

## ORIGINAL

## Efectos cardiometabólicos de la pérdida de peso

Idoia Genua<sup>a,b,c,1</sup>, Helena Sardà<sup>a,b,c,1</sup> y Antonio Pérez<sup>a,b,c,d,\*</sup><sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España<sup>b</sup> Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España<sup>c</sup> Institut de Recerca de Sant Pau (IIB Sant Pau), Barcelona, España<sup>d</sup> CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, España

Recibido el 27 de febrero de 2024; aceptado el 2 de abril de 2024

## PALABRAS CLAVE

Pérdida de peso;  
Factores de riesgo cardiovascular;  
Obesidad;  
Dislipemia;  
Diabetes;  
Inflamación

**Resumen** La prevalencia de sobrepeso y obesidad y, en consecuencia, de las comorbilidades relacionadas, está incrementándose de forma muy significativa a nivel mundial. Las guías recomiendan pérdidas de peso de > 5% para lograr efectos beneficiosos en las distintas comorbilidades metabólicas asociadas con la obesidad. Además, pérdidas de peso mayores (> 10%) producen mejorías más significativas, pudiendo incluso producir la remisión de algunas comorbilidades. En este capítulo, se revisa la evidencia del efecto de la pérdida de peso mediante distintas estrategias (cambios en estilo de vida, tratamiento farmacológico o cirugía bariátrica) sobre las principales enfermedades cardiometabólicas asociadas al exceso de tejido adiposo (diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, enfermedad hepática metabólica, inflamación, enfermedades cardiovasculares y mortalidad).

© 2024 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Weight loss;  
Cardiovascular risk factors;  
Obesity;  
Dyslipidemia;  
Inflammation

## Cardiometabolic effects of weight loss

**Abstract** The prevalence of overweight and obesity, and, consequently, associated comorbidities, is increasing significantly worldwide. The guidelines recommend a percentage of weight loss > 5% to achieve beneficial effects on metabolic comorbidities associated with obesity. Furthermore, greater weight losses (> 10%) produce more significant improvements, and may even produce remission of some of these comorbidities. In this chapter, we review the evidence of

*Abreviaturas:* DM, tipo 2, Diabetes tipo 2; HTA, Hipertensión arterial; EHmet, Enfermedad hepática metabólica; ECV, Enfermedades cardiovasculares; IMC, Índice de masa corporal; CV, Cardiovascular; arGLP1, Agonista del receptor similar al glucagón tipo 1; FA, Fibrilación auricular; IC, Insuficiencia cardíaca; IM, Infarto de miocardio; ACV, Accidente cerebrovascular.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aperez@santpau.cat](mailto:aperez@santpau.cat) (A. Pérez).

<sup>1</sup> Estos autores han contribuido por igual en este trabajo.

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2024.102953>

0212-6567/© 2024 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

the effect of weight loss through different strategies (lifestyle intervention, pharmacological treatment, or bariatric surgery) on the main cardiometabolic pathologies associated with excess adipose tissue (type 2 diabetes, high blood pressure, dyslipidemia, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, inflammation, cardiovascular diseases, and mortality).

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La prevalencia e incidencia del sobrepeso y de la obesidad se han incrementado de forma marcada en los últimos años. El exceso de tejido adiposo, en especial del tejido adiposo ectópico o visceral, está íntimamente relacionado con la insulinorresistencia y con la presencia de componentes del síndrome metabólico y otras comorbilidades. Entre las más frecuentes se encuentran la diabetes tipo 2 (DM tipo 2), la dislipidemia, la hipertensión arterial (HTA), la enfermedad hepática metabólica (EHmet), la apnea obstructiva del sueño y las enfermedades cardiovasculares (ECV)<sup>1</sup>. En los últimos años, también se ha asociado a la obesidad como causante de un estado inflamatorio crónico debido a la activación de adipoquinas y citoquinas que promueven la inflamación del tejido sistémico, el estrés oxidativo y otros estados proinflamatorios<sup>2</sup>.

