Inicio	Pico	Duración eficaz
Insulina faster aspart	4 min	60 min	2-3 h
Insulina lispro, aspart, glulisina	5-15 min	45-75 min	2-4 h
Insulina regular	~30 min	2-4 h	5-8 h
Insulina NPH	~2 h	6-10 h	10-16 h
Insulina detemir	~2 h	sin pico	12-20 h
Insulina glargina	~2 h	sin pico	20-24 h
Insulina glargina U300	~2-4 h	sin pico	24-30 h
Insulina degludec U100/U200	~2-4 h	sin pico	Hasta 42 h



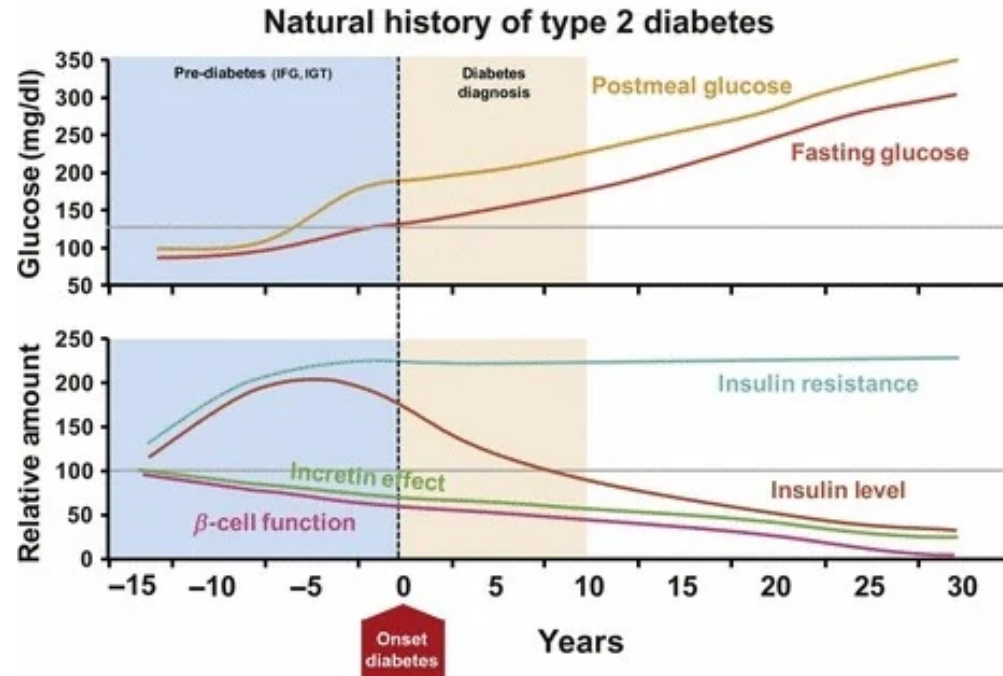


- ✓ Aumento prevalencia
- ✓ Precocidad del uso
- ✓ Incorporación AP
- ✓ Aumento formas insulínopénicas





2012. [International Journal of Clinical Practice](#) 66(12)

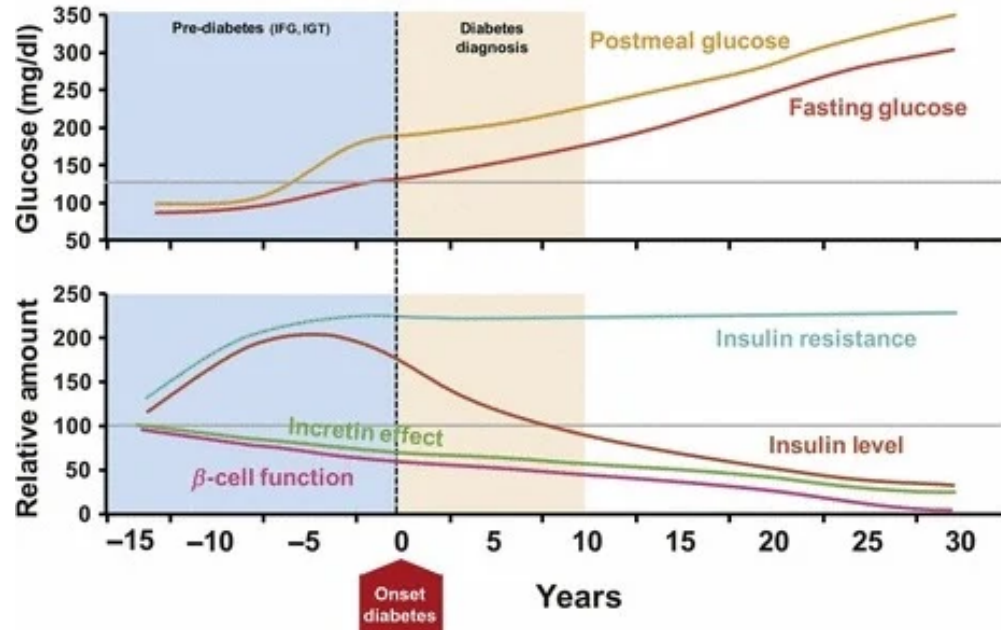


2012. [International Journal of Clinical Practice](#) 66(12)

PANCREATIC CANCER STATISTICS

Pancreatic cancer is the 12th most common cancer worldwide. It is the 11th most common cancer in men and the 11th most common cancer in women.

Natural history of type 2 diabetes

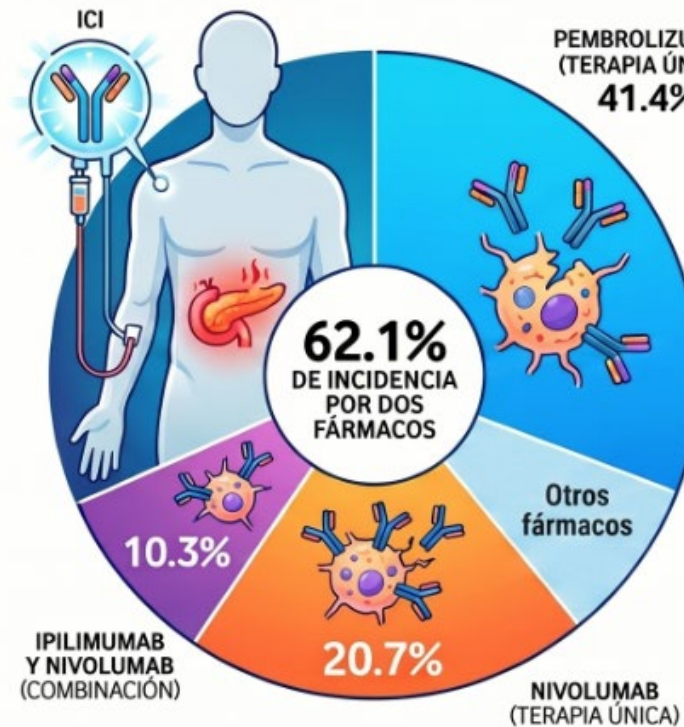


2012. International Journal of Clinical Practice 66(12)

PANCREATIC CANCER STATISTICS

Pancreatic cancer is the 12th most common cancer worldwide. It is the 11th most common cancer in men and the 11th most common cancer in women.

EL RIESGO DE LOS INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL (ICI)



PEMBROLIZUMAB Y NIVOLUMAB LIDERAN LOS CASOS.



DESARROLLO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA (CAD). LA CAD ES UNA COMPLICACIÓN FRECUENTE Y SÚBITA.



Se presenta con náuseas, dolor abdominal y niveles críticos de glucosa.



LATENCIA DEL EFECTO SECUNDARIO. EL RIESGO PERSISTE TRAS SUSPENDER EL TRATAMIENTO.

Algunos casos de diabetes aparecieron meses después de la última dosis de inmunoterapia.



Journal of Endocrinological Investigation (2024) 47:2087–2096
<https://doi.org/10.1007/s40618-024-02306-5>

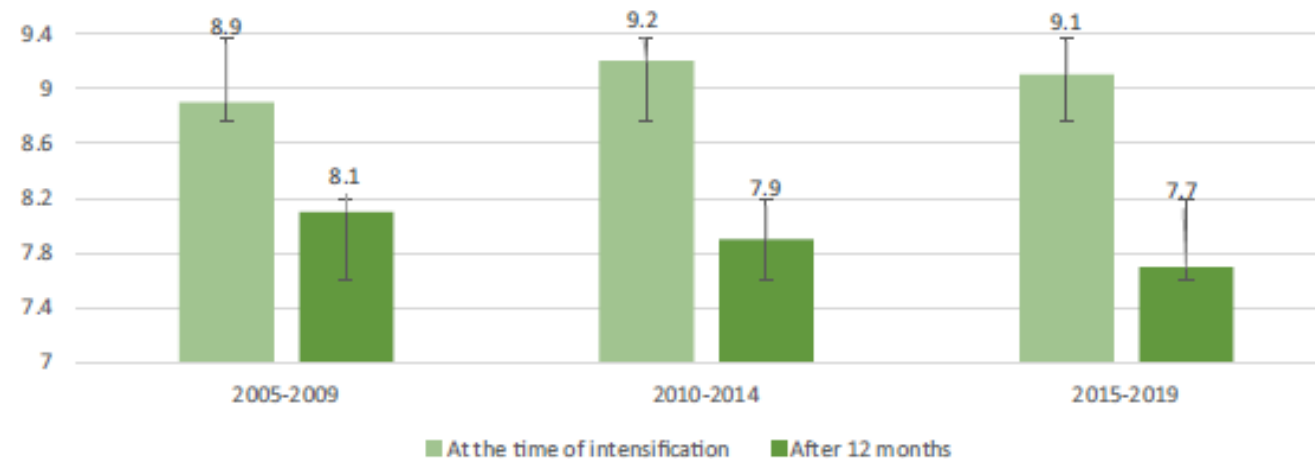
ORIGINAL ARTICLE



Temporal trends in the starting of insulin therapy in type 2 diabetes in Italy: data from the AMD Annals initiative

A. Giandalia¹ · A. Nicolucci² · M. Modugno³ · G. Lucisano² · M. C. Rossi² · V. Manicardi⁴ · A. Rocca⁵ · G. Di Cianni⁶ · P. Di Bartolo⁷ · R. Candido^{5,8} · D. Curinotta¹ · G. T. Russo¹

HbA1c levels in T2D subjects starting short-acting insulin





INFORMACIÓN PARA EL USO
**SISTEMA FLASH
DE MONITORIZACIÓN
DE GLUCOSA**

SESIÓN 1



INFORMACIÓN PARA EL USO
**SISTEMA FLASH
DE MONITORIZACIÓN
DE GLUCOSA**



SESIÓN 1



GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

[Marco Castellana](#), [Angelo Cignarelli](#), [Francesco Brescia](#), [Luigi Laviola](#), [Francesco Giorgino](#) ✉

First published: 30 September 2018 | <https://doi.org/10.1002/dmrr.3082> | [VIEW METRICS](#)

Accessibility issue? [Request accessibility update](#).

GLP-1RA + insulina vs basal-plus / basal-bolus en DM2

Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados

1 Contexto



En pacientes con diabetes tipo 2 que no alcanzan el objetivo de HbA1c con insulina basal, las guías recomiendan intensificar con:

- un agonista del receptor GLP-1 (GLP-1RA) añadido a insulina, o
- un esquema basal-plus / basal-bolus (BP/BB).

2 Métodos



Búsqueda en PubMed, Scopus, CENTRAL y ClinicalTrials.gov (hasta julio de 2018).

1885
artículos
identificados



13
ECA
incluidos



Resultados evaluados: HbA1c, peso corporal, dosis diaria de insulina, hipoglucemias y abandono por falta de eficacia.

3 Resultados principales



HbA1c: reducción similar frente a BP/BB

$\Delta = -0,06\%$

sin diferencias significativas



Peso corporal: mayor pérdida de peso

-3,72 kg



Hipoglucemias: menor incidencia

RR = 0,46

≈ 54% menos riesgo



Dosis diaria de insulina: menor necesidad

-30,3 UI/día



Abandono por falta de eficacia: sin diferencias

=

sin diferencias significativas

4 Conclusión



Añadir un GLP-1RA a la insulina ofrece una eficacia antihiper glucemiante similar a BP/BB, con pérdida de peso, menos hipoglucemias y menor dosis de insulina.



Muchos pacientes con DM2 podrían cambiar de BP/BB a combinaciones GLP-1RA + insulina.







Indicaciones de insulinización

- Síntomas de hipercatabolismo o sospecha de diabetes tipo 1
- No se logran objetivos de control metabólico individualizados tras cambios de estilo de vida + tratamiento optimizado con terapias no insulínicas



Guía de Potencia y Seguridad en el Tratamiento de la Diabetes

Clasificación de opciones farmacológicas para diabetes tipo 2 según su potencia de reducción de HbA1c y riesgo asociado de hipoglucemia.

Tratamientos de Alta Potencia (>1.5% de reducción de HbA1c)

Insulina: Máxima potencia glucémica.

Es el tratamiento más potente disponible, aunque conlleva un alto riesgo de hipoglucemia.



arGLP-1 de acción dual o alta dosis.

Logran reducciones superiores al 1.5-2% con bajo riesgo de hipoglucemia si se usan solos.



Tratamientos de Potencia Intermedia y Baja (<1.5% de reducción de HbA1c)

Metformina: Fármaco de primera elección.

Ofrece una reducción del 1% al 1.5% con un perfil de seguridad muy alto.



Sulfonilureas vs. iSGLT2.

Ambos reducen niveles intermedios, pero las sulfonilureas presentan un riesgo de hipoglucemia mucho mayor.



Sulfonilurea

Riesgo Mayor de Hipoglucemia



iSGLT2



Inhibidores de DPP-4 y TZD.

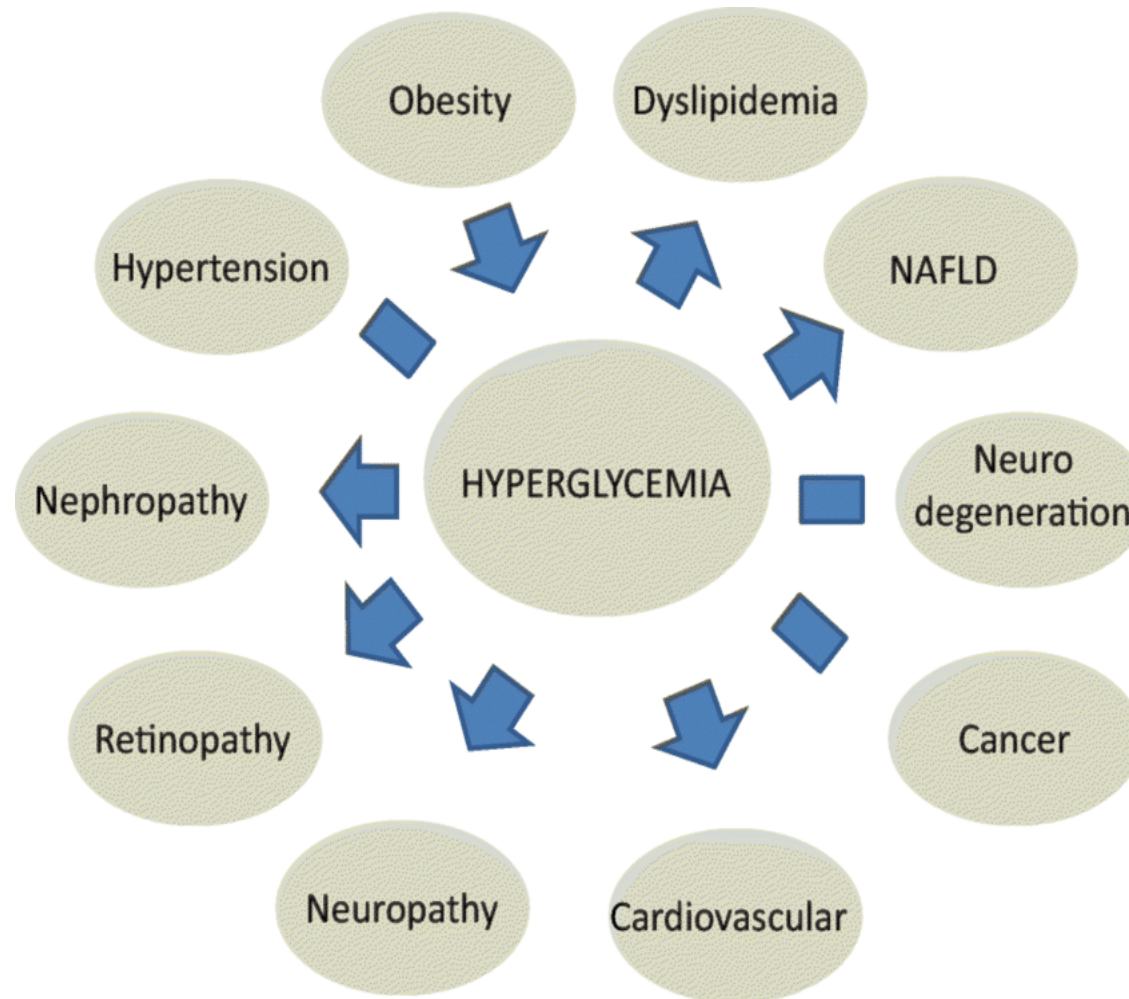
Opciones de baja potencia (menor al 0.8%) ideales para un riesgo de hipoglucemia mínimo.

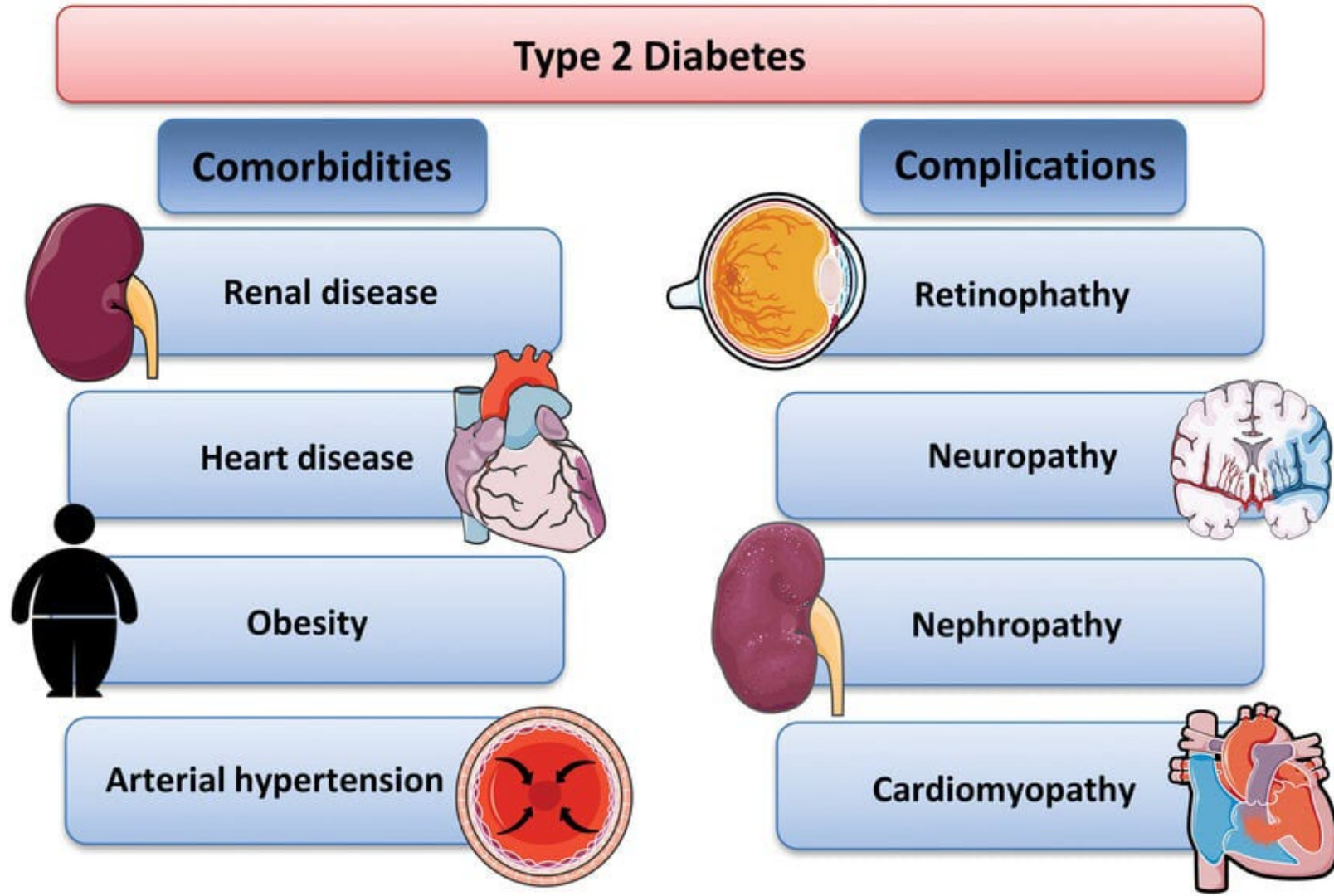


< 0.8%



Riesgo Mínimo







PROFILES OF PHARMACOTHERAPY FOR TYPE 2 DIABETES

		METFORMIN	GLP-1 RA	GIP/GLP-1 RA	SGLT2i	TZD	DPP-4i	SU	GLN	AGI	INSULIN
EFFICACY FOR GLUCOSE LOWERING ^a		++	++/+++	++/++++	+/**	++	+/**	++/+++	+/**	+/**	++++
ASCVD	MACE		Benefit ^b	Benefit ^b	Benefit ^c						
	STROKE		Benefit ^d	Benefit ^d	Benefit ^c	Benefit					
CHF ^e			Potential Benefit ^o	Potential Benefit ^o	Benefit	Contraindicated, NYHA Class III/IV ^f	Saxagliptin Alogliptin ^g				Moderate
CKD			Benefit ^d	Benefit	Benefit						
RENAL IMPAIRMENT		Decrease Dose for eGFR 30 to 45 ^h	Exenatide for eGFR 30 to 45 ^k		↓ Glycemic Efficacy at Lower eGFR		Adjust Dose ⁿ	↑ Hypoglycemia Risk	↑ Hypoglycemia Risk	Contraindicated eGFR <25 or Serum Cr >2 mg/dL	↑ Hypoglycemia Risk
		Contraindicated for eGFR <30 ^h	Exenatide Contraindicated for eGFR <30		Check Drug-Specific eGFR Thresholds ^m						
HYPOGLYCEMIA RISK								Moderate to High ^o	Low to Moderate		Moderate to High
WEIGHT		Slight Loss	Loss	Loss	Mild Loss	Gain ^f		Gain			Gain
MASLD ^p	HEPATIC STEATOSIS		Benefit ^q	Potential Benefit	Potential Benefit	Potential Benefit					Potential Benefit
	MASH		Benefit ^q	Potential Benefit		Potential Benefit					
	FIBROSIS PROGRESSION		Benefit ^q	Potential Benefit		Potential Benefit					
	FIBROSIS REGRESSION		Benefit ^q	Potential Benefit	Potential Benefit	Potential Benefit					
GI ADVERSE SYMPTOMS		Mild to Moderate	Moderate ^r	Moderate ^r						Moderate	
OTHER CONSIDERATIONS			MTC/MEN2	OSA MTC/MEN2	GU Infections Euglycemic DKA ^s ↑ Fracture Risk ^t	↑ Fracture Risk ^t Bladder Cancer	Rare Arthralgias/ Myalgias				
ACCESS/COST		\$	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$	\$	\$-\$	\$	\$-\$	\$-\$	\$-\$