La distribución de la grasa (subcutánea versus visceral) y la capacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo son cruciales para entender la susceptibilidad a las complicaciones metabólicas relacionadas con la obesidad. Sin embargo, la definición de obesidad está centrada en la utilización única del índice de masa corporal (IMC), lo que puede conllevar a la clasificación errónea de algunos pacientes desde el punto de vista del riesgo cardiometabólico. Además, la evidencia disponible sobre los beneficios de la reducción del exceso de adiposidad está basada esencialmente en la reducción del peso corporal total.

A pesar de estas limitaciones, es bien conocido que pérdidas de peso de 5-15% presentan efectos beneficiosos en la mayoría de las comorbilidades y un incremento en la calidad de vida<sup>1</sup> (fig. 1). Los beneficios ya se observan con pérdidas de peso alrededor del 5%, y se incrementan con pérdidas del peso corporal superiores al 10-15% (fig. 2). Para conseguir un descenso ponderal, los pilares fundamentales de tratamiento es el uso conjunto y escalonado de los cambios en el estilo de vida, los fármacos y la cirugía bariátrica, considerando las características y los objetivos individualizados para cada sujeto. En este artículo revisaremos las principales estrategias para la pérdida de peso y los efectos de dicha pérdida sobre las distintas comorbilidades metabólicas y vasculares.

## Estrategias para la reducción de peso

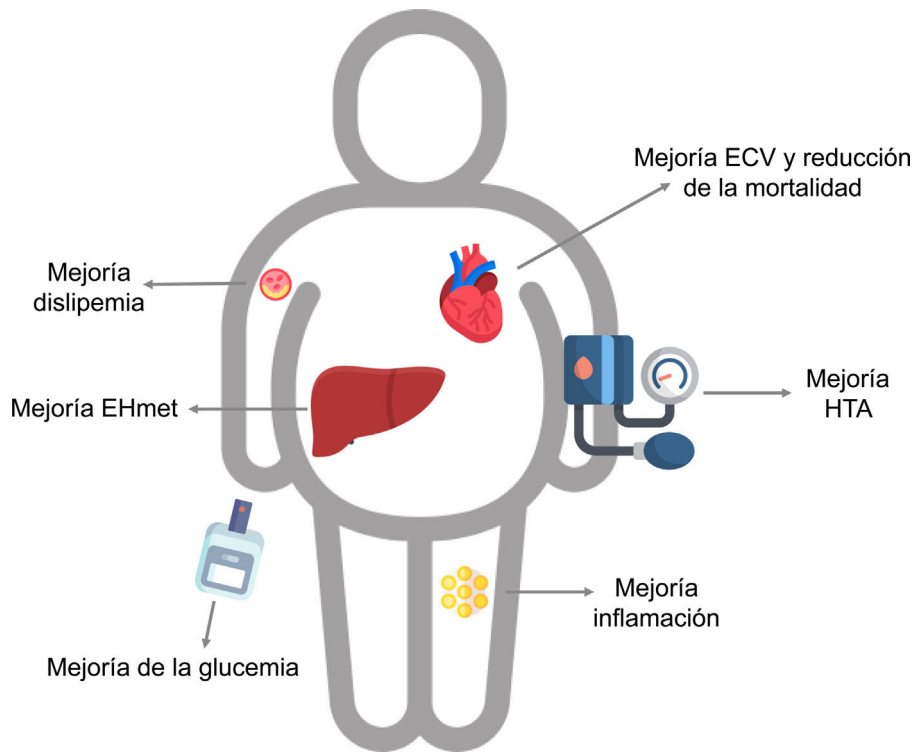
Las principales estrategias para la reducción del peso incluyen los cambios en el estilo de vida, el tratamiento con fármacos para la obesidad y la cirugía bariátrica (tabla 1).

## Estilo de vida

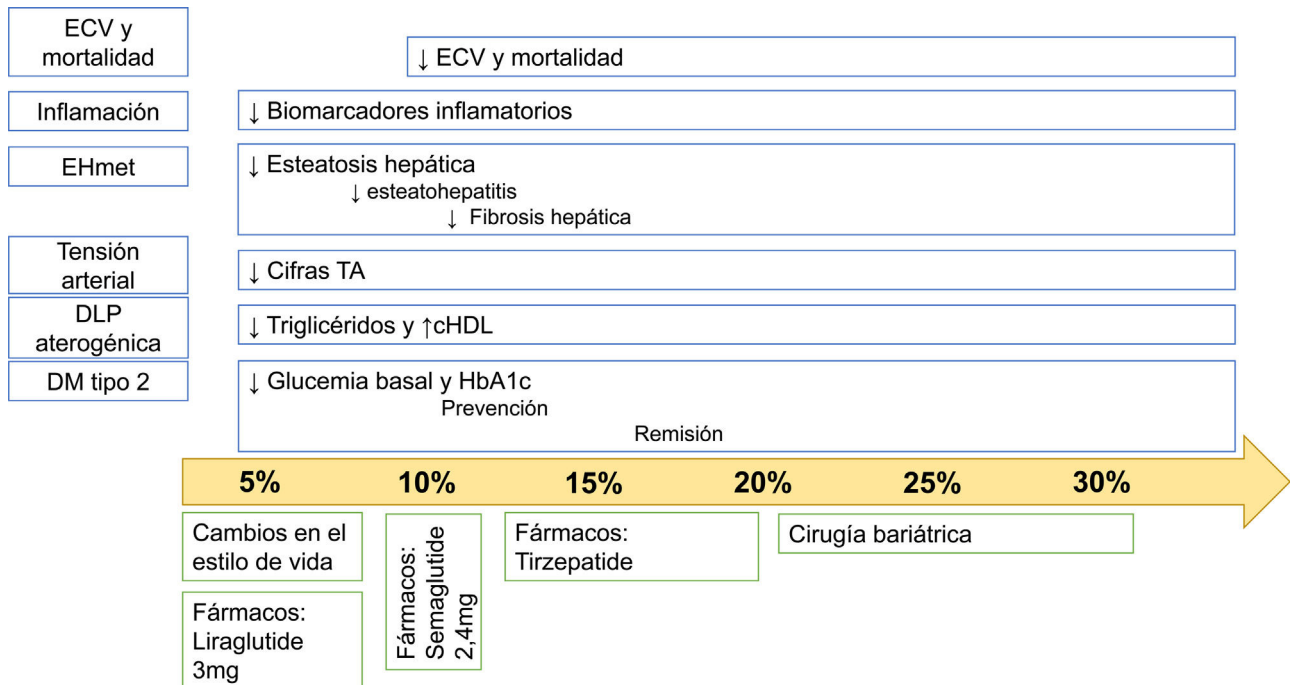
Los cambios en el estilo de vida son el pilar fundamental de cualquier intervención para la pérdida de peso. Se basan en cambios en la dieta (reducción de la ingesta calórica total), un incremento en el ejercicio físico y modificaciones de la conducta. El porcentaje de pérdida de peso que se suele alcanzar mediante cambios en el estilo de vida suele ser en torno a un 5%, pudiendo llegar hasta el 10% en algunos casos<sup>3-5</sup>. El estudio más conocido al respecto es el Look AHEAD, diseñado para evaluar los efectos de un programa intensivo de cambios en el estilo de vida a nivel cardiovascular (CV) en un grupo de paciente con DM tipo 2 y sobrepeso u obesidad. En este estudio, los participantes perdieron hasta un 8% del peso durante el primer año y  $\geq 5\%$  a los 8 años de seguimiento, con mejoría significativa de las distintas comorbilidades, aunque no encontró efectos significativos a nivel de ECV<sup>5</sup>. Sin embargo, tal y como se ve reflejado en la bibliografía, este porcentaje de pérdida no se mantiene en el tiempo y la reganancia de peso es frecuente<sup>3</sup>. Además, la implementación de las intervenciones intensivas con las que se han alcanzado estos porcentajes de pérdida de peso en los estudios no siempre es factible realizarla en la práctica clínica habitual. Debido a todo esto, para alcanzar pérdidas de peso mayores y más sostenidas en el tiempo, se puede considerar el uso de estrategias combinadas con fármacos o cirugía, siempre manteniendo como base los cambios en el estilo de vida<sup>6,7</sup>.