■ Benefits
 ■ Use with caution
 ■ Contraindicated
 ■ Neutral, not studied, or insufficient evidence

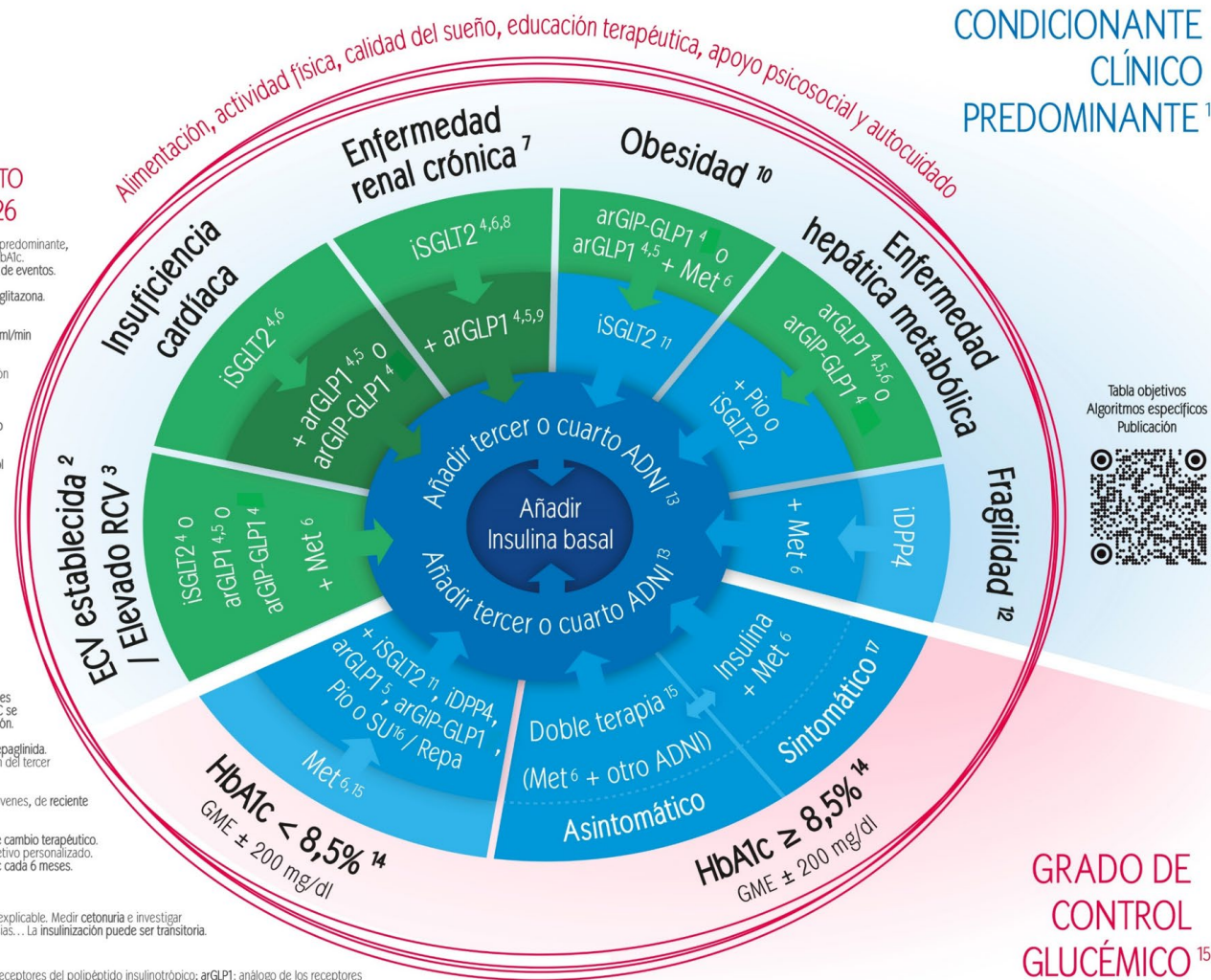


ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2026

- La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante, prevalece sobre la elección respecto a los valores de HbA1c. En color VERDE opciones con evidencias en reducción de eventos.
- Si antecedentes de ictus, preferiblemente arGLP1 o pioglitazona.
- Se considera elevado RCV si ≥ 3 FRCV. Obesidad, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, albuminuria, FG < 60 ml/min o antecedentes familiares de ECV precoz.
- iSGLT2, arGLP1 o arGIP-GLP1 con evidencias en reducción de eventos.
- Actualmente en España, los arGLP1 solamente están financiados en tratamiento combinado si IMC ≥ 30 kg/m².
- METFORMINA:** Añadir o mantener para optimizar control glucémico. Titular la dosis de metformina para mejorar la tolerancia digestiva. Reducir dosis metformina a la mitad si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min.
- Si FG < 15 ml/min preferible iDPP4 (ajustar dosis), repaglinida, pioglitazona o insulina.
- Cana, dapa o empagliflozina si FG ≥ 20 ml/min.
- Semaglutida y dulaglutida se pueden prescribir si FG ≥ 15 ml/min.
- Si IMC > 35 kg/m² considerar cirugía bariátrica.
- Canagliflozina 300 es el iSGLT2 con mayor potencia en reducción de HbA1c y de peso.
- Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos. En pacientes con ECV, IC o ERC se deben utilizar iSGLT2 o arGLP1, si no hay contraindicación.
- No asociar iDPP4 con arGLP1 o arGIP-GLP1; ni SU con repaglinida. Considerar el perfil del paciente a la hora de la elección del tercer y cuarto fármaco.
- Considerar un objetivo de HbA1c $< 6,5\%$ en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico.
- Reevaluar HbA1c a los 3 meses tras inicio o después de cambio terapéutico. Intensificar tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA1c cada 6 meses.
- Gliclazida o glimepirida son las de elección.
- Clinica grave: poliuria, polidipsia y pérdida de peso no explicable. Medir cetonuria e investigar desencadenantes: Corticoterapia, infecciones, neoplasias... La insulinización puede ser transitoria.

ABREVIATURAS:

ADNI: antidiabético no insulínico; arGIP: análogo de los receptores del polipeptido insulinotrópico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; DM2: diabetes tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; RCV: riesgo cardiovascular; Repa: repaglinida; SU: Sulfonilureas.





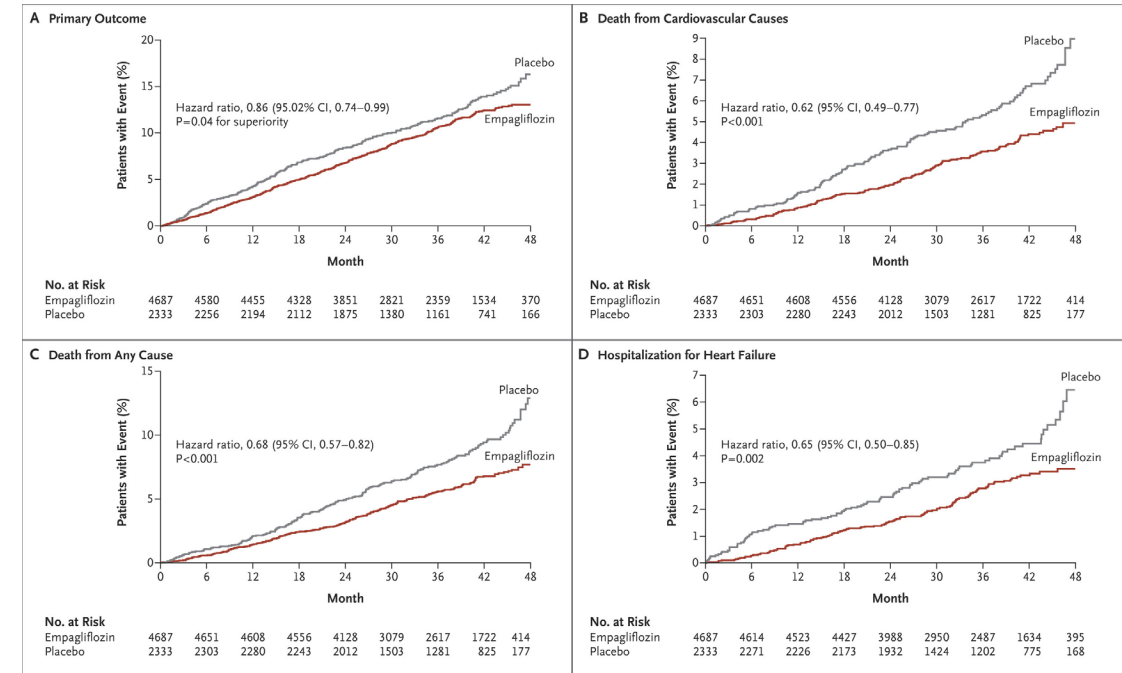


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

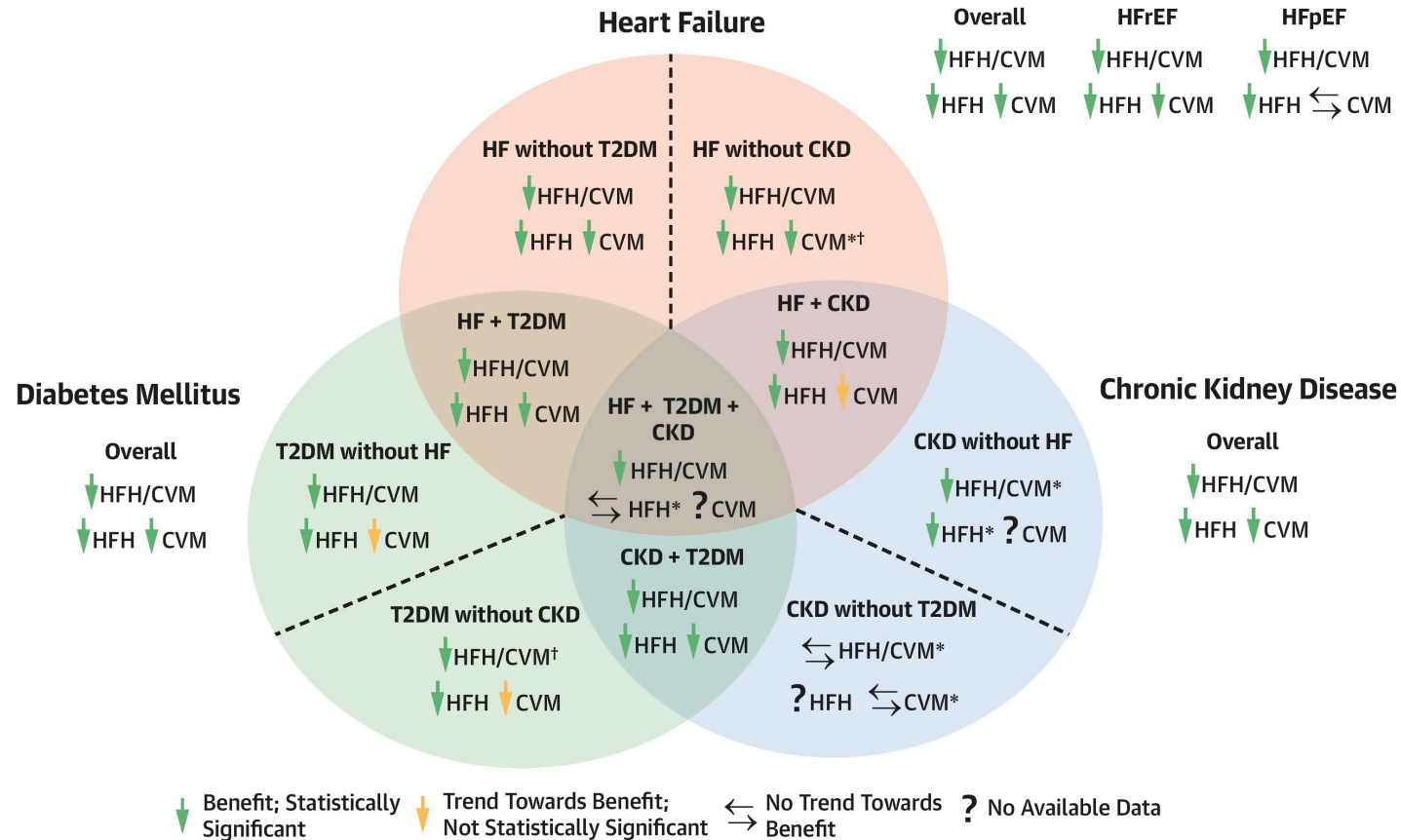
Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators



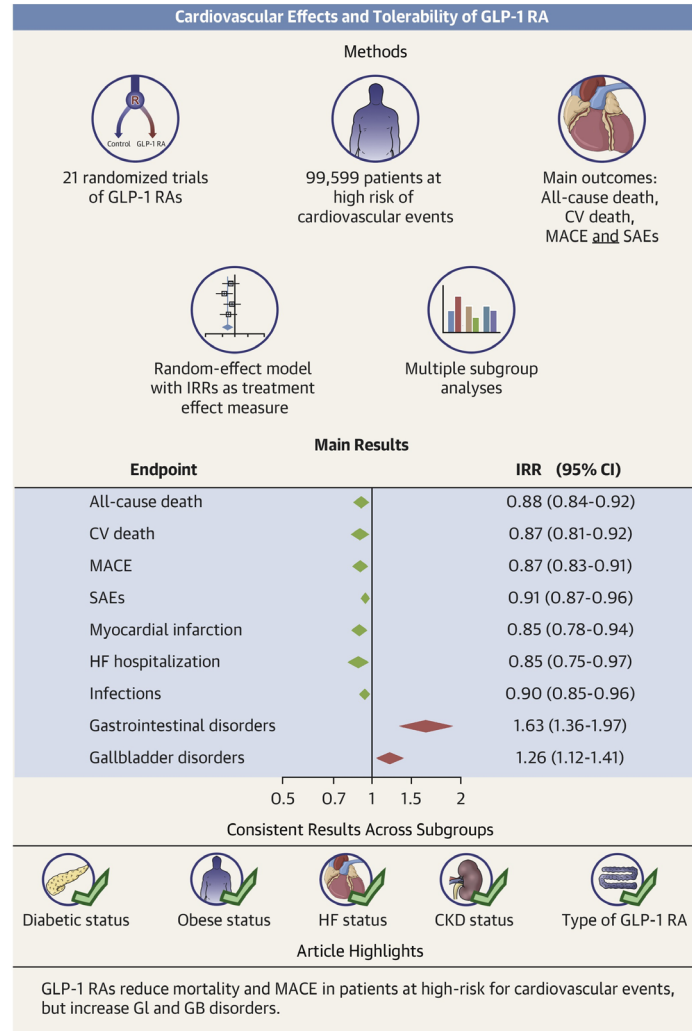


CENTRAL ILLUSTRATION: Effect of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes Across Different Patient Populations



Usman MS, et al. J Am Coll Cardiol. 2023;81(25):2377-2387.

CENTRAL ILLUSTRATION: Methods, Subgroup Analyses, and Main Results



Galli M, et al. *JACC.* 2025;86(20):1805-1819.

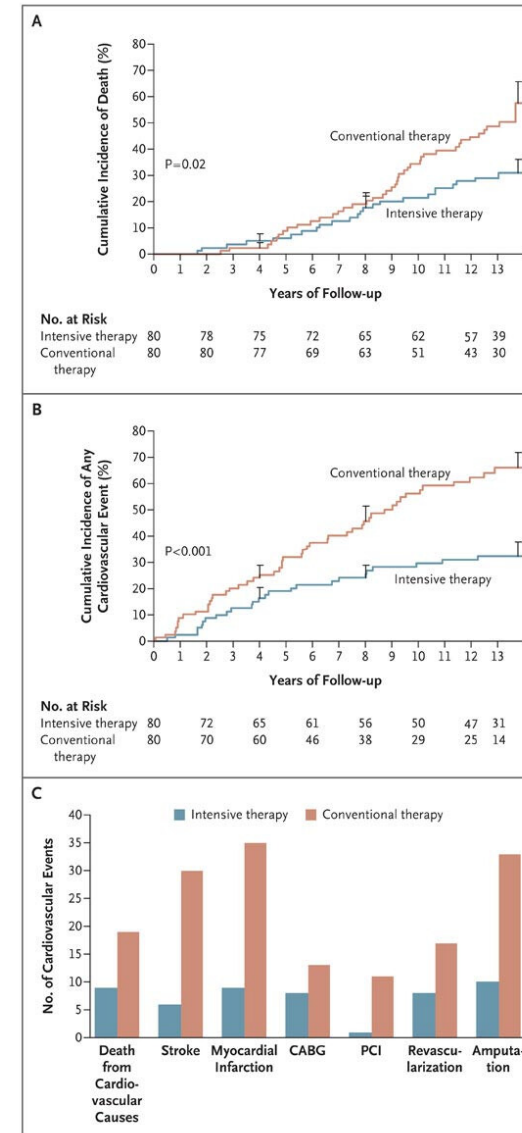


Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes

Authors: Peter Gæde, M.D., D.M.Sc., Henrik Lund-Andersen, M.D., D.M.Sc., Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.Sc., and Oluf Pedersen, M.D., D.M.Sc. [Author Info & Affiliations](#)

Published February 7, 2008 | N Engl J Med 2008;358:580-591 | DOI: 10.1056/NEJMoa0706245 | [VOL. 358 NO. 6](#)

[Copyright © 2008](#)





20 años de cambio terapéutico

Evolución del tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2



El cambio no ha sido solo farmacológico: también ha cambiado el objetivo terapéutico, incorporando peso, riesgo cardiovascular y protección renal.