## Fármacos

En los últimos años, las agencias reguladoras, han aprobado fármacos con indicación específica para la pérdida de peso que han resultado seguros y eficaces. Inicialmente, solo se disponía de fármacos simpaticomiméticos supresores del apetito con potencial efecto adictivo. A finales de los 90 y solo en EE. UU. se aprobaron fármacos con mecanismos de acción a nivel del circuito serotoninérgico con posibles efectos adversos a nivel CV. Desde 1999 se dispone de orlistat, un inhibidor de la lipasa gastrointestinal, con el que se pueden conseguir pérdidas de peso en torno a un 3%, siendo infrecuentes las pérdidas de peso  $\geq$  al 5-10%<sup>3,6</sup>. A inicios del 2000 se aprobó, de forma transitoria rimonabant, un agonista de los receptores cannabinoides. Posteriormente, la combinación de un simpaticomimético y un anticonvulsivante (fentermina/topiramato) y en 2012 la lorcaserina, un agonista del receptor de serotonina, fueron rechazados por la EMA debido a que los beneficios no superaban los ries-



**Figura 1** Principales comorbilidades del sobrepeso/obesidad que mejoran con la reducción de peso. ECV: enfermedad cardiovascular; EHmet: enfermedad hepática metabólica; HTA: hipertensión arterial. Imágenes: Flaticon.com.



**Figura 2** Porcentaje de reducción de peso necesario y sus estrategias para mejorar las comorbilidades asociadas a la obesidad/sobrepeso.

En esta figura se muestra el porcentaje de pérdida de peso que se alcanza con las distintas estrategias y la reducción de peso necesaria para mejorar las diferentes comorbilidades asociadas a la adiposidad.

DLP: dislipemia; DM tipo2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; EHmet: enfermedad hepática metabólica; TA: tensión arterial.

**Tabla 1** Estrategias para la pérdida de peso

	Pérdida de peso	Limitaciones principales
Estilo de vida	+	Baja adherencia Reganancia frecuente
Fármacos (+ estilo de vida)	+ / ++	Baja disponibilidad Precio elevado No financiación por el Sistema Nacional de Salud
Cirugía bariátrica (+ estilo de vida)	+++	Invasivo Limitado a casos graves

gos. En 2014 se autorizó el uso de naltrexona/bupropión (Mysimba®), una combinación de un inhibidor de la recaptación de dopamina/noradrenalina y un antagonista del receptor opioide, que consigue un 4% de pérdida de peso adicional al obtenido con los cambios del estilo de vida. Finalmente, en 2015 las agencias reguladoras, aprobaron el uso del agonista del receptor similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) liraglutida, con las que se pueden conseguir pérdidas de peso en torno a un 6%, aproximadamente<sup>3,6</sup>. Por otro lado, semaglutida a dosis de 2,4 mg semanales, otro arGLP1 pendiente de comercialización en España, es el primer fármaco que logra pérdidas de peso > 10%. Por último, un agonista dual del receptor de GLP1 y GIP, tirzepatida, autorizado en EE. UU. y aprobado por la EMA, ha demostrado pérdidas de peso de hasta el 20%<sup>3</sup>.

### Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica está indicada en aquellos pacientes con un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> o  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades relacionadas con la obesidad o en aquellos casos individualizados que presentan un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> y mal control de la diabetes<sup>6,7</sup>. Disponemos de diferentes tipos de cirugía bariátrica, siendo las más utilizadas el *sleeve* gástrico y el *bypass* en Y de Roux. La cirugía bariátrica es la técnica que ha demostrado mayor eficacia en cuanto a la pérdida de peso y a su mantenimiento a lo largo del tiempo. Mediante el *sleeve* gástrico se pueden conseguir pérdidas de peso en torno a un 25% y mediante el *bypass* en Y de Roux se puede alcanzar hasta un 30%<sup>7,8</sup>.

En la [tabla 1](#) se resumen las estrategias para la pérdida de peso.

### Efecto de la reducción del peso sobre los factores de riesgo vasculares

#### Efectos sobre la diabetes mellitus tipo 2

Como se ha mencionado con anterioridad, la presencia de obesidad y, más concretamente, de exceso de tejido adiposo visceral, incrementa de forma significativa el riesgo de presentar DM tipo 2. La disminución de peso, implicando una disminución de grasa visceral, disminuye la resistencia a la insulina hepática y, por lo tanto, mejora la respuesta hepática a la insulina. Además, también puede mejorar la función de la célula  $\beta$ -pancreática al disminuir también el

tejido adiposo pancreático<sup>9</sup>. Todo ello, conlleva una mejoría del control glucémico que se manifiesta de forma temprana (días/semanas) con la pérdida de peso<sup>10</sup>.

Se sabe que la reducción de peso, sobre todo si es > 7-10%, puede prevenir o atrasar la aparición de DM tipo 2 en personas de riesgo<sup>4</sup>. Además, una vez la DM tipo 2 está establecida, la pérdida de peso es un pilar fundamental de su manejo en personas con sobrepeso u obesidad por los importantes beneficios sobre la glucemia basal y la HbA1c. Estos beneficios se observan ya a partir de pérdidas leves de peso > 3-5% y son proporcionales a la magnitud de la pérdida de peso, obteniéndose reducciones del 0,6-1% en la HbA1c con pérdidas de peso > 10%<sup>11,12</sup>. Incluso, se ha demostrado que pérdidas de peso > 15% pueden conseguir la remisión de la enfermedad (entendiendo como remisión una HbA1c < 6,5% sin medicación hipoglucemiante al menos durante 2 meses) en una proporción importante de pacientes con DM tipo 2<sup>12</sup>. Con la cirugía bariátrica, se alcanzan reducciones de peso del 25-30%. El estudio SOS demostró que hasta el 72% de las personas con DM tipo 2 presentaban remisión de la misma a los 2 años de la cirugía<sup>13</sup>. También ha demostrado prevenir la aparición de DM tipo 2, reduciendo su incidencia al menos en un 75%, incluso 15 años después de la cirugía<sup>13</sup>.

#### Efectos sobre la dislipemia aterogénica

La pérdida de peso también produce un efecto beneficioso en el perfil lipídico característico de la obesidad (dislipemia aterogénica) que se caracteriza por aumento de triglicéridos, disminución de cHDL y partículas LDL pequeñas y densas. En el origen de estas alteraciones juega un papel esencial el tejido adiposo ectópico, que favorece el aumento del flujo de ácidos grasos libres al hígado, el aumento de la lipogénesis *de novo* y el incremento de la secreción hepática de partículas ricas en triglicéridos. Estas partículas, a su vez, interaccionan con otras lipoproteínas, generando las alteraciones características de la dislipemia.

La reducción de peso, a través de la disminución del tejido adiposo ectópico y de la insulinoresistencia, mejora todos los componentes de la dislipemia aterogénica, siendo la disminución de los triglicéridos la modificación observada de forma más temprana tras la reducción de peso<sup>10</sup>. Reducciones de peso > 10% en personas con sobrepeso/obesidad reducen el riesgo de aparición de dislipemia en un 19%<sup>14</sup> y pérdidas de peso > 5% consiguen cambios clínicamente significativos con aumento de cHDL y disminución de los triglicéridos > 20 mg/dl<sup>11</sup>. Pérdidas de peso > 10% consiguen

disminución de los triglicéridos >40 mg/dl y aumento de cHDL > 4 mg/dl<sup>11</sup>. Además, la pérdida de peso mejora la distribución de las partículas LDL, con menor proporción de partículas pequeñas y densas y mayor de las grande<sup>15,16</sup>.