Volumen vs gasto

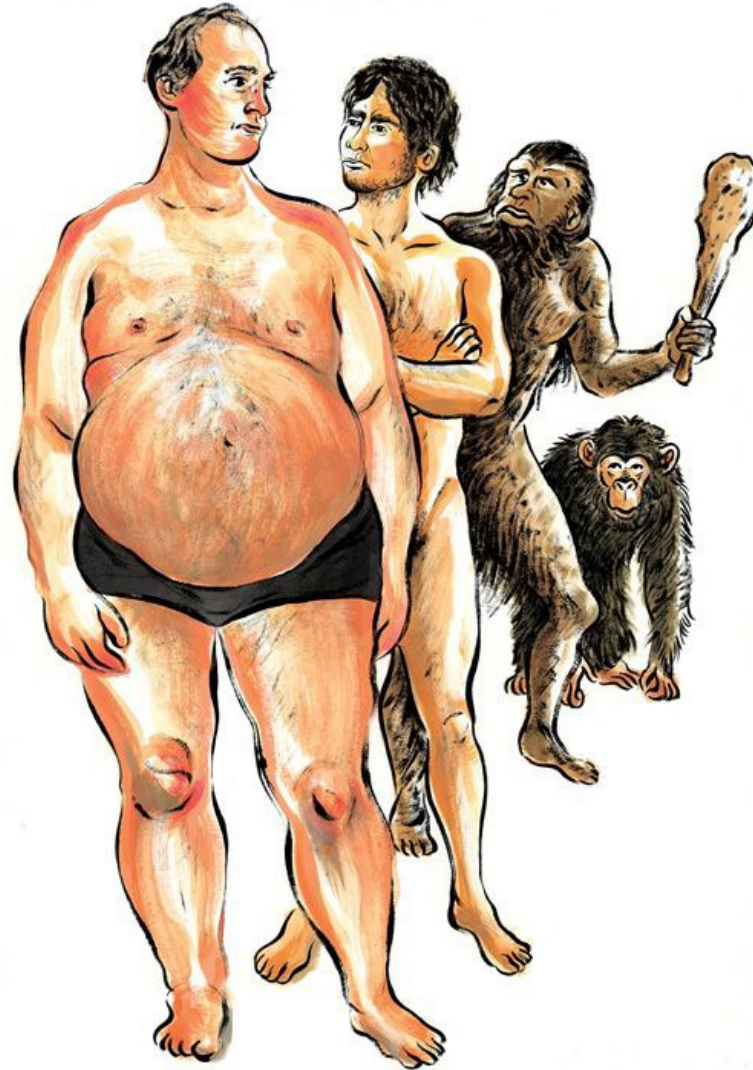
Insulina frente a otros antidiabéticos en la evolución terapéutica

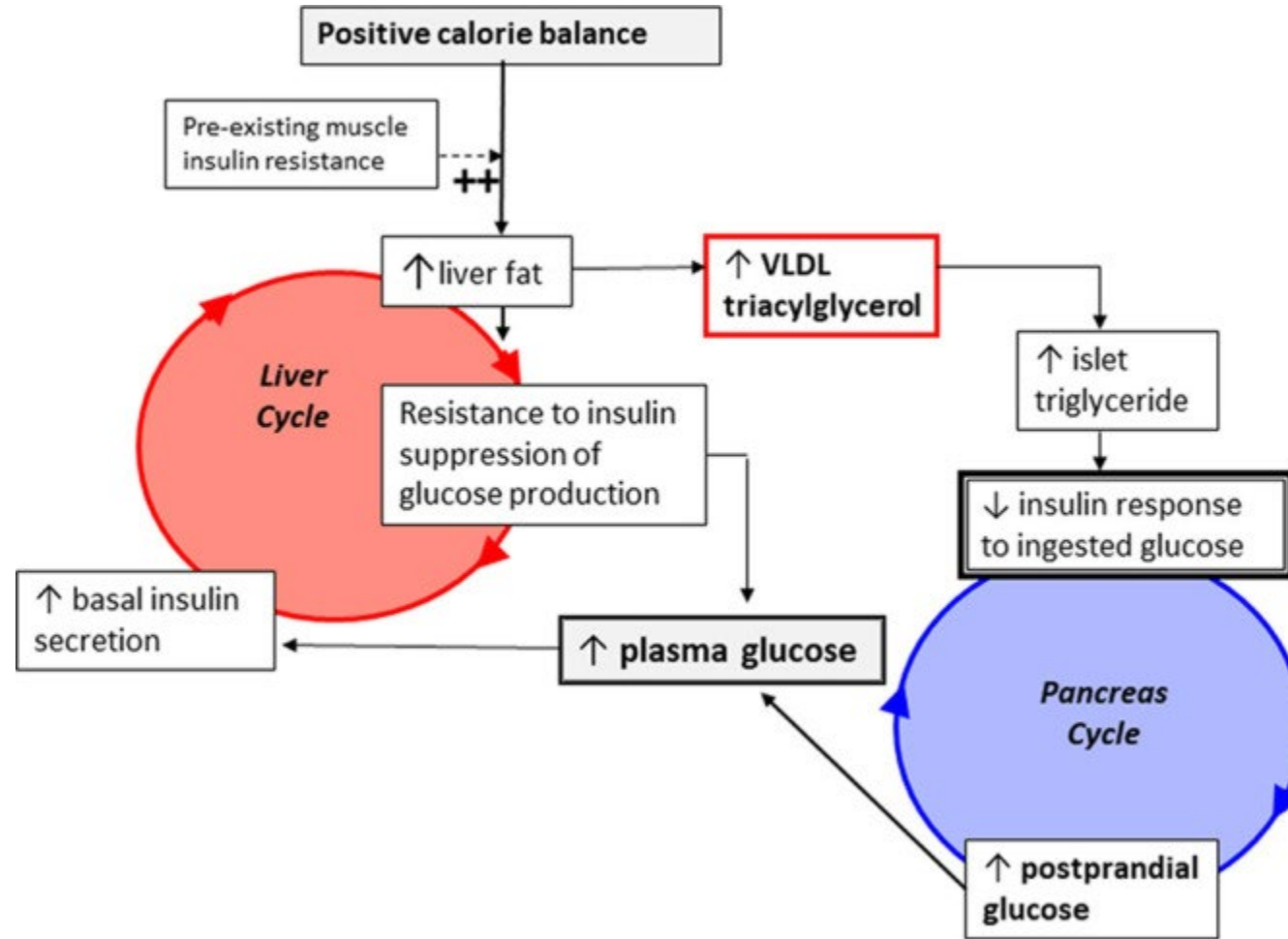
Concepto	Insulina	Otros antidiabéticos
 Volumen histórico	 Crece de forma sostenida	 Crece de forma sostenida
 Peso relativo	 Aproximadamente 1 parte	 Aproximadamente 3 partes
 Coste diario antiguo	 Más alto	 Más bajo en ADO clásicos
 Motor de gasto reciente	 Análogos y nuevas formulaciones	 GLP-1, SGLT2 y combinaciones
 Mensaje gestor	 Sigue siendo imprescindible	 Mayor presión presupuestaria reciente



La insulina mantiene un papel esencial, pero el impulso presupuestario reciente se desplaza hacia terapias no insulínicas innovadoras.

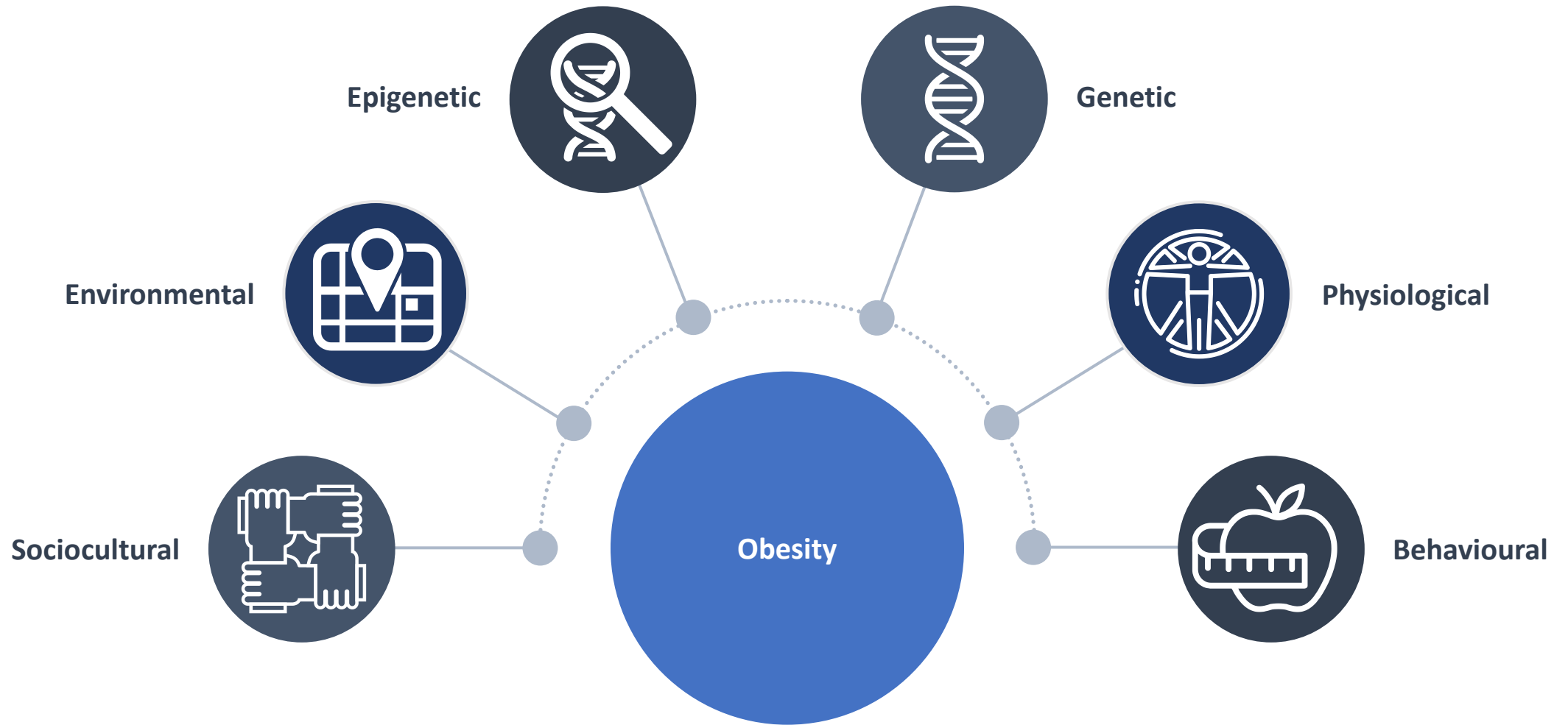


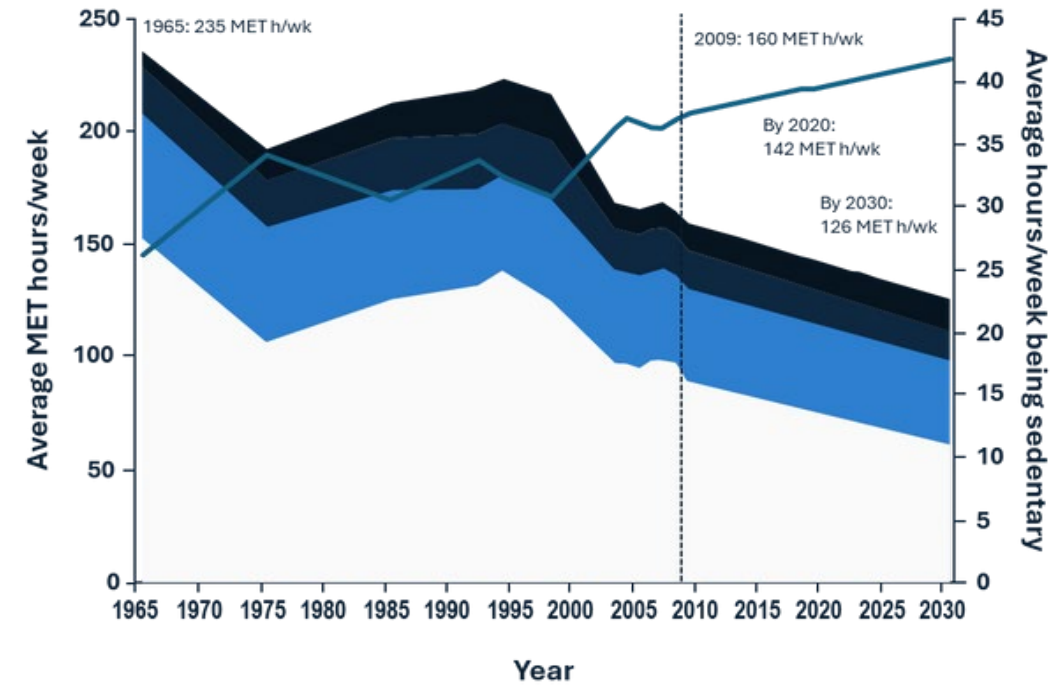
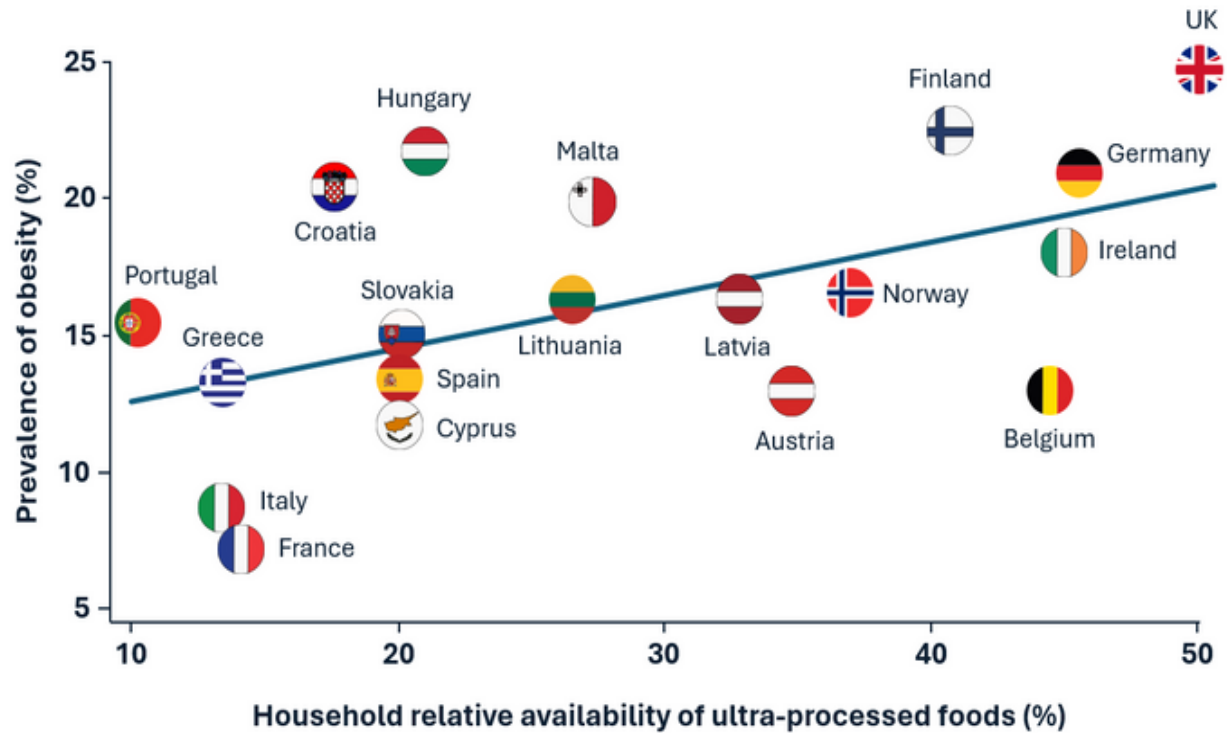


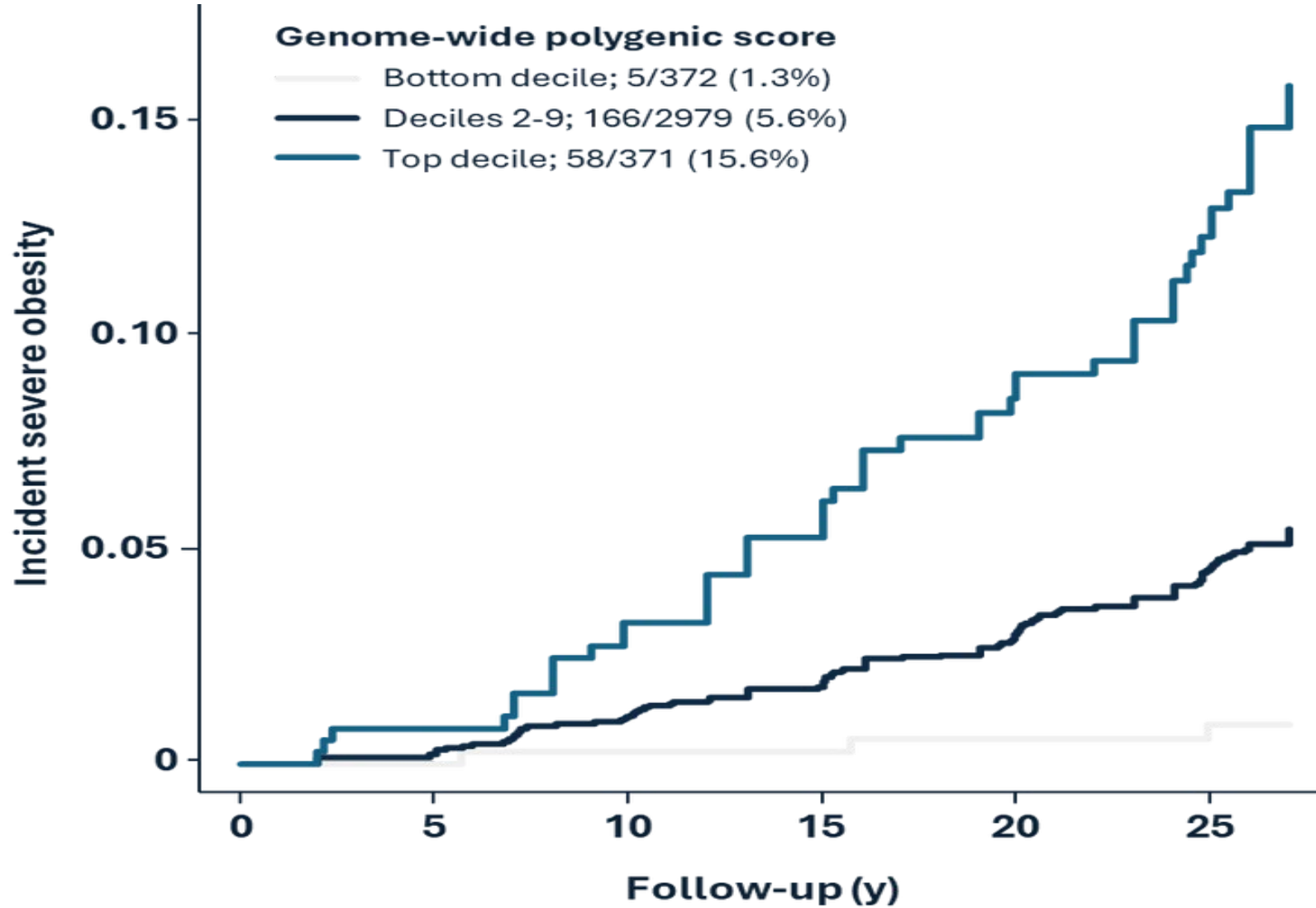


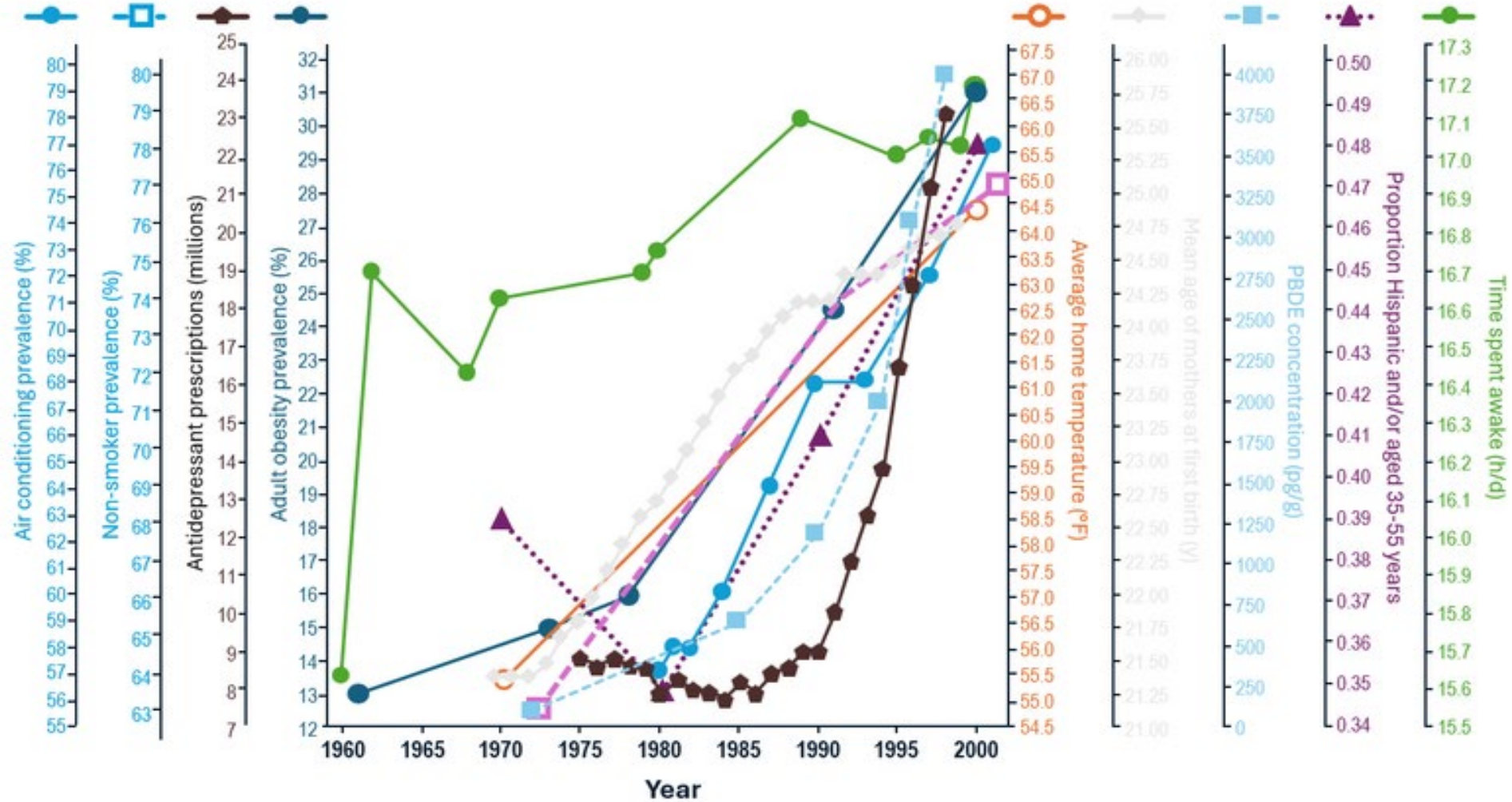


Origen multifactorial de la obesidad

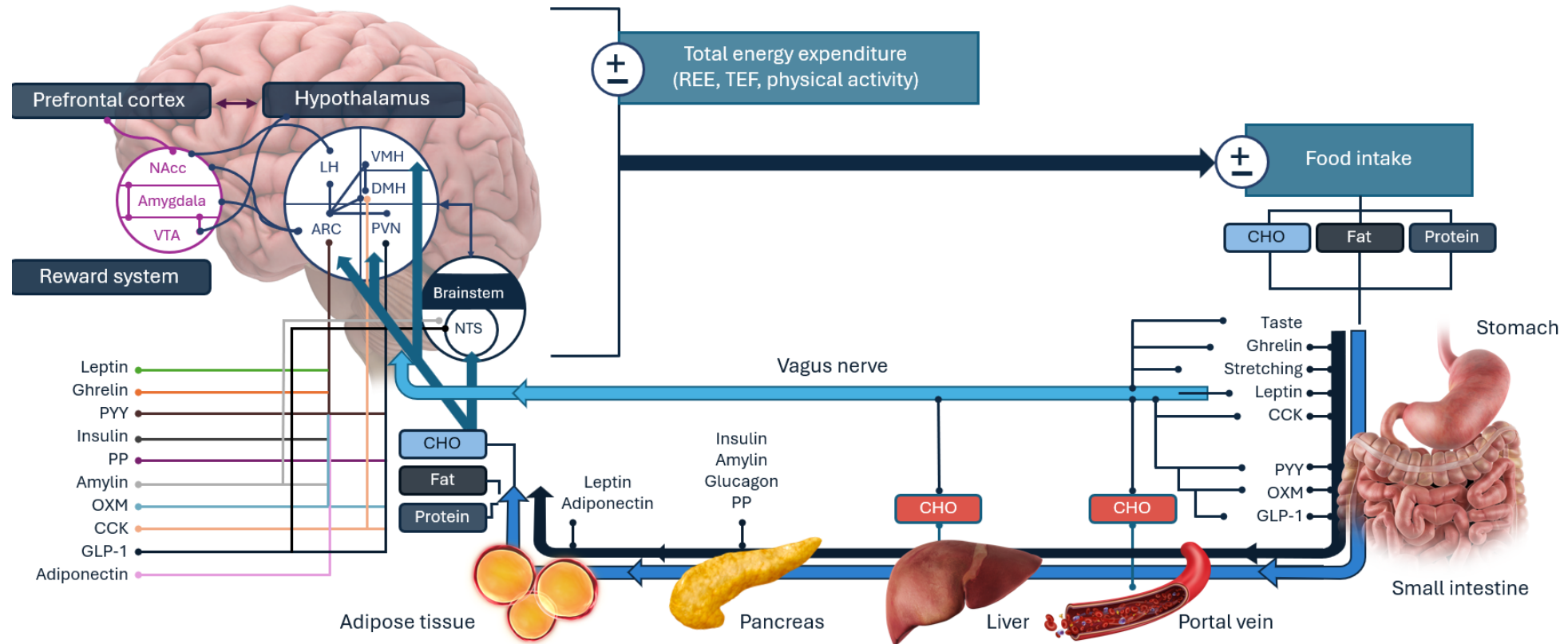








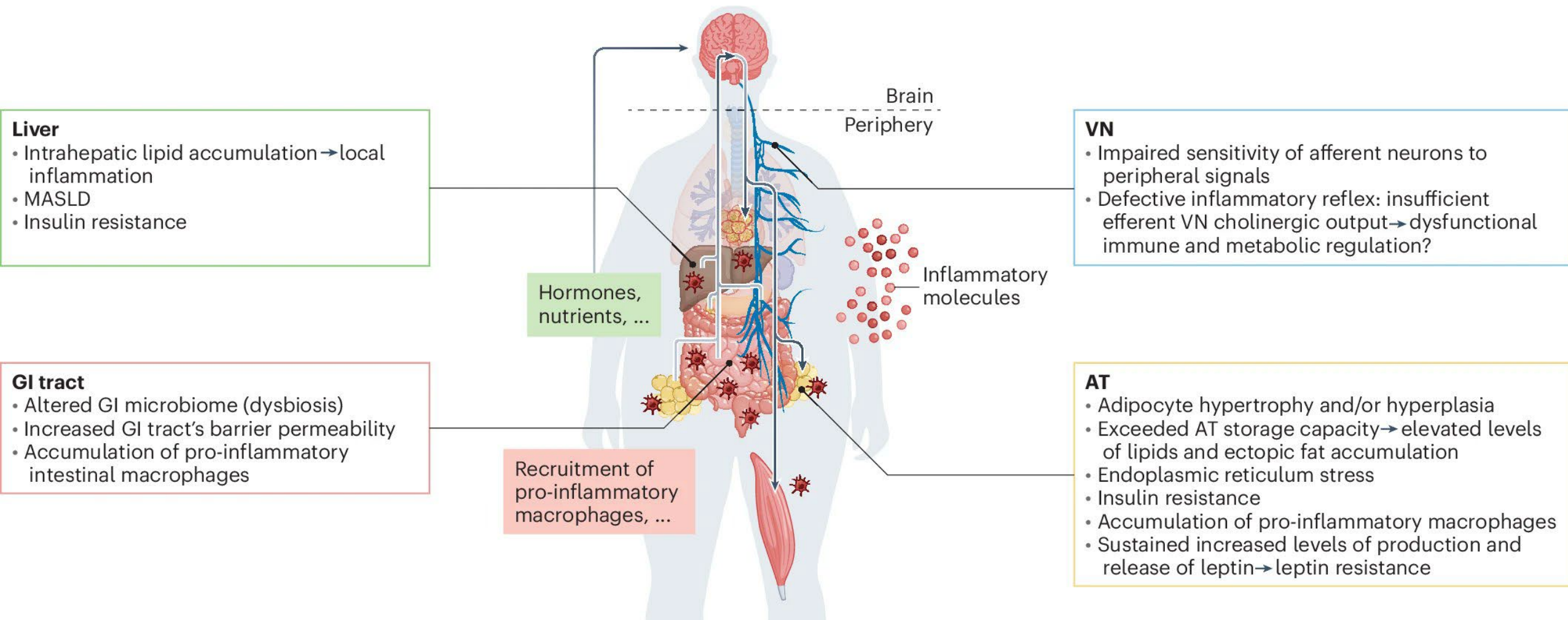
Neuroendocrine Regulation of Energy Homeostasis





The Set Point Theory Explained







European Association for the Study of Obesity (EASO)
Multifactorial, chronic relapsing, non-communicable disease characterized by an abnormal and/or excessive accumulation of body fat.

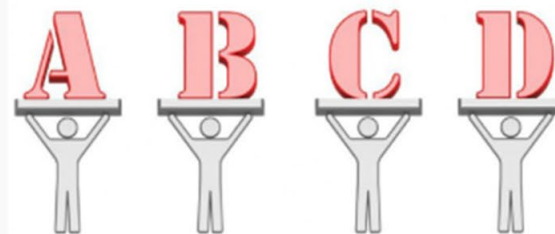
The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications

[Gema Frühbeck](#)^{a,b,*}, [Luca Busetto](#)^{a,c}, [Dror Dicker](#)^{a,d}, [Volkan Yumuk](#)^{a,e}, [Gijs H Goossens](#)^{a,f}, [Johannes Hebebrand](#)^{a,g}, [Jason GC Halford](#)^{a,h}, [Nathalie J Farpour-Lambert](#)^{a,i}, [Ellen E Blaak](#)^{a,f}, [Euan Woodward](#)^{a,j}, [Hermann Toplak](#)^{a,k}

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#)

PMCID: PMC6547280 PMID: [30844811](#)

Why Adiposity-based Chronic Disease (ABCD)?





ARTICLE · [Volume 27, Issue 9, 110625](#), September 20, 2024 · [Open Access](#)

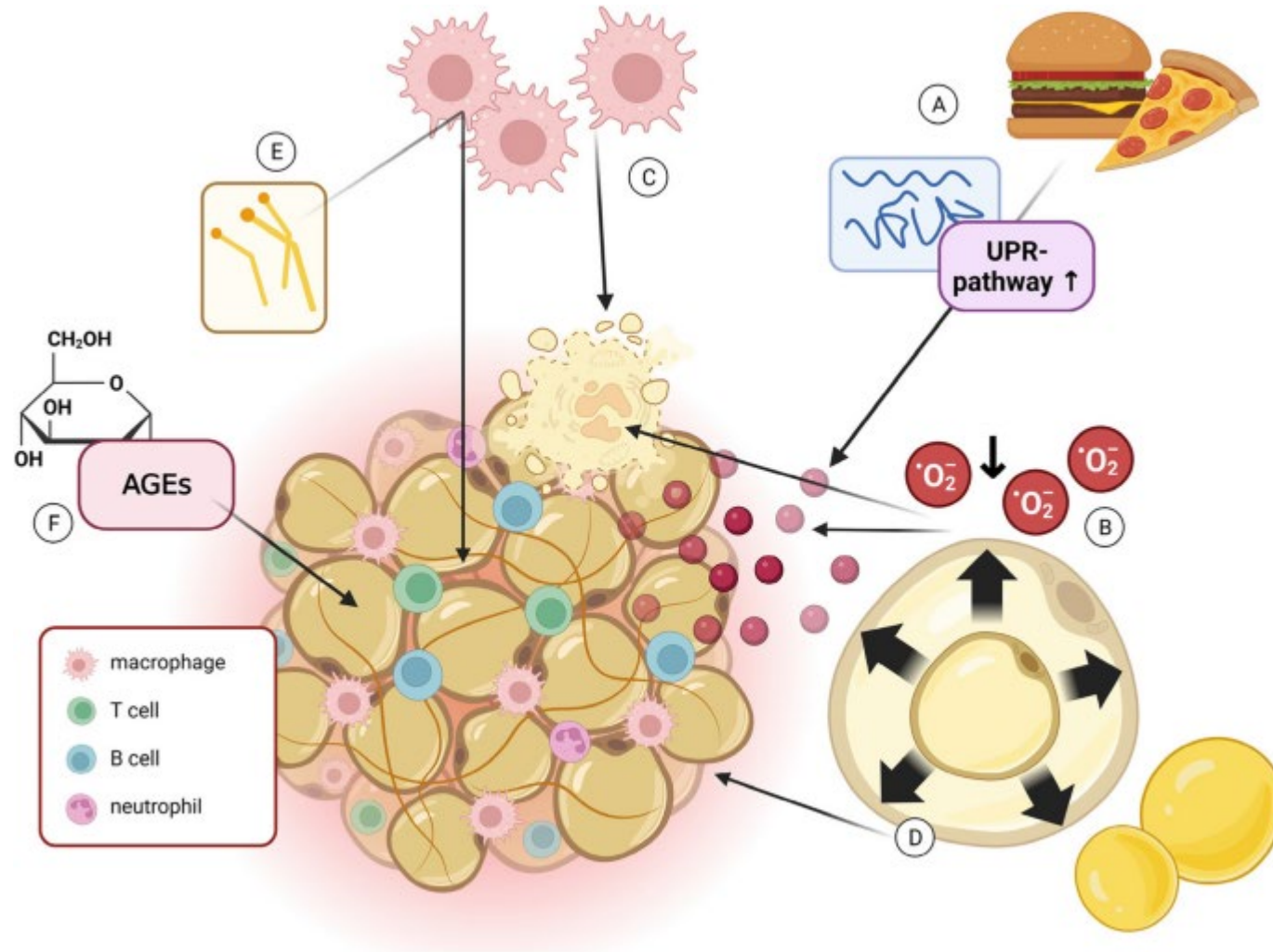
Endocrine gland size is proportional to its target tissue size

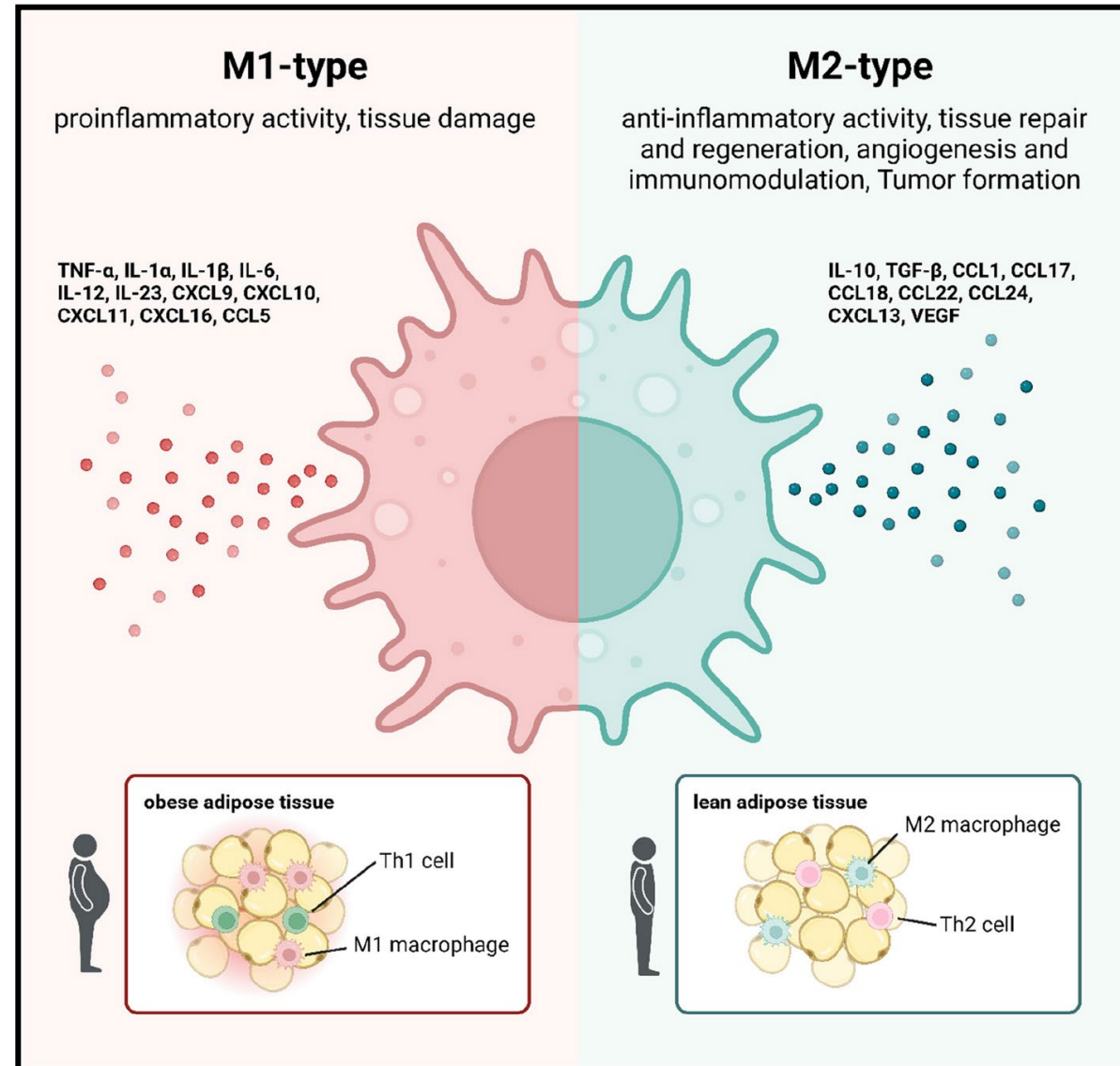
[Moriya Raz](#) · [Tomer Milo](#) · [David S. Glass](#) · [Avi Mayo](#) · [Uri Alon](#) ²