### Efectos sobre la hipertensión arterial

La HTA es un importante factor de riesgo cardiovascular estrechamente relacionada con el síndrome metabólico. La reducción de peso con diversas estrategias ha demostrado mejoría de las cifras de tensión arterial<sup>17</sup>, y esta mejoría se relaciona con la magnitud de la pérdida de peso. Pérdidas de peso del 5% consiguen disminuciones de aproximadamente 5 mmHg<sup>11</sup> y pérdidas de alrededor del 10% pueden reducir la TA en 10 mmHg<sup>11,17</sup>. Pérdidas de peso mayores, como las obtenidas tras la cirugía bariátrica, pueden provocar la remisión de la HTA en un 50% de las personas<sup>18</sup>.

### Efectos sobre la enfermedad hepática metabólica

La EHmet, la esteatohepatitis y la fibrosis se asocian muy frecuentemente a la obesidad. La esteatosis hepática mejora de forma proporcional a la pérdida de peso lograda y a mayores pérdidas de peso, se observa mayor mejoría histológica. Pérdidas de peso de al menos el 5% se asocian con una mejoría de la esteatosis, y pérdidas de peso > 10% con una mejoría de la esteatohepatitis e incluso la reversión o freno de la progresión de la fibrosis<sup>19</sup>. Pérdidas > 10%, logradas mediante tratamiento farmacológico, han demostrado revertir la esteatohepatitis en el 59% de los casos y reduce la progresión a fibrosis<sup>19</sup>. Pérdidas de peso superiores con cirugía bariátrica pueden llegar a revertir la esteatohepatitis hasta en un 85% y mejorar la fibrosis hasta en un 70%<sup>19</sup>.

### Efectos sobre la inflamación

Como ya indicamos, la acumulación de tejido adiposo a nivel visceral es el que se asocia con la disfunción metabólica y la enfermedad arteriosclerótica. El tejido adiposo visceral secreta adipocinas/citoquinas que actúan de forma autocrina y paracrina en las células endoteliales y células inmunes contribuyendo a la inflamación sistémica<sup>2</sup>.

Reducciones de peso de entre un 5-10% han demostrado reducciones en marcadores inflamatorios<sup>20,21</sup>. También reducciones de peso del 10-15%, logradas con la asociación de fármacos, reducen los marcadores de inflamación sistémica<sup>22,23</sup>. La cirugía bariátrica también consigue una disminución en los parámetros de inflamación<sup>24</sup>, aunque algunos estudios no han demostrado cambios o incluso han hallado un aumento en los marcadores inflamatorios<sup>25</sup>. No obstante, aunque la pérdida de peso, sobre todo mediante cirugía bariátrica, reduce la mortalidad<sup>26</sup>, valorar la contribución de la disminución de la inflamación con este descenso en la mortalidad es complicado.

### Efecto de la pérdida de peso sobre la enfermedad cardiovascular y la mortalidad

La mayoría de los estudios han demostrado que el IMC en forma de U o J, especialmente los valores extremos, y la pre-