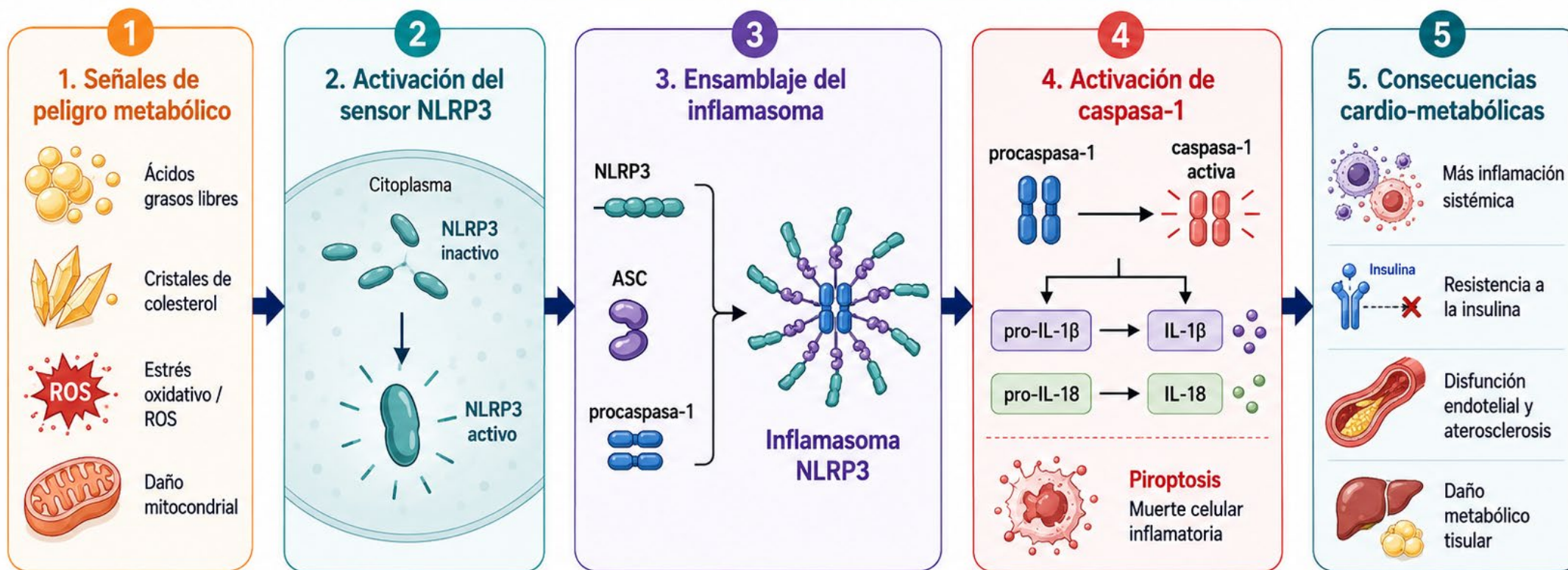


Mechanisms underlying chronic adipose-tissue inflammation in obesity



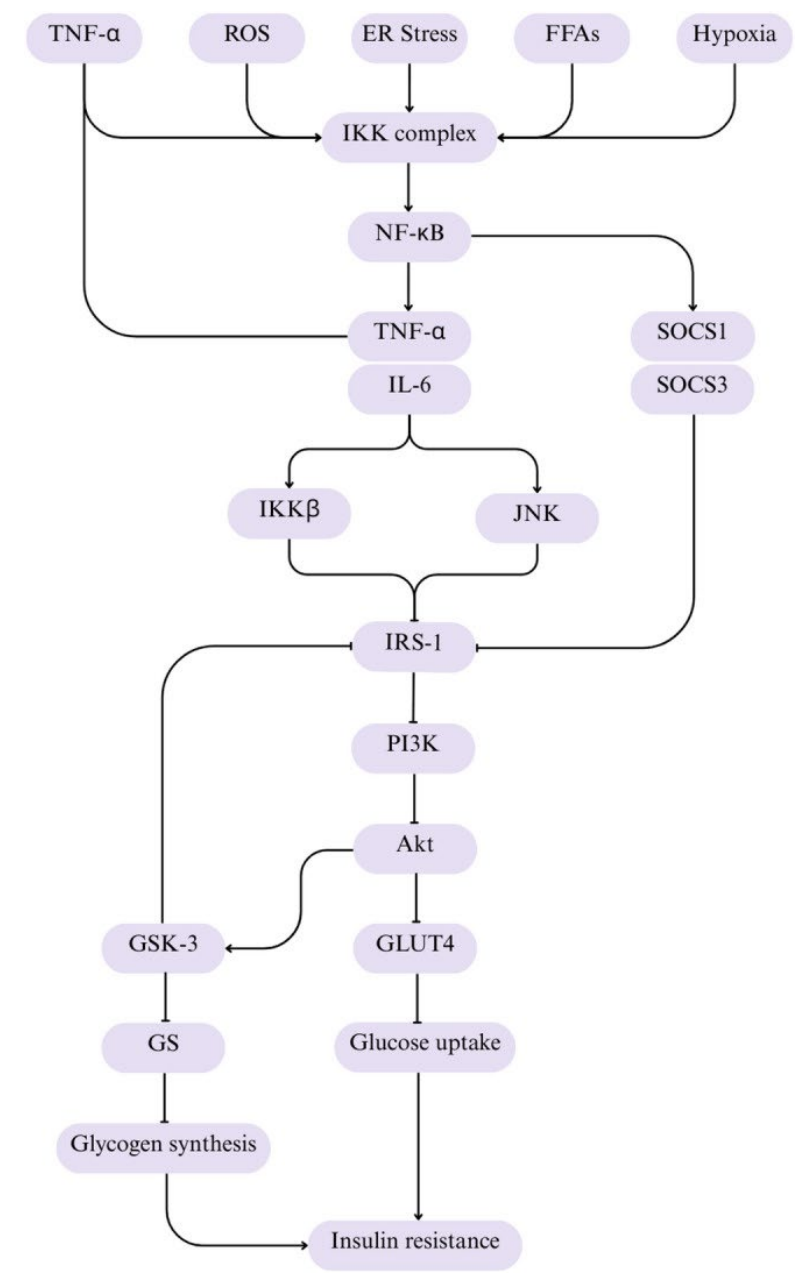
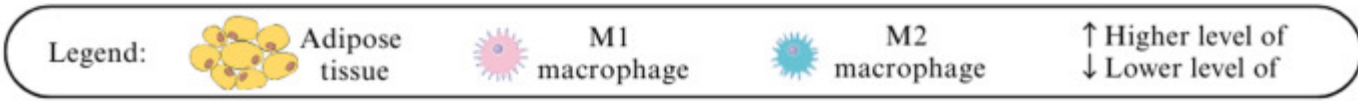
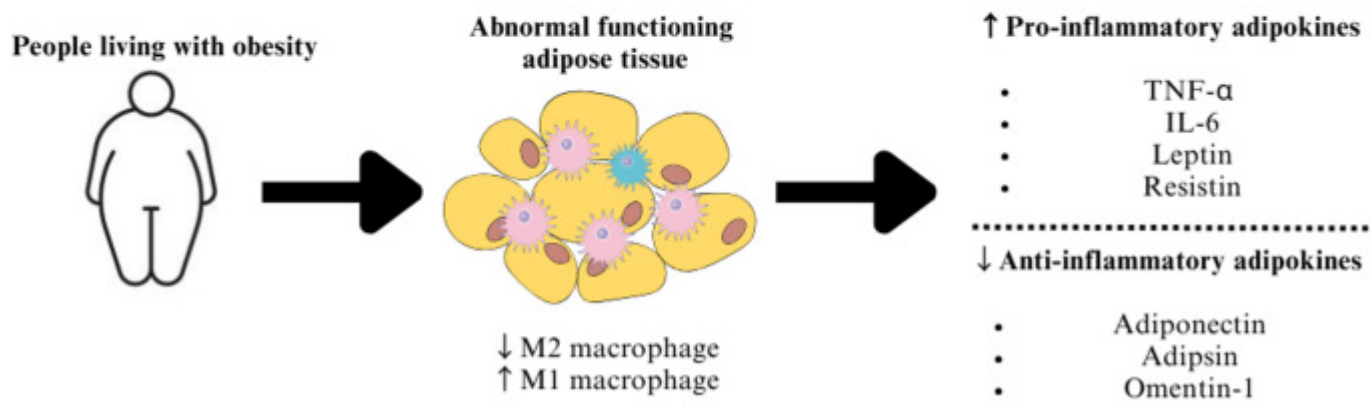
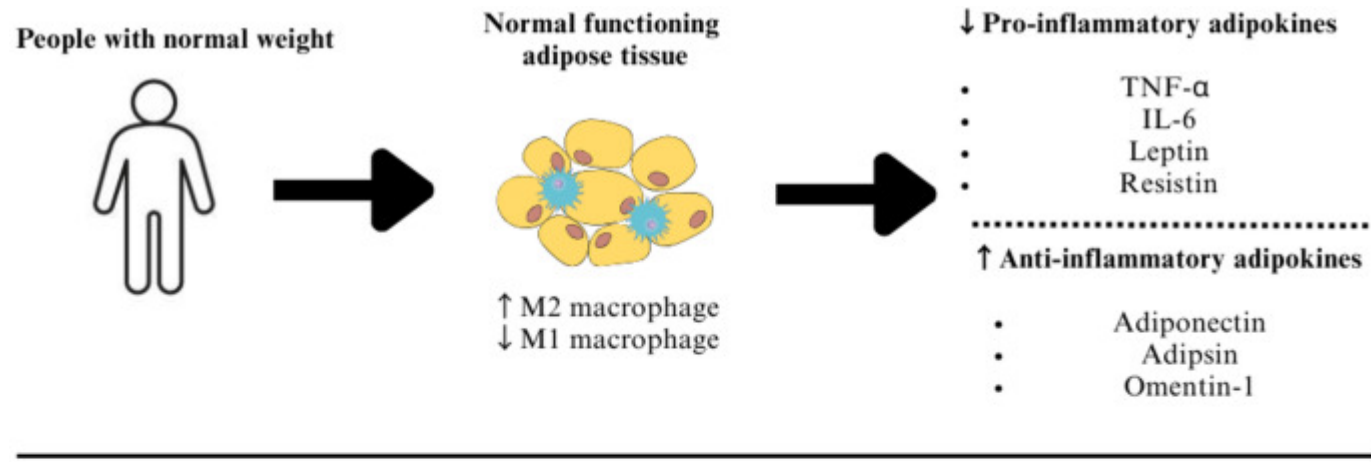


Inflamasoma NLRP3: del daño metabólico a la inflamación



 **Idea clave: el inflamasoma traduce el estrés metabólico en señal inflamatoria**

 **La activación de NLRP3 conecta obesidad, lipotoxicidad y daño vascular a través de IL-1 β e IL-18.**





¿POR QUÉ LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIENEN MÁS DIFICULTAD PARA PERDER PESO?



Múltiples mecanismos fisiopatológicos actúan en conjunto y favorecen la conservación de energía, el aumento del apetito y la recuperación de peso.

<p>1 HIPERINSULINEMIA E INSULINORRESISTENCIA</p> <p>INSULINA ALTA</p> <p>En DM2 temprana existe hiperinsulinemia compensadora.</p> <p>La insulina favorece:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↑ Lipogénesis ↓ Lipólisis (inhibe liberación de grasa) ↑ Almacenamiento energético <p>Resultado: El tejido adiposo "defiende" más el peso corporal y es más difícil movilizar la grasa.</p>	<p>2 MENOR GASTO ENERGÉTICO RELATIVO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor gasto energético ajustado por masa libre de grasa • Peor eficiencia mitocondrial • Menor termogénesis adaptativa <p>Resultado: El cuerpo quema menos calorías para la misma actividad y se adapta más al déficit calórico.</p>	<p>3 ALTERACIÓN DE SEÑALES DE SACIEDAD</p> <p>En DM2 existen alteraciones de:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ GLP-1 endógeno ↓ Leptina ↓ PYY ↑ Ghrelina (Hambre) <p>Resultado: Peor saciedad, más hambre posprandial y más craving alimentario.</p>	<p>4 GLUCOTOXICIDAD Y LIPOTOXICIDAD</p> <p>La exposición prolongada a:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hiper glucemia Ácidos grasos libres elevados <p>Produce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inflamación crónica • Estrés oxidativo • Disfunción mitocondrial <p>Resultado: Peor oxidación de grasas y capacidad de respuesta metabólica.</p>	<p>5 SARCOPENIA DIABÉTICA</p> <p>Muchos pacientes con DM2 presentan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor cantidad y calidad muscular • Infiltración grasa en el músculo • Reducción funcional de masa magra <p>Consecuencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ Gasto energético basal ↓ Capacidad de ejercicio ↓ Oxidación de sustratos 	<p>6 MEDICACIÓN ASOCIADA A GANANCIA PONDERAL</p> <p>Algunos tratamientos pueden favorecer aumento de peso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulina • Sulfonilureas • Pioglitazona <p>Esto puede contrarrestar las intervenciones dietéticas y de estilo de vida.</p>	<p>7 EL "SET POINT" METABÓLICO PARECE MÁS RESISTENTE</p> <p>Los pacientes con DM2 suelen tener:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad más prolongada • Mayor adiposidad visceral • Mayor alteración neuroendocrina <p>El organismo tiende a defender el peso previo mediante señales hormonales, gasto energético, apetito y conducta alimentaria.</p>
---	---	--	---	---	--	--

EVIDENCIA CLÍNICA

Los ensayos con agonistas de GLP-1 muestran que los pacientes SIN DM2 pierden más peso que los pacientes CON DM2 con la misma medicación.

<p>OBESIDAD SIN DM2</p> <p>Semaglutida 2.4 mg (programa STEP)</p> <p>Pérdida de peso media: ~ 15% a 68 semanas</p>	<p>VS</p>	<p>OBESIDAD CON DM2</p> <p>Semaglutida 2.4 mg (STEP 2)</p> <p>Pérdida de peso media: ~ 9-10% a 68 semanas</p>	<p>La DM2 atenúa la respuesta ponderal incluso con la misma medicación.</p>
--	-----------	---	---

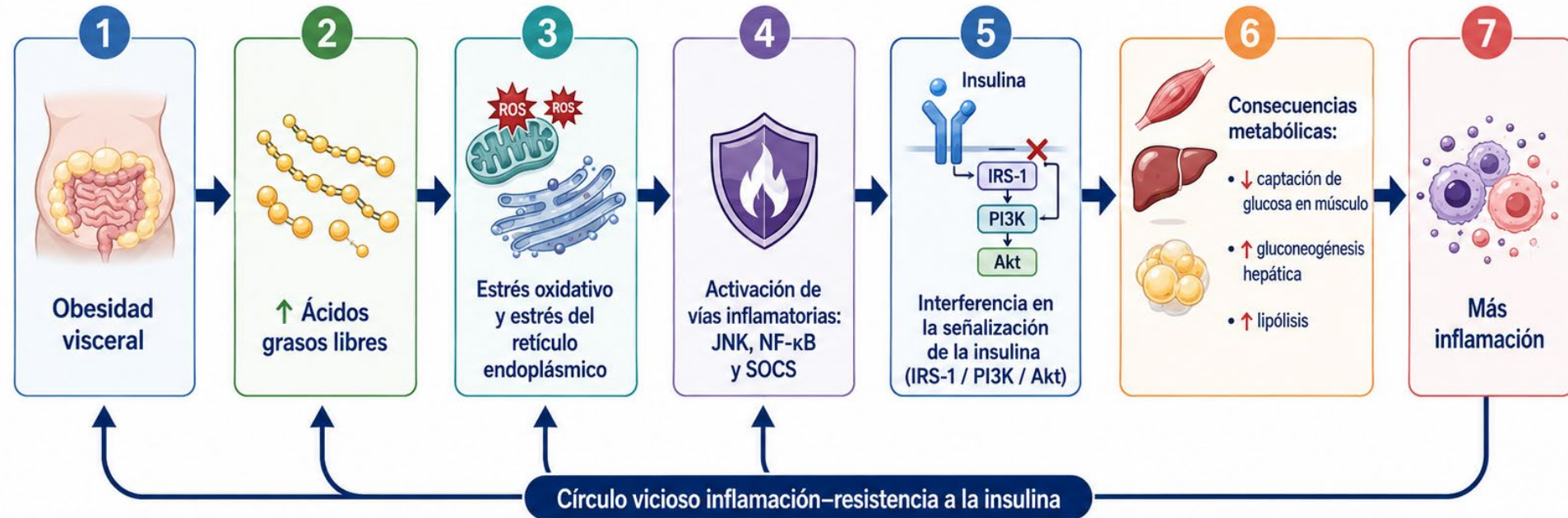
INTERPRETACIÓN ACTUAL

La DM2 no es solo una enfermedad glucémica. Es un estado de alteración energética y neurohormonal crónica que favorece:

Conservación energética + Hambre compensatoria + Recuperación de peso

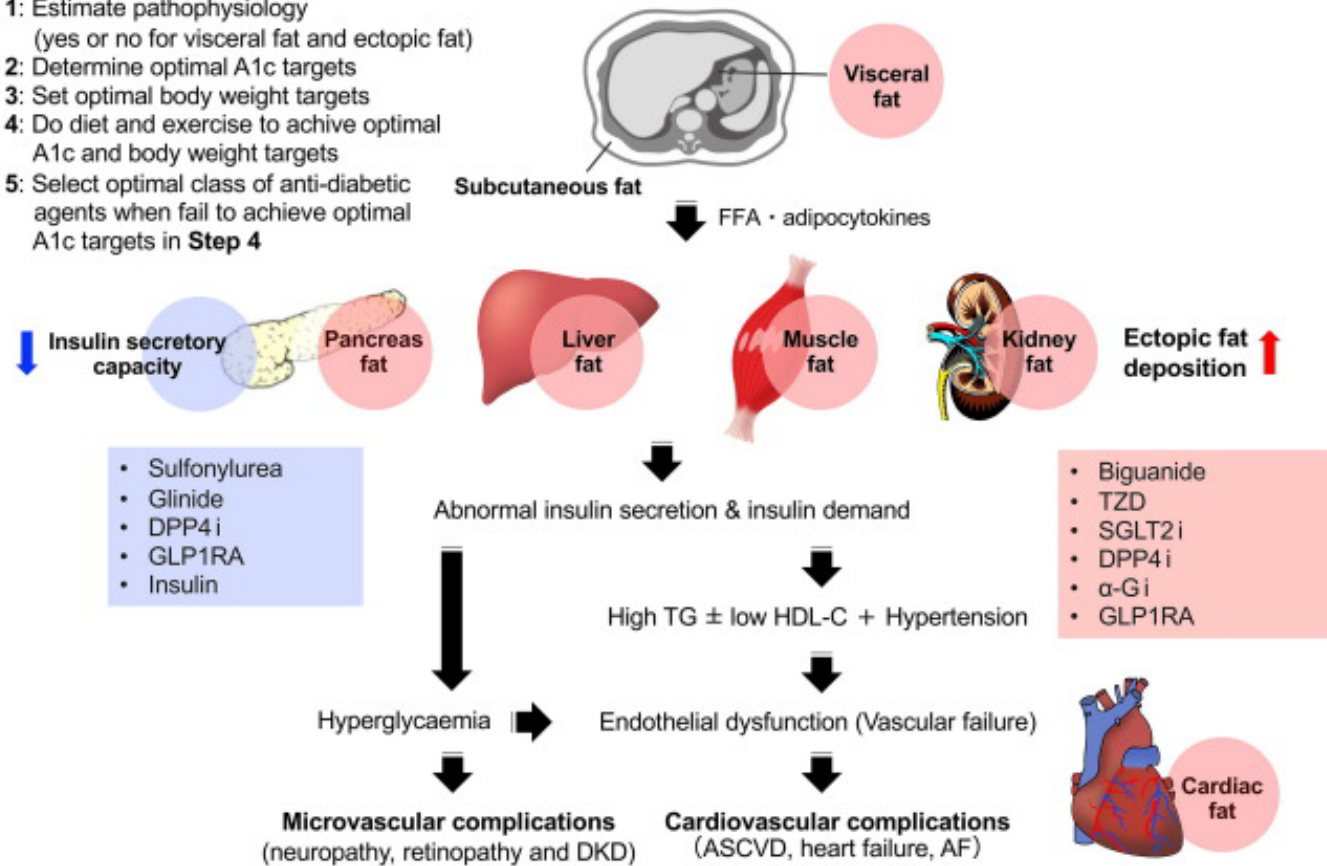
Por eso los pacientes con diabetes tienen más dificultad para perder peso y para mantenerlo a largo plazo.

Resistencia a la insulina: mecanismos secuenciales



La resistencia a la insulina es tanto consecuencia como amplificador de la inflamación metabólica.

- Step 1:** Estimate pathophysiology
(yes or no for visceral fat and ectopic fat)
- Step 2:** Determine optimal A1c targets
- Step 3:** Set optimal body weight targets
- Step 4:** Do diet and exercise to achieve optimal A1c and body weight targets
- Step 5:** Select optimal class of anti-diabetic agents when fail to achieve optimal A1c targets in **Step 4**



JACC Journals · JACC · Archives · Vol. 87 No. 11

 **FREE ACCESS** | ACC Scientific Statement | 29 September 2025



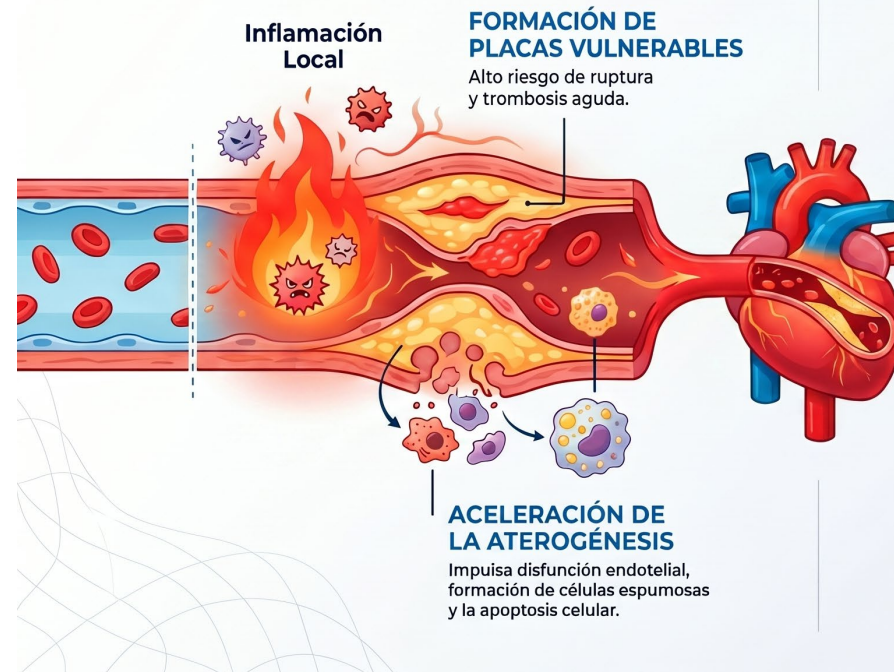
Inflammation and Cardiovascular Disease: 2025 ACC Scientific Statement: A Report of the American College of Cardiology

Authors: George A. Mensah, Natalie Arnold, Sumanth D. Prabhu, Paul M Ridker, and Francine K. Welty | [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)

Publication: JACC • Volume 87, Number 11

El Rol Crítico de la Inflamación en el Riesgo Cardiovascular

IMPACTO EN LA ATEROSCLEROSIS



VALOR PRONÓSTICO Y RIESGO RESIDUAL

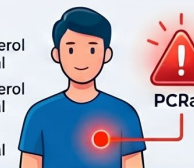


RIESGO INFLAMATORIO RESIDUAL

Identifica el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes ya reciben tratamiento, incluido estatinas.

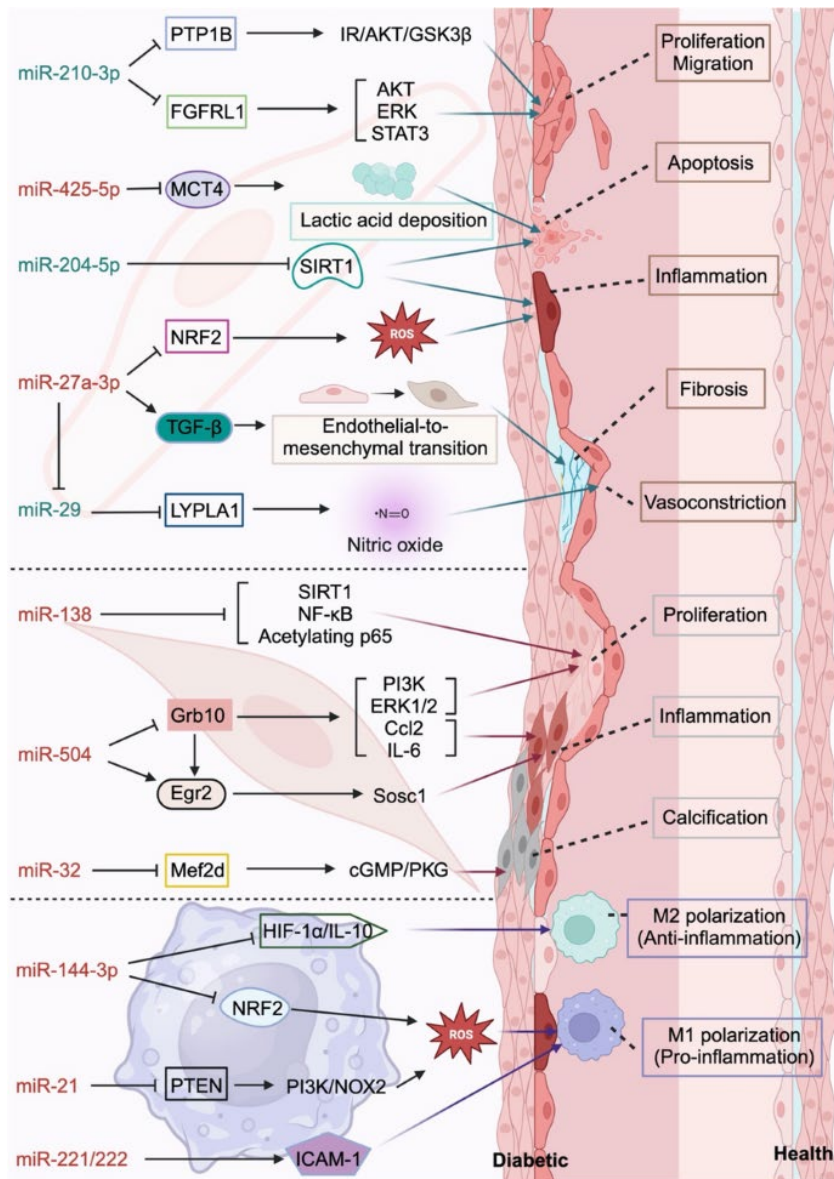


- ✓ Colesterol Normal
- ✓ Colesterol Normal
- ✓ hsCRP Normal

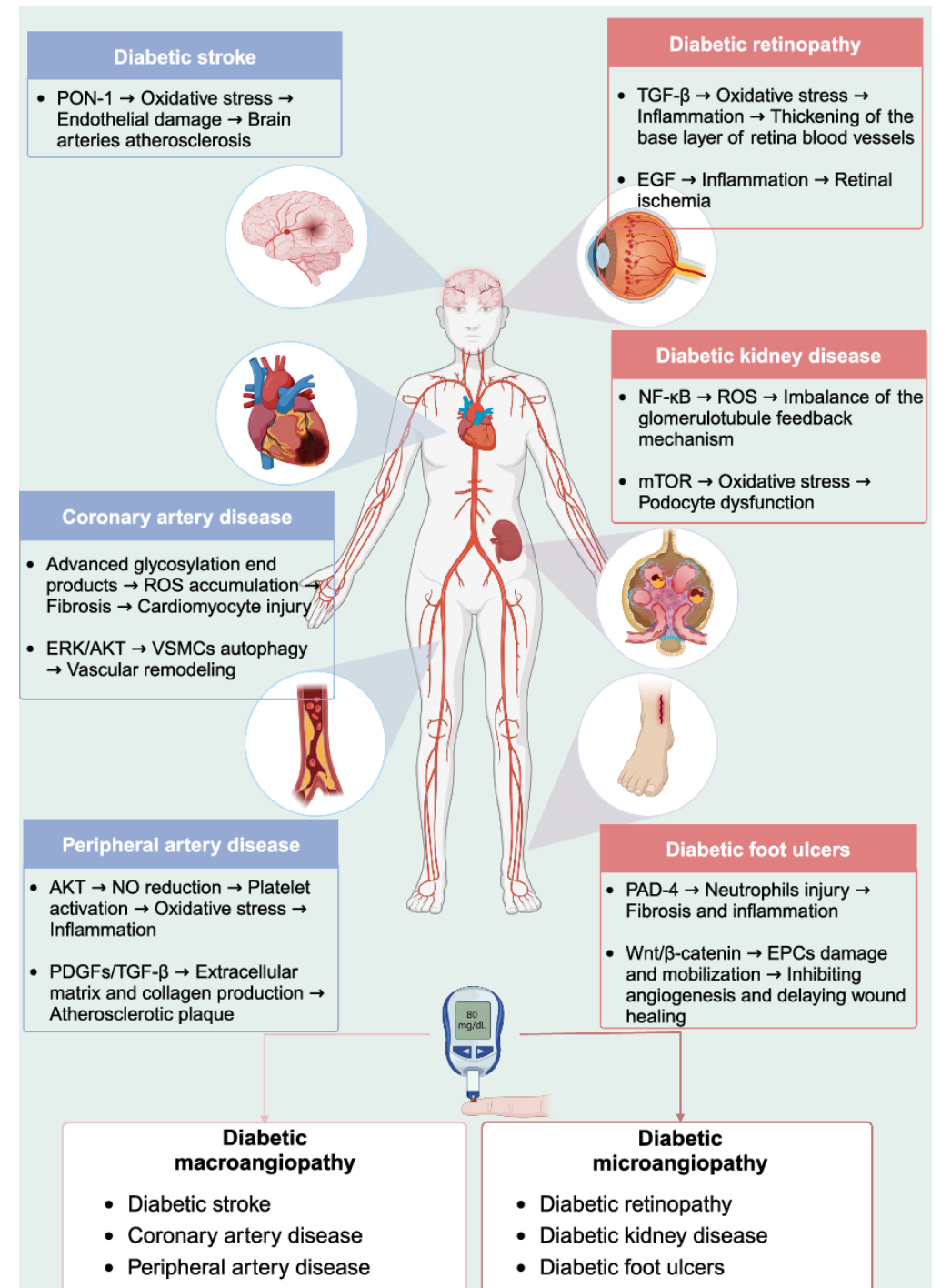


PREVENCIÓN EN INDIVIDUOS SANOS

Alto Riesgo Detectado
Detecta alto riesgo en personas con niveles normales de colesterol LDL.



Rao, G., Peng, B., Zhang, G. *et al.* MicroRNAs in diabetic macroangiopathy. *Cardiovasc Diabetol* 23, 344 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02405-w>



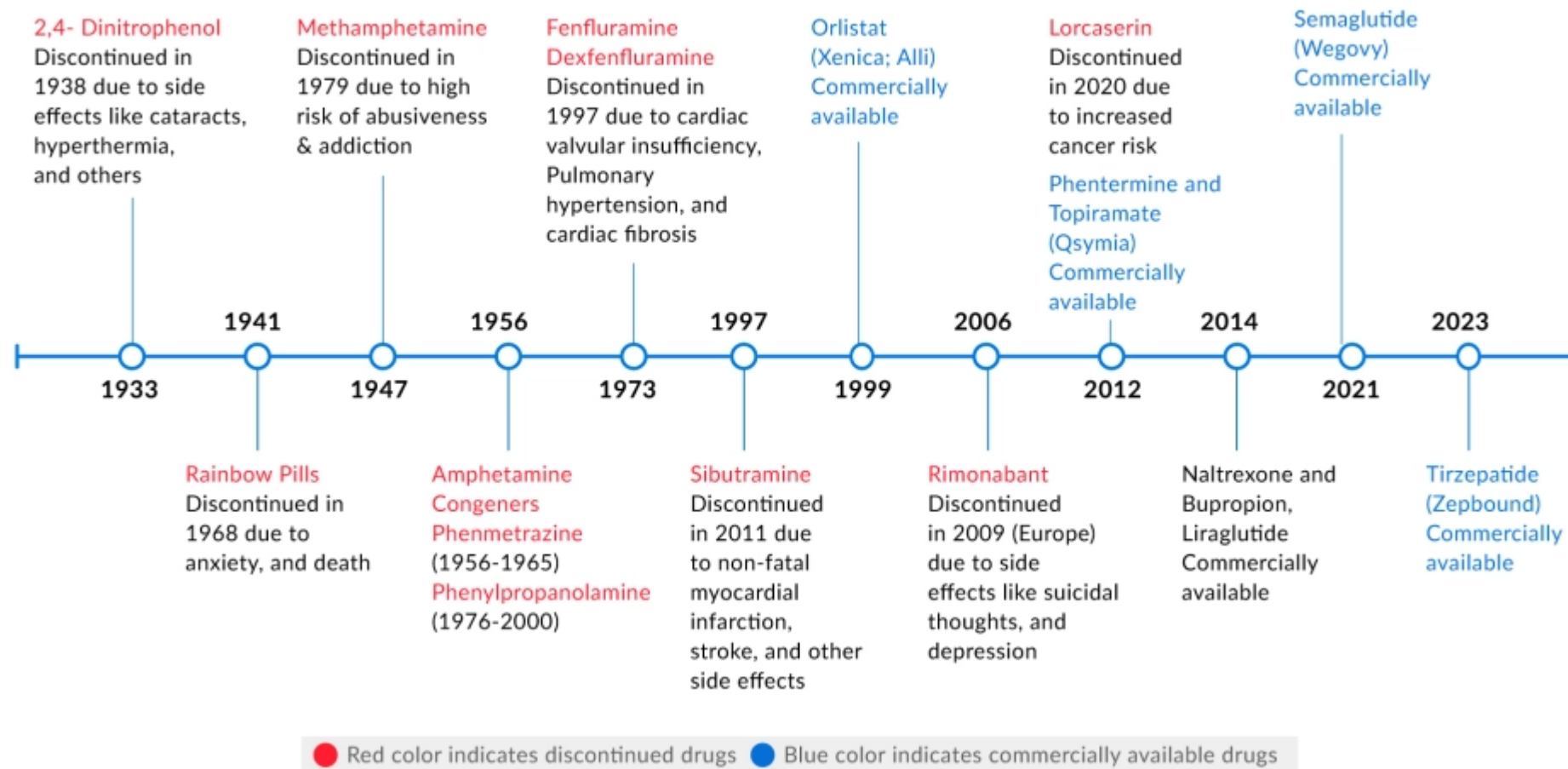


22 SEPT 2005 - 00:00 CEST

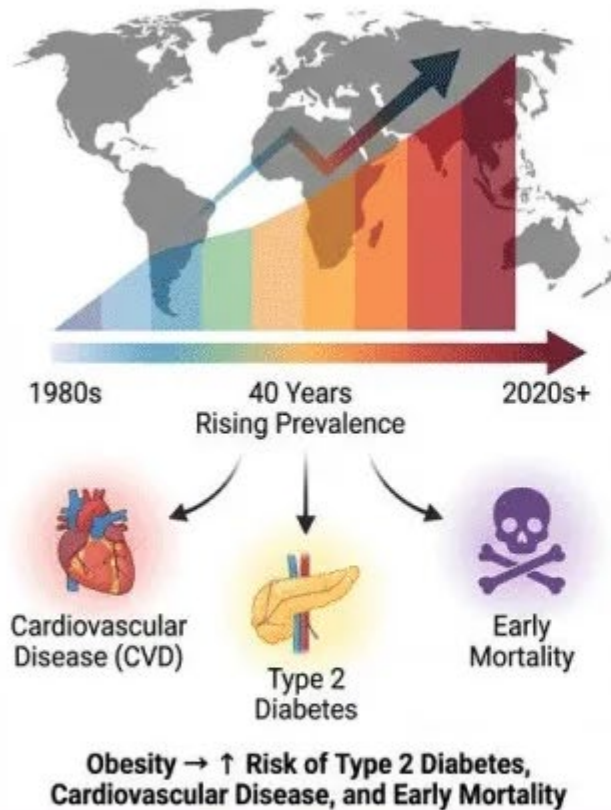
'El sobrepeso o la obesidad concentrada alrededor del abdomen adelanta la edad probable de tener el primer ataque al corazón entre cuatro y ocho años', señalan desde la Fundación Española del Corazón. No es la única consecuencia. Según diversos estudios realizados en EE UU, las personas con obesidad abdominal tienen tres veces más riesgo de sufrir accidentes cardiovasculares e insuficiencia cardíaca y el doble de infartos y anginas. æpernil;se es el motivo por el que este año el Día Mundial del Corazón, que se celebra el próximo domingo, se presenta bajo el lema Meter el Corazón en Cintura.



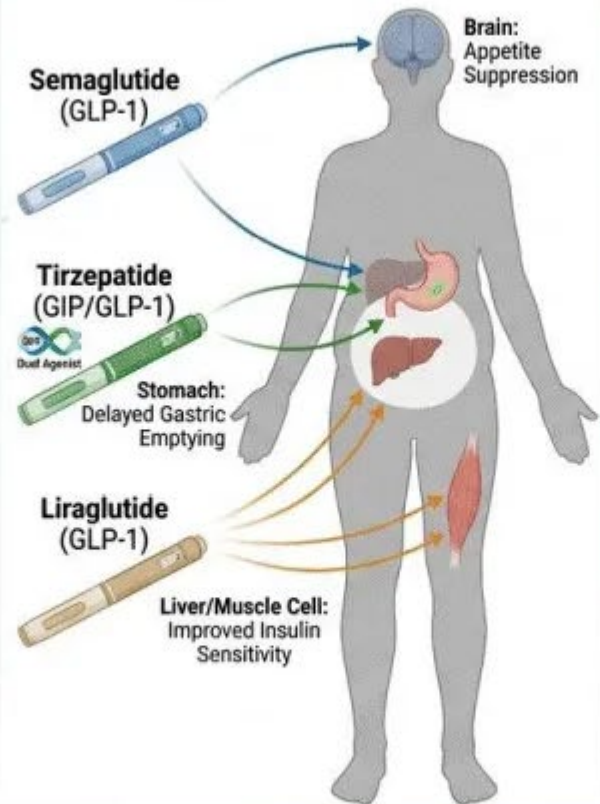
Obesity Drugs Timeline



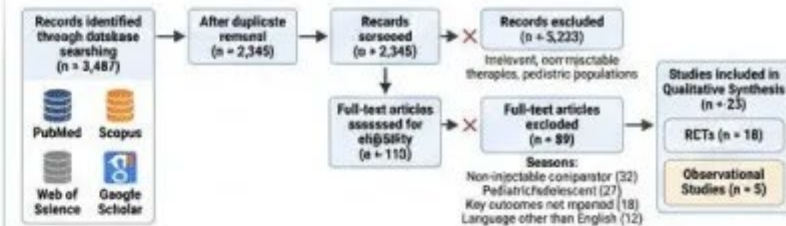
Obesity—A Growing Global Health Challenge



Role and Mechanism of Injectable Weight-Loss Therapies



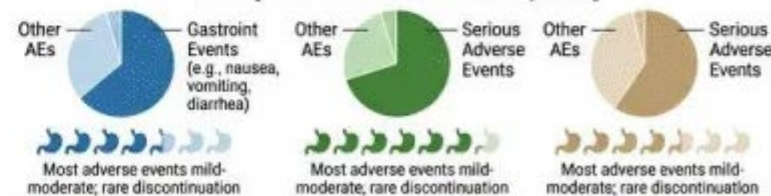
PRISMA Flow Diagram for Study Selection



Drug Efficacy & Safety Summary Table

Summary of Findings: Injectable Therapies vs Placebo	Semaglutide	Tirzepatide	Liraglutide
Mean weight loss (kg)	14.9 (±1.2)	20.1 (±1.5)	8.4 (±1.0)
≥5% weight loss (%)	76%	88%	63%
≥10% weight loss (%)	58%	72%	38%
Glycemic reduction (HbA1c)	-1.0%	-1.2%	-0.7%
Any Adverse Events (%)	64%	70%	60%
Serious Adverse Events (%)	4%	5%	3%
Discontinuation due to AEs (%)	8%	10%	6%
GRADE Certainty	●● High	●● High	● Moderate

Safety & Adverse Events Frequency



Key Conclusions Banner

Tirzepatide:
Highest mean weight loss, more GI AEs.

Semaglutide:
Strong efficacy, best tolerability.

Liraglutide:
Moderate efficacy, daily dosing, least discontinuation.

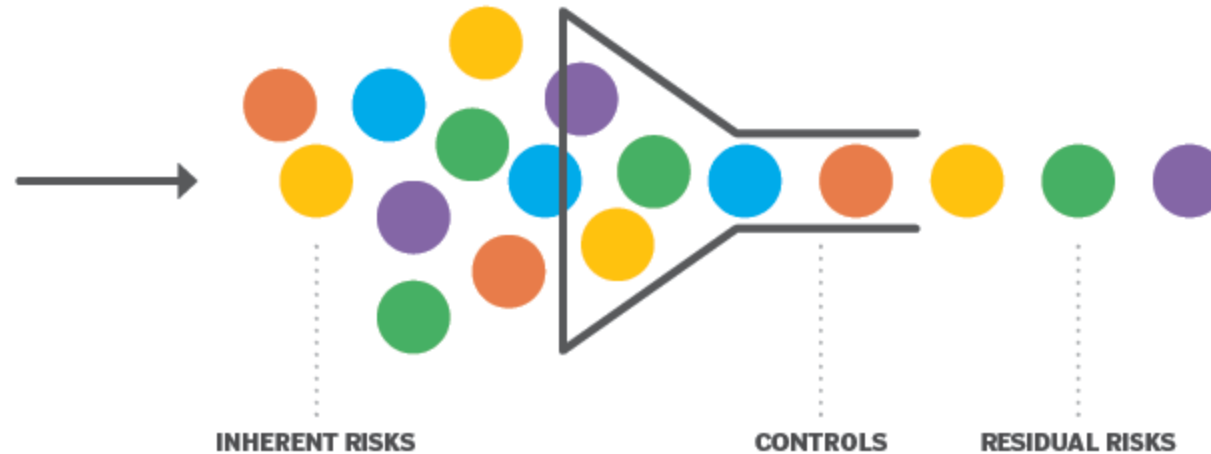


All agents improve glycemic & cardiovascular risk.
Safety: Serious AEs rare.

Treatment selection should be patient-centric, balancing efficacy, tolerability, and individual patient needs.

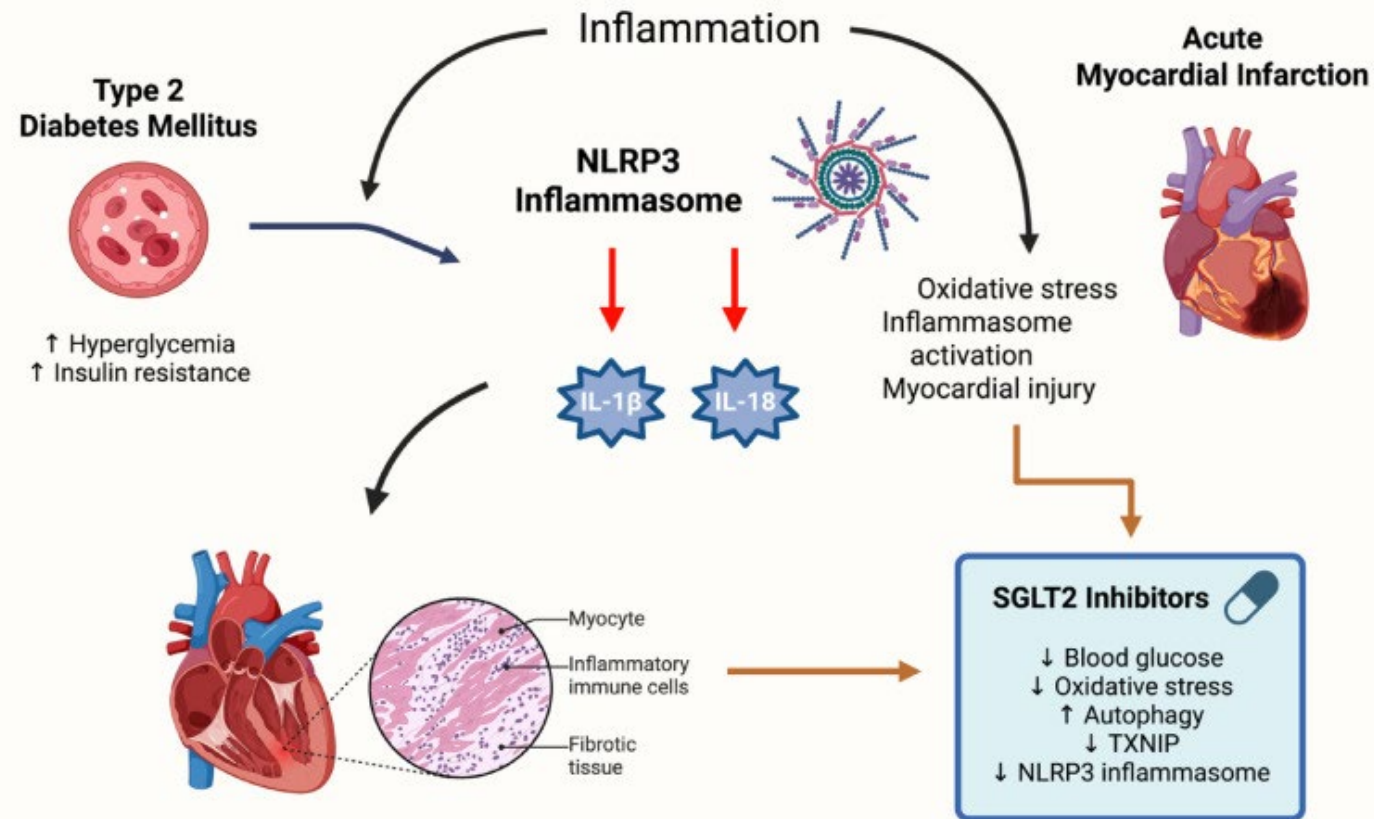


Inherent risk vs. residual risk



Residual risk is the risk remaining after efforts have been made to reduce the inherent risk.