sencia de obesidad central están asociados a un incremento en la mortalidad por todas las causas y causas específicas de mortalidad CV como la fibrilación auricular (FA), la insuficiencia cardíaca (IC), la cardiopatía hipertensiva o la cardiopatía isquémica<sup>1,27,28</sup>. Por lo tanto, la obesidad aumenta el riesgo de ECV en la prevención primaria, pero la evidencia en entornos de prevención secundaria es más controvertida. En este sentido, varios estudios epidemiológicos retrospectivos y prospectivos han demostrado un efecto potencialmente protector de la obesidad cuando coexiste con ECV, lo que se ha denominado paradoja de la obesidad<sup>1,29-31</sup>. En una cohorte de más de 130.000 pacientes con ECV de nuevo diagnóstico en el Reino Unido, el sobrepeso y la obesidad se relacionaron con un pronóstico más favorable de ictus, enfermedad vascular periférica y mortalidad posteriores (tanto los relacionados con ECV como por cualquier causa), independientemente de la presencia de otros factores de riesgo metabólico<sup>32</sup>.

Recientes metaanálisis muestran que la pérdida de peso no demuestra ningún efecto a nivel de mortalidad o ECV<sup>33</sup> o que incluso pérdidas de peso > 10% se relacionan con un incremento en la mortalidad y ECV<sup>34</sup>. Sin embargo, en un subestudio del estudio ADDITION pérdidas de peso > 10% se asociaron con una reducción en la incidencia de ECV<sup>35</sup>, y un análisis *post hoc* del estudio Look AHEAD muestra que aquellos pacientes con una pérdida de peso > 10% presentan una disminución en los eventos CV<sup>36</sup>.

Los agonistas del receptor de GLP1 (arGLP1) actualmente aprobados liraglutida, dulaglutida y semaglutida, han demostrado una reducción en la mortalidad por todas las causas y en el compuesto CV (muerte de causa CV, infarto de miocardio [IM] no fatal y accidente cerebrovascular [ACV] no fatal)<sup>37</sup> en pacientes con DM tipo 2 con y sin sobrepeso u obesidad. Liraglutida 3,0 mg, actualmente el único arGLP1 comercializado en España para la obesidad y el sobrepeso con comorbilidades, en un análisis *post hoc* del estudio SCALE mostró una tendencia a la disminución de los eventos CV<sup>38,39</sup>. Semaglutida a dosis de 2,4 mg semanales, ha demostrado que reduce la incidencia de mortalidad de causa CV, IM no fatal y ACV no fatal en pacientes con sobrepeso u obesidad y ECV conocida<sup>9</sup>. Por último, los efectos a nivel de ECV de tirzepatida se están evaluando en el estudio SURMOUNT-MOO.

El tratamiento mediante la cirugía bariátrica ha demostrado en varios estudios una reducción en la mortalidad por todas las causas en torno a un 30-40%<sup>1</sup>. Esta reducción se debe sobre todo a una reducción en la mortalidad de causa CV y por cáncer<sup>40</sup>. La cirugía bariátrica, mediante *sleeve* gástrico, *bypass* en Y de Roux o banda gástrica, ha demostrado una menor incidencia en la ECV, el IM, la IC, el ACV, la FA, la mortalidad de causa CV y la mortalidad por todas las causas<sup>40,41</sup>. Además, estudios recientes demuestran una mejoría modesta en el remodelado cardíaco tras la cirugía bariátrica<sup>42</sup>.

En conclusión, en general pérdidas de peso > 10% se han asociado con una reducción en la mortalidad por todas las causas y el compuesto CV, aunque la mayoría de los estudios se han realizado con fármacos y la evidencia con medidas del estilo de vida es menor. Además, probablemente el tiempo necesario para que se produzca la reducción de la arteriosclerosis es más prolongado que los periodos de estudio evaluados en muchos estudios. Actualmente, hay varios

estudios en curso con nuevos fármacos que evalúan su efecto en la mortalidad y la ECV, y que contribuirán a aclarar el efecto de la reducción de peso sobre estos resultados de salud en diferentes escenarios clínicos<sup>43</sup>.

### Lo conocido sobre el tema

- La prevalencia del sobrepeso y la obesidad está en aumento.
- La pérdida de peso mejora las comorbilidades asociadas al exceso de adiposidad.