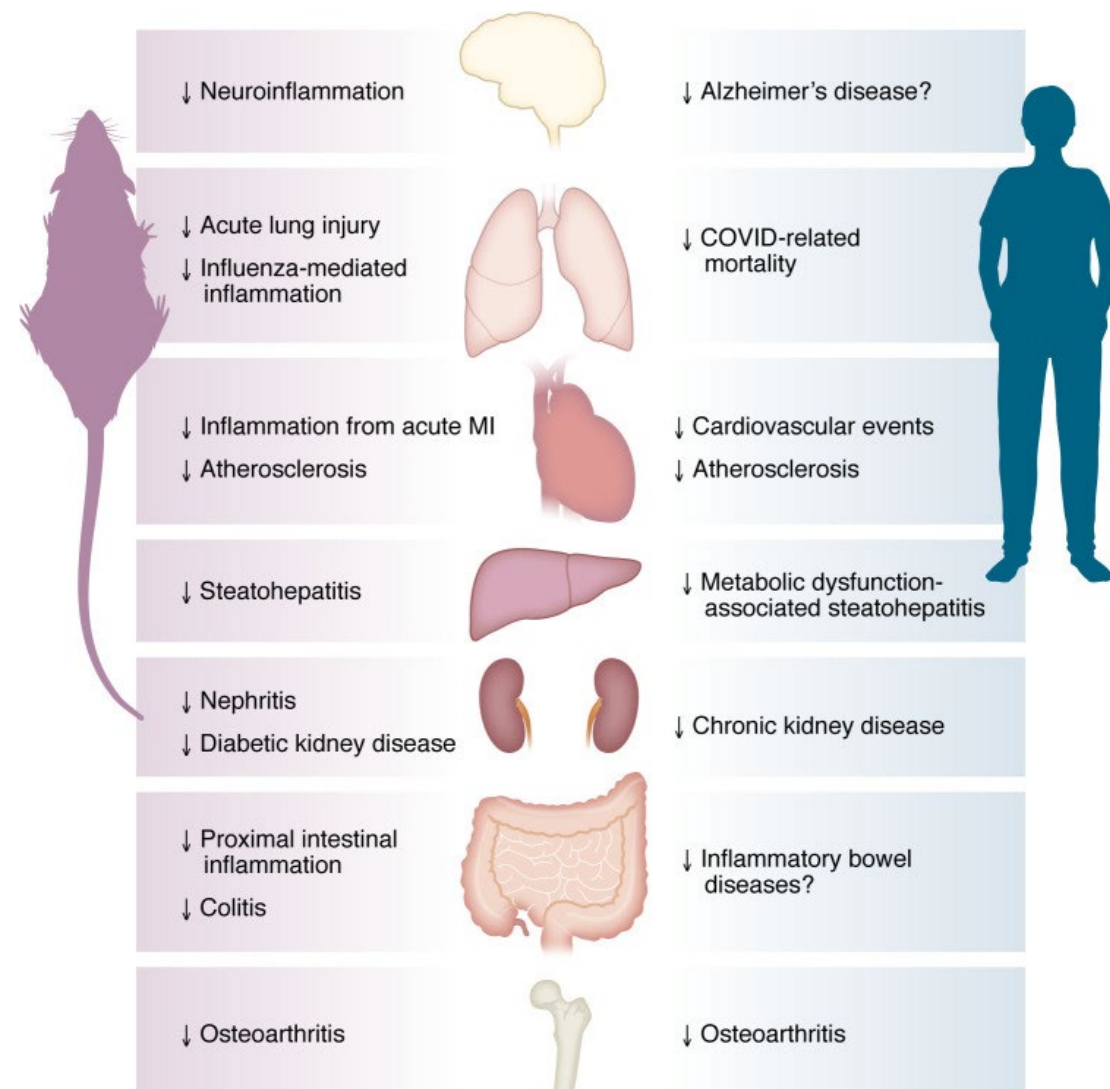
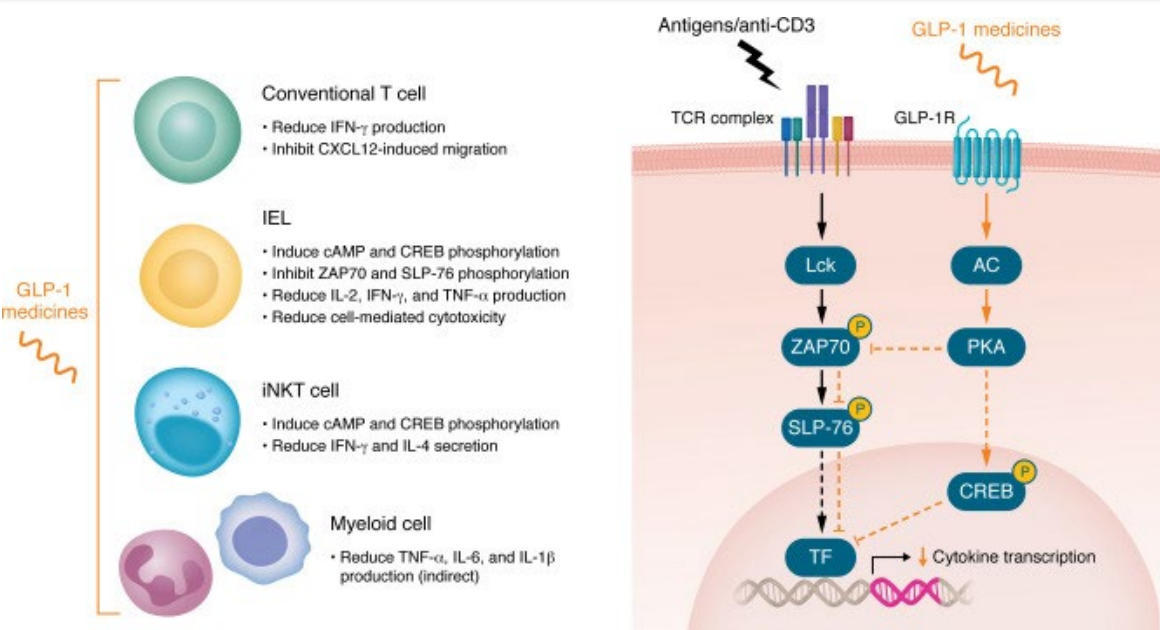
Impact of Sodium-Glucose Transport Protein-2 (SGLT-2) Inhibitors on the Inflammasome Pathway in Acute Myocardial Infarction in Type 2 Diabetes Mellitus



► J Clin Invest. 2025 Nov 3;135(21):e194751. doi: [10.1172/JCI194751](https://doi.org/10.1172/JCI194751)

Antiinflammatory actions of glucagon-like peptide-1–based therapies beyond metabolic benefits

Chi Kin Wong¹, Daniel J Drucker^{1,2,3}



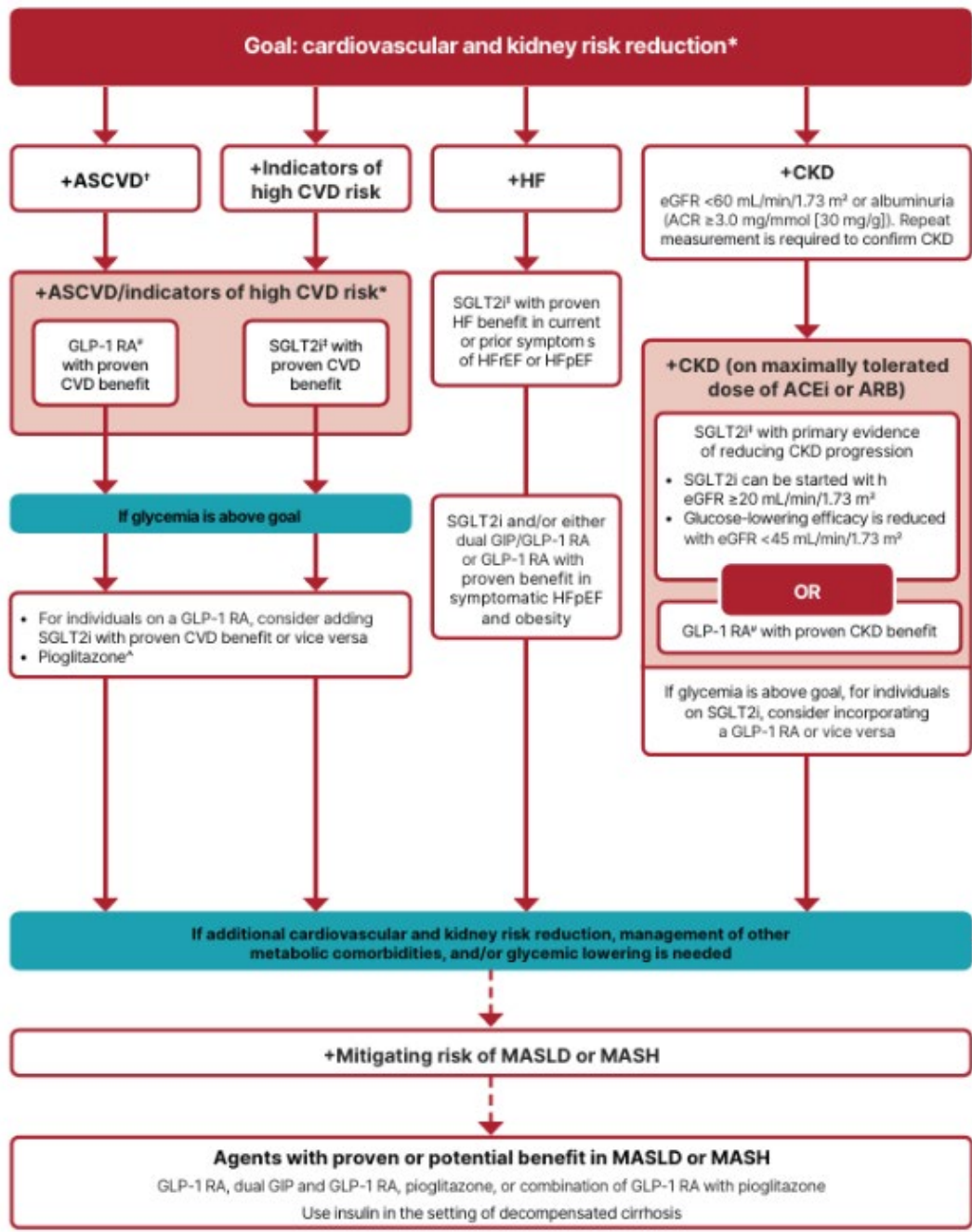
“While the metabolic benefits of GLP-1 medicines, such as improved glucose control and weight loss, improve health and likely help reduce metabolic disease–associated complications, a growing body of evidence suggests that GLP-1 has intrinsic antiinflammatory actions that are independent of its metabolic actions”.

Use of glucose-lowering medications in the management of type 2 diabetes

(For recommendations for specific conditions, including non-glucose-lowering medications, refer to pertinent sections)

To avoid therapeutic inertia, assess and modify treatment regularly (3-6 months)

Healthy lifestyle behaviors; diabetes self-management education and support; social determinants of health



* In people with HF, CKD, established CVD, or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be made irrespective of attainment of glycemic goal.

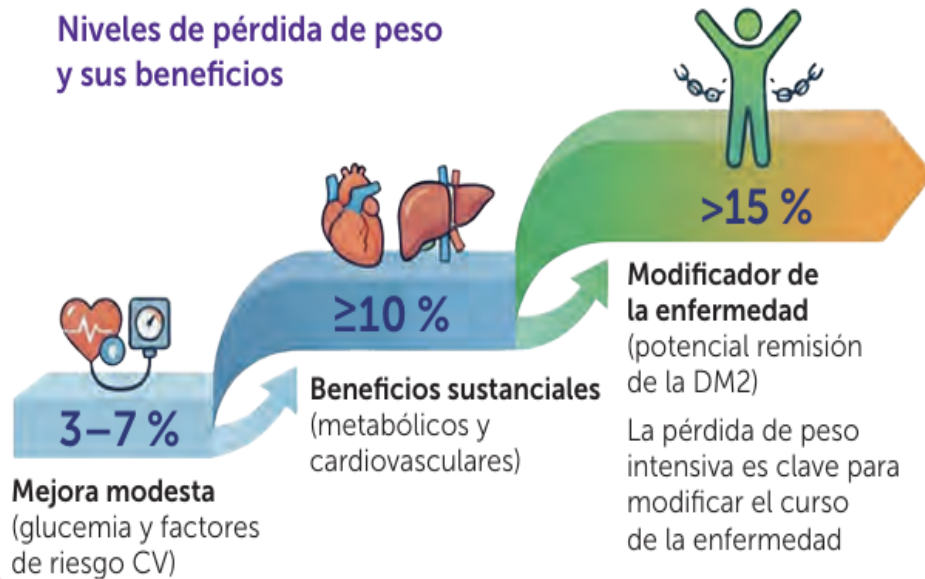


EL FOCO CAMBIA: DE LA GLUCOSA AL PESO

La estrategia adipocéntrica prioriza la pérdida de peso sobre el control glucémico aislado



Niveles de pérdida de peso y sus beneficios



El tratamiento debe ser continuo y a largo plazo

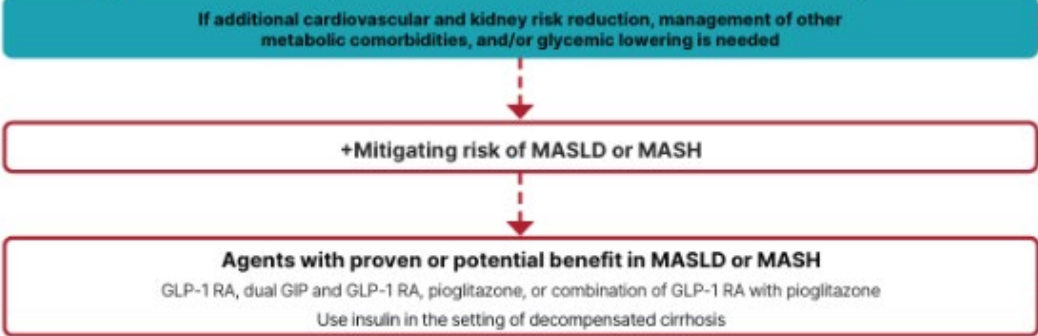
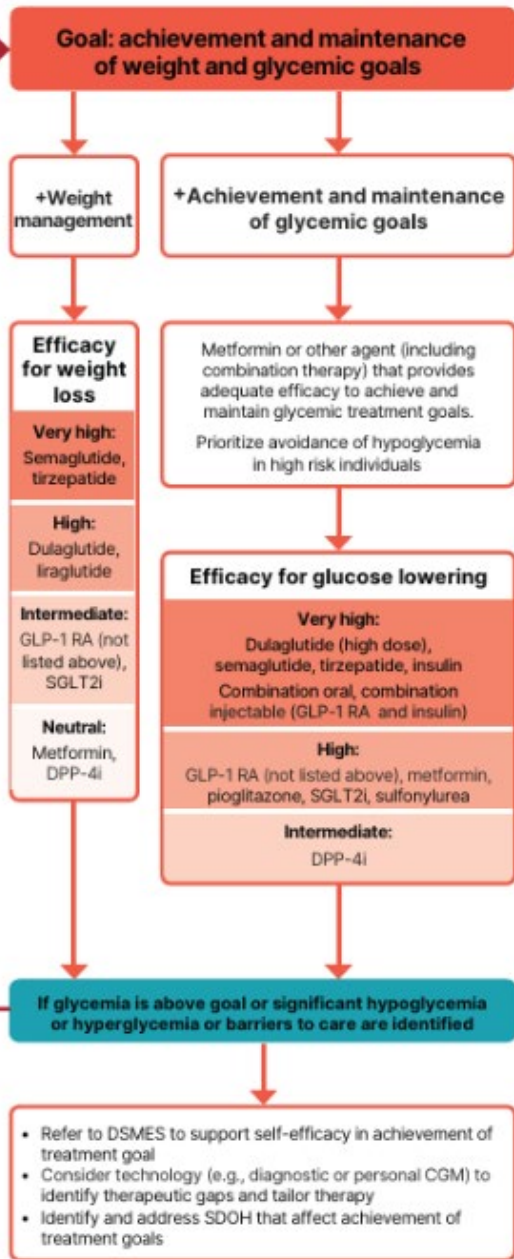
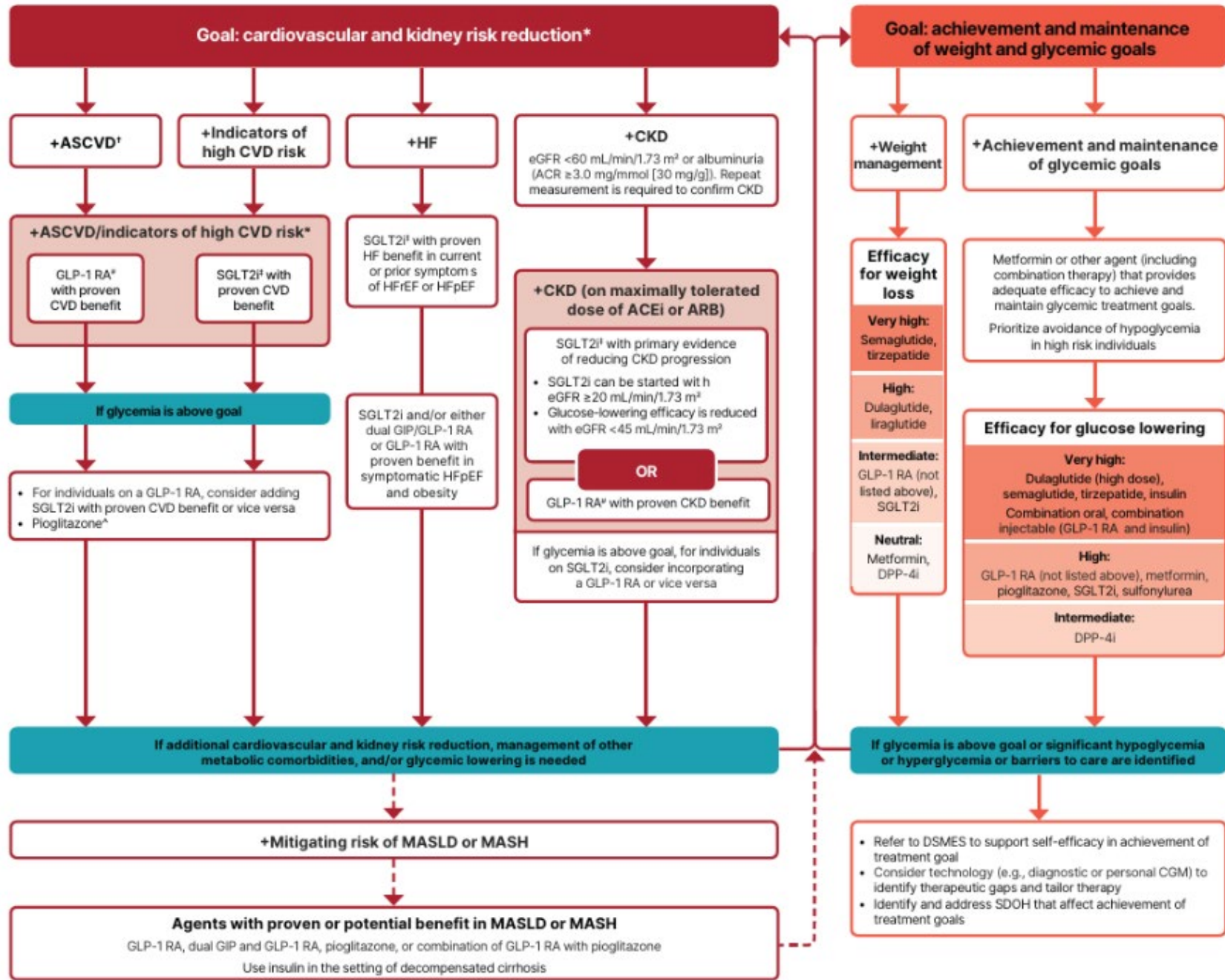
La obesidad es una enfermedad crónica; suspender la medicación conlleva a la recuperación del peso

Use of glucose-lowering medications in the management of type 2 diabetes

(For recommendations for specific conditions, including non-glucose-lowering medications, refer to pertinent sections)



Healthy lifestyle behaviors; diabetes self-management education and support; social determinants of health



* In people with HF, CKD, established CVD, or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be made irrespective of attainment of glycemic goal.

9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2026

Diabetes Care 2026;49(Suppl. 1):S183–S215 | <https://doi.org/10.2337/dc26-S009>



choice of glucose-lowering medications for adults with type 2 diabetes. Use medications that provide sufficient effectiveness to achieve and maintain intended treatment goals with consideration of the effects on cardiovascular, kidney, weight, and other relevant comorbidities; hypoglycemia risk; cost and access; risk for adverse reactions and tolerability; and individual preferences ([Fig. 9.4](#) and [Table 9.2](#)). **E**

9.6 Consider combination therapy in adults with type 2 diabetes for initial treatment to shorten time to attainment of individualized glycemic goals. **A**

9.7 In adults with type 2 diabetes and established or high risk of atherosclerotic cardiovascular disease, the treatment plan should include medications with demonstrated benefits to reduce cardiovascular events (e.g., glucagon-like peptide 1 receptor agonist [GLP-1 RA] and/or sodium–glucose cotransporter 2 [SGLT2] inhibitor) for glycemic management and comprehensive cardiovascular risk reduction (irrespective of A1C) ([Fig. 9.4](#) and [Table 9.2](#)). **A**

9.8 In adults with type 2 diabetes who have heart failure (HF) (with either reduced or preserved ejection fraction), an SGLT2 inhibitor is recommended for both glycemic management and prevention of HF hospitalizations (irrespective of A1C) ([Fig. 9.4](#)). **A**

9.9a In adults with type 2 diabetes, obesity, and symptomatic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), the glucose-lowering treatment plan should include a dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and GLP-1 RA with demonstrated benefits for HF-related symptoms and reduction in HF events (irrespective of A1C). **A**

9.9b In adults with type 2 diabetes, obesity, and symptomatic HFpEF, the glucose-lowering treatment plan should include a GLP-1 RA with demonstrated benefits for HF-related symptoms **A** and/or reduction in HF events (irrespective of A1C). **B**

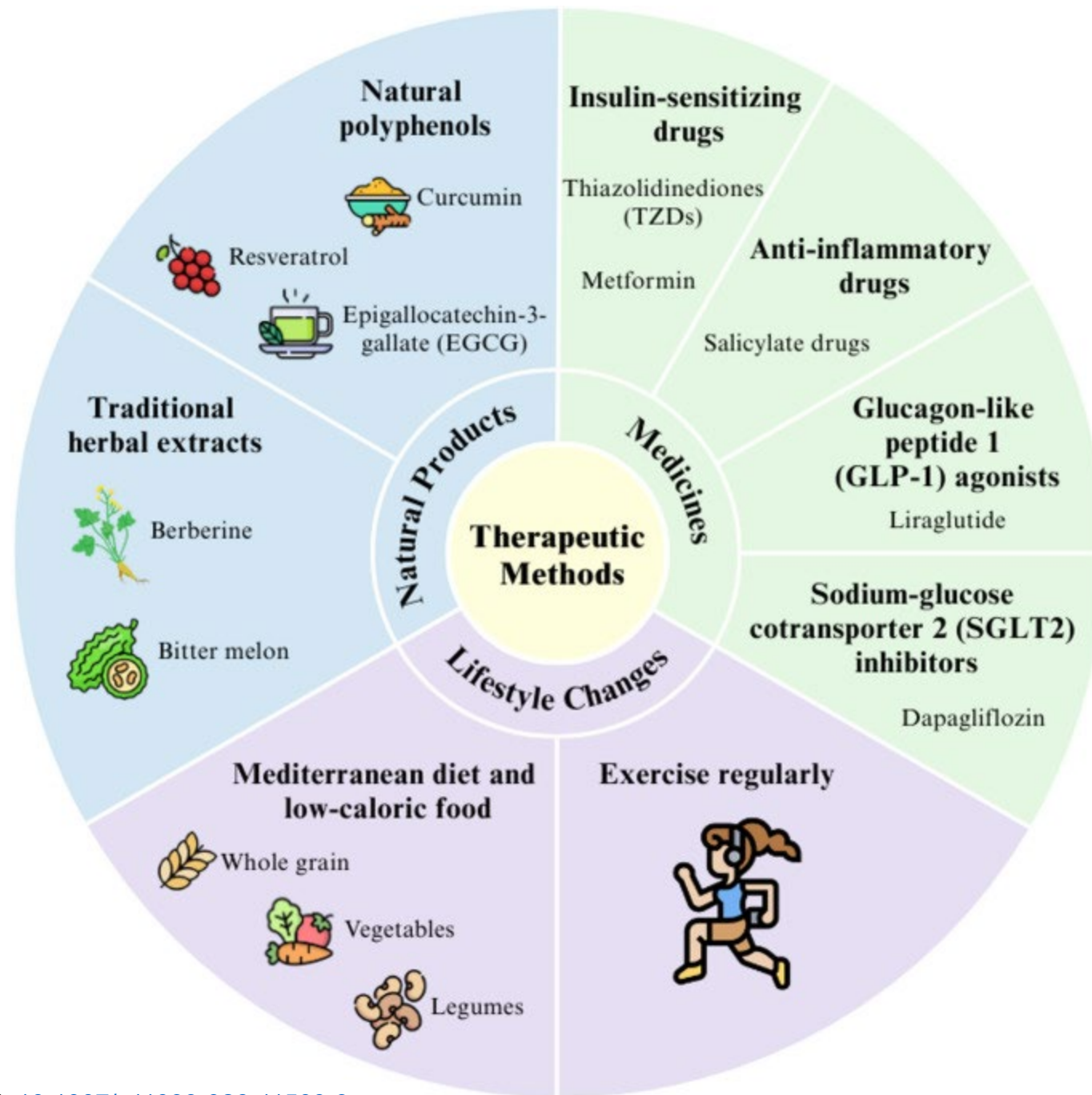
9.10 In adults with type 2 diabetes who have chronic kidney disease (CKD) (with confirmed estimated glomerular filtration rate [eGFR] 20–60 mL/min/

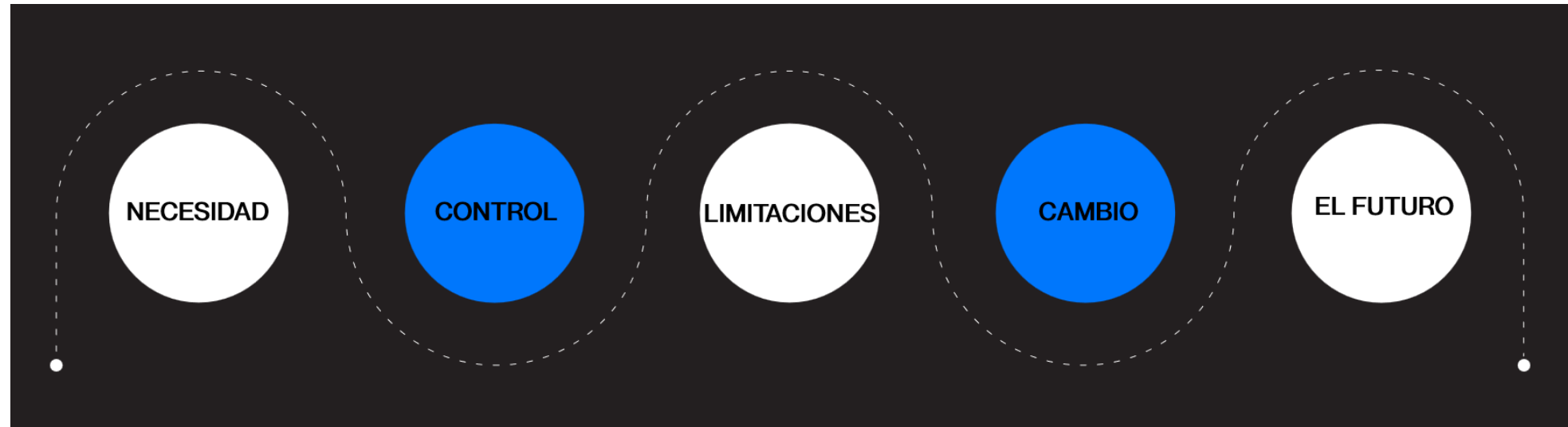
1.73 m² and/or albuminuria), an SGLT2 inhibitor or GLP-1 RA with demonstrated benefit in this population should be used for both glycemic management and for slowing progression of CKD and reduction in cardiovascular events (irrespective of A1C) ([Fig. 9.4](#)). The glycemic benefits of SGLT2 inhibitors are reduced at eGFR <45 mL/min/1.73 m². **A**

9.11 In adults with type 2 diabetes and advanced CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²), a GLP-1 RA is preferred for glycemic management due to lower risk of hypoglycemia and for cardiovascular event reduction. **B** Individuals on dialysis can be safely initiated or continued on GLP-1–based therapy (that is not dependent on kidney clearance) to reduce cardiovascular risk and mortality. **C**

9.12 In adults with type 2 diabetes, metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD), and overweight or obesity, consider using a GLP-1 RA with demonstrated benefits in metabolic dysfunction–associated steatohepatitis (MASH) **A** or a dual

- Los objetivos de cuidado deben ir **más allá del control glucémico** e incluir protección cardiorrenal, manejo del peso, función física, bienestar y calidad de vida.
- La **HbA1c** sigue siendo importante, **pero ya no parece suficiente** como brújula única para decidir el tratamiento.
- En la práctica, esto significa que el clínico debe preguntarse **desde el inicio**: ¿qué riesgo cardiovascular tiene esta persona?, ¿hay enfermedad renal?, ¿insuficiencia cardíaca?, ¿obesidad?, ¿MASLD/MASH?, ¿apnea del sueño?, ¿fragilidad?, ¿riesgo de hipoglucemia?, ¿qué barreras sociales o personales condicionan la adherencia y la implementación?.







1. Fármacos metabólicos y anti inflamatorios

11 OBESITY PIPELINE MEDICATIONS TO WATCH

Moving beyond GLP-1 monotherapy toward more personalized obesity treatment

<p>1 CagriSema</p> <p>Cagrilintide + semaglutide (amylin + GLP-1)</p> <p>Phase 3</p> <p>22.7% weight loss at 68 weeks (Phase 3 obesity trial)</p>	<p>2 Retatrutide</p> <p>GLP-1 + GIP + glucagon triple agonist</p> <p>Phase 3</p> <p>28.7% weight loss at 68 weeks (Phase 3 obesity trial) + knee osteoarthritis trial</p>	<p>3 MariTide</p> <p>Long-acting GLP-1 receptor agonist + GIP receptor antagonist (Monthly injectable)</p> <p>Phase 3</p> <p>20% weight loss at 52 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>4 Survodutide</p> <p>GLP-1 + glucagon dual agonist</p> <p>Phase 3</p> <p>18.7% weight loss at 46 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>5 VK2735</p> <p>GLP-1 + GIP dual agonist (Oral + injectable in development)</p> <p>Phase 3</p> <p>14.7% weight loss after 13 weekly doses (Phase 2 obesity trial)</p>
<p>6 Ribupatide</p> <p>GLP-1 + GIP dual agonist</p> <p>Phase 3</p> <p>23.6% weight loss at 36 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>7 Amycretin</p> <p>GLP-1 + amylin (Oral + injectable in development)</p> <p>Phase 3 initiated</p> <p>22.0% weight loss at 36 weeks (Phase 1b/2a obesity trial)</p>	<p>8 Petrelintide</p> <p>Long-acting amylin analog</p> <p>Phase 2</p> <p>10.7% weight loss at 42 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>9 Aleniglipron</p> <p>Oral small-molecule GLP-1 (Once daily)</p> <p>Phase 2</p> <p>16.3% placebo-adjusted weight loss at 44 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>10 Pemvidutide</p> <p>GLP-1 + glucagon dual agonist</p> <p>Phase 2</p> <p>15.6% weight loss at 48 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>
<p>11 PF-08653944 (Metsera)</p> <p>Ultra-long-acting GLP-1</p> <p>Phase 2b</p> <p>12.3% placebo-adjusted weight loss at 28 weeks</p> <p>Once-monthly dosing potential</p>				

The future of obesity medicine is becoming more personalized based on efficacy, tolerability, route of administration, and comorbidity profile.














1. Fármacos metabólicos y anti inflamatorios

2. Preservación de célula beta

Teplizumab

11 OBESITY PIPELINE MEDICATIONS TO WATCH

Moving beyond GLP-1 monotherapy toward more personalized obesity treatment

<p>1 CagriSema</p>  <p>Cagrilintide + semaglutide (amylin + GLP-1)</p> <p>Phase 3</p> <p>22.7% weight loss at 68 weeks (Phase 3 obesity trial)</p>	<p>2 Retatrutide</p>  <p>GLP-1 + GIP + glucagon triple agonist</p> <p>Phase 3</p> <p>28.7% weight loss at 68 weeks (Phase 3 obesity trial) + knee osteoarthritis trial</p>	<p>3 MariTide</p>  <p>Long-acting GLP-1 receptor agonist + GIP receptor antagonist (Monthly injectable)</p> <p>Phase 3</p> <p>20% weight loss at 52 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>4 Survodutide</p>  <p>GLP-1 + glucagon dual agonist</p> <p>Phase 3</p> <p>18.7% weight loss at 46 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>5 VK2735</p>  <p>GLP-1 + GIP dual agonist (Oral + injectable in development)</p> <p>Phase 3</p> <p>14.7% weight loss after 13 weekly doses (Phase 2 obesity trial)</p>
<p>6 Ribupatide</p>  <p>GLP-1 + GIP dual agonist</p> <p>Phase 3</p> <p>23.6% weight loss at 36 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>7 Amycretin</p>  <p>GLP-1 + amylin (Oral + injectable in development)</p> <p>Phase 3 initiated</p> <p>22.0% weight loss at 36 weeks (Phase 1b/2a obesity trial)</p>	<p>8 Petrelintide</p>  <p>Long-acting amylin analog</p> <p>Phase 2</p> <p>10.7% weight loss at 42 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>9 Aleniglipron</p>  <p>Oral small-molecule GLP-1 (Once daily)</p> <p>Phase 2</p> <p>16.3% placebo-adjusted weight loss at 44 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>10 Pemvidutide</p>  <p>GLP-1 + glucagon dual agonist</p> <p>Phase 2</p> <p>15.6% weight loss at 48 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>
<p>11 PF-08653944 (Metsera)</p>  <p>Ultra-long-acting GLP-1</p> <p>Phase 2b</p> <p>12.3% placebo-adjusted weight loss at 28 weeks</p> <p>Once-monthly dosing potential</p>				

The future of obesity medicine is becoming more personalized based on efficacy, tolerability, route of administration, and comorbidity profile.

1. Fármacos metabólicos y anti inflamatorios



2. Preservación de célula beta

Teplizumab

3. Insulinas

11 OBESITY PIPELINE MEDICATIONS TO WATCH

Moving beyond GLP-1 monotherapy toward more personalized obesity treatment

<p>1 CagriSema</p>  <p>CagriSema Cagrilintide + semaglutide (amylin + GLP-1)</p> <p>Phase 3</p> <p>22.7% weight loss at 68 weeks (Phase 3 obesity trial)</p>	<p>2 Retatrutide</p>  <p>Retatrutide GLP-1 + GIP + glucagon triple agonist</p> <p>Phase 3</p> <p>28.7% weight loss at 68 weeks (Phase 3 obesity trial) + knee osteoarthritis trial</p>	<p>3 MariTide</p>  <p>MariTide Long-acting GLP-1 receptor agonist + GIP receptor antagonist (Monthly injectable)</p> <p>Phase 3</p> <p>20% weight loss at 52 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>4 Survodutide</p>  <p>Survodutide GLP-1 + glucagon dual agonist</p> <p>Phase 3</p> <p>18.7% weight loss at 46 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>5 VK2735</p>  <p>VK2735 GLP-1 + GIP dual agonist (Oral + injectable in development)</p> <p>Phase 3</p> <p>14.7% weight loss after 13 weekly doses (Phase 2 obesity trial)</p>
<p>6 Ribupatide</p>  <p>Ribupatide GLP-1 + GIP dual agonist</p> <p>Phase 3</p> <p>23.6% weight loss at 36 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>7 Amycretin</p>  <p>Amycretin GLP-1 + amylin (Oral + injectable in development)</p> <p>Phase 3 initiated</p> <p>22.0% weight loss at 36 weeks (Phase 1b/2a obesity trial)</p>	<p>8 Petrelintide</p>  <p>Petrelintide Long-acting amylin analog</p> <p>Phase 2</p> <p>10.7% weight loss at 42 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>9 Aleniglipron</p>  <p>Aleniglipron Oral small-molecule GLP-1 (Once daily)</p> <p>Phase 2</p> <p>16.3% placebo-adjusted weight loss at 44 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>	<p>10 Pemvidutide</p>  <p>Pemvidutide GLP-1 + glucagon dual agonist</p> <p>Phase 2</p> <p>15.6% weight loss at 48 weeks (Phase 2 obesity trial)</p>
<p>11 PF-08653944 (Metsra)</p>  <p>Ultra-long-acting GLP-1</p> <p>Phase 2b</p> <p>12.3% placebo-adjusted weight loss at 28 weeks</p> <p>Once-monthly dosing potential</p>				



The future of obesity medicine is becoming more personalized based on efficacy, tolerability, route of administration, and comorbidity profile.



Línea	Objetivo
Insulina basal semanal	Menos carga terapéutica
Plumas inteligentes	Mejor adherencia y registro
Integración con CGM	Ajuste más seguro
Sistemas automatizados	Menor hipoglucemia y más tiempo en rango
Insulinas sensibles a glucosa	Futuro experimental



Key Updates: ADA 2026 Diabetes Technology Guidelines

Dec 12, 2025

Broadened access to advanced technology, now the **preferred** option for more patients.



AID is Now Preferred Therapy

Automated Insulin Delivery (AID) is now the preferred insulin delivery method for people with Type 1, and for adults and children with Type 2 diabetes on multiple daily injections.



CGM Use Dramatically Expanded

Continuous Glucose Monitoring (CGM) is now recommended for anyone on insulin, those on non-insulin therapies that can cause hypoglycemia, and any other patient where it helps management.



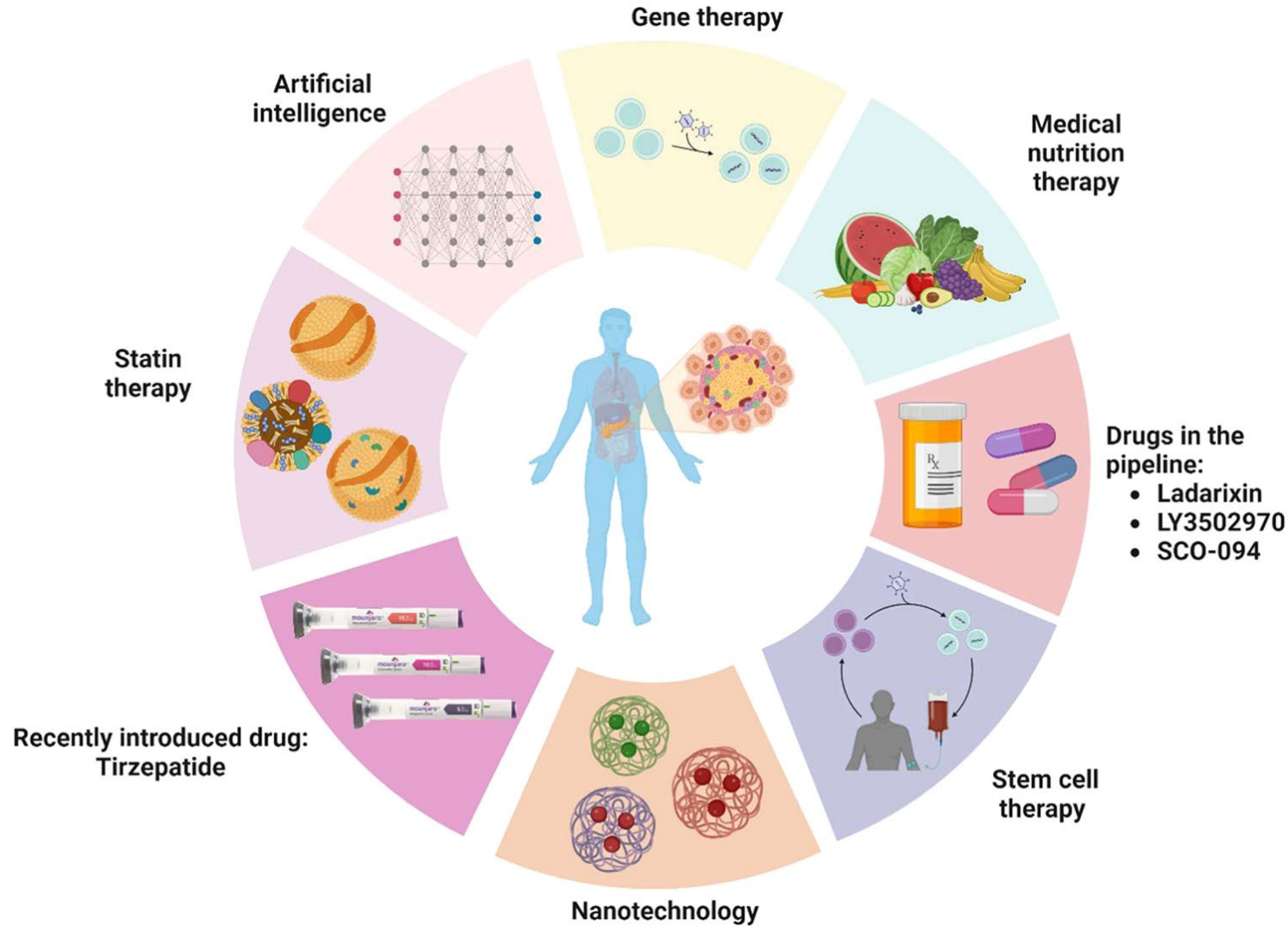
Old Barriers to Access Removed

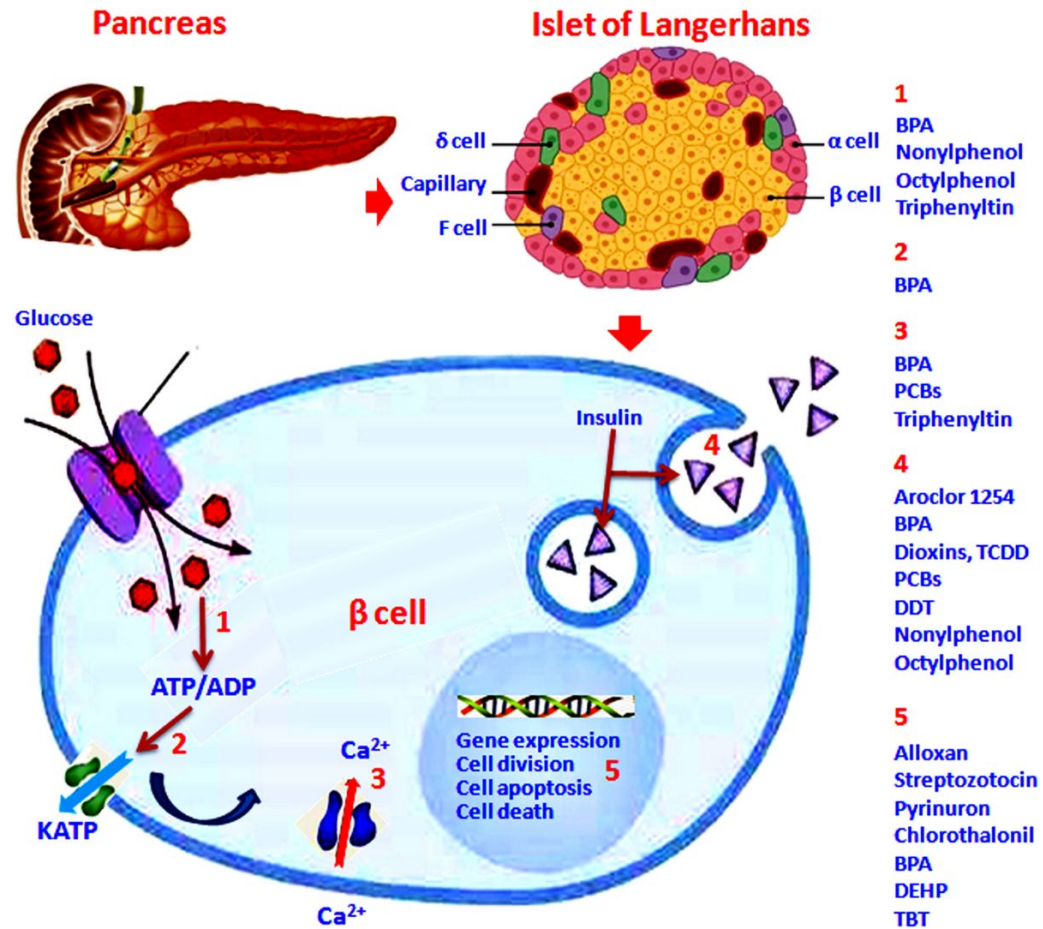
Lab tests like C-peptide levels, the presence of islet autoantibodies, or duration of insulin treatment are no longer required to start insulin pump or AID therapy.



Earlier AID Option for Type 2

AID systems should now be considered for people with Type 2 diabetes on only basal insulin if they are not meeting their glycemic goals.





“In humans, epidemiological and longitudinal studies have revealed direct associations between exposure to **POPs** (e.g., **organochlorine pesticides, dioxins, and polychlorinated biphenyls**) and the onset of metabolic syndrome or T2DM.

These effects were first observed after acute environmental exposure, such as the Seveso disaster.

More recent large-scale studies confirm higher circulating levels of EDs in people living with obesity and/or T2DM, strongly demonstrating that these compounds are independent risk factors for insulin resistance.”





Cual crees que será el papel de la IA en el desarrollo de tratamientos para la prevención o tratamiento de la diabetes en los próximos años?

La IA no sustituirá al endocrinólogo ni al fármaco, pero puede cambiar la pregunta clínica: de “qué tratamiento baja más la glucosa” a “qué intervención modifica mejor la trayectoria cardio-renal-metabólica de este paciente concreto”.