### Qué aporta este estudio

- Se revisan los efectos de distintas estrategias (cambios en el estilo de vida, tratamiento farmacológico o cirugía bariátrica) sobre la pérdida de peso.
- Se revisa el efecto del porcentaje de la pérdida de peso sobre las diferentes comorbilidades metabólicas.

### Financiación

Este trabajo fue apoyado por el Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigaciones Sanitarias [PI20-00334]) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas [CIBERDEM] de España.

### Conflicto de intereses

I.G. ha recibido financiación para la asistencia de congresos y cursos de Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Eli Lilly, MSD, Boehringer Ingelheim, Esteve, Amgen, Daiichi Sankyo y AstraZeneca. También ha recibido honorarios por conferencias de Sanofi Aventis.

H.S. ha recibido financiación para la asistencia de congresos y cursos de Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Eli Lilly, Abbott, Menarini, MSD, Boehringer Ingelheim, Esteve, Daiichi Sankyo y AstraZeneca.

A.P. ha sido consultor o ha recibido ayudas para la investigación, honorarios por conferencias, o asistencia a congresos por parte de Sanofi Aventis, Almirall, Novo Nordisk, Eli Lilly, MSD, Abbott, Boehringer Ingelheim, Esteve, Gilead, Novartis, Amgen, Menarini, Amarin, Daiichi Sankyo y AstraZeneca.

### Bibliografía

1. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care of Patients with Obesity. *Endocrine Practice*. 2016;22:1–203.
2. Henning RJ. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: A review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiovasc Dis*. 2021;11:504–29.
3. Usman MS, Davies M, Hall ME, Verma S, Anker SD, Rosenstock J, et al. The cardiovascular effects of novel weight loss therapies. *Eur Heart J*. 2023;44:5036–48.
4. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403.
5. Wing RR, Bray GA, Cassidy-Begay M, Clark JM, Coday M, Egan C, et al. Effects of Intensive Lifestyle Intervention on All-Cause Mortality in Older Adults With Type 2 Diabetes and Overweight/Obesity: Results From the Look AHEAD Study. *Diabetes Care*. 2022;45:1252–9.
6. Cefalu WT, Bray GA, Home PD, Garvey WT, Klein S, Pi-Sunyer FX, et al. Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2015;38:1567–82.
7. Garvey WT. New Horizons. A New Paradigm for Treating to Target with Second-Generation Obesity Medications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:e1339–47.
8. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16:175–247.
9. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:726–36.
10. Sattar N, Deanfield J, Delles C. Impact of intentional weight loss in cardiometabolic disease: What we know about timing of benefits on differing outcomes? *Cardiovasc Res*. 2024;119:e167–71.
11. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1481–6.
12. 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;391:541–51.
13. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (<sc>SOS</sc>) trial – A prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273:219–34.
14. Haase CL, Lopes S, Olsen AH, Satyrganova A, Schnecke V, McEwan P. Weight loss and risk reduction of obesity-related outcomes in 0.5 million people: Evidence from a UK primary care database. *Int J Obes*. 2021;45:1249–58.
15. Genua I, Puig N, Miñambres I, Benítez S, Gil P, Grau-Agramunt M, et al. Changes in the Composition and Function of Lipoproteins after Bariatric Surgery in Patients with Severe Obesity. *J Clin Med*. 2021;10:1716.
16. Siri-Tarino PW, Williams PT, Fernstrom HS, Rawlings RS, Krauss RM. Reversal of Small, Dense LDL Subclass Phenotype by Normalization of Adiposity. *Obesity*. 2009;17:1768–75.
17. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients*. 2019;11:1667.
18. Hall ME, Cohen JB, Ard JD, Egan BM, Hall JE, Lavie CJ, et al., American Heart Association Council on Hypertension; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Stroke Council. Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2021;78:e38–50.

19. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocrine Practice*. 2022;28:528–62.
20. Stentz FB, Lawson D, Tucker S, Christman J, Sands C. Decreased cardiovascular risk factors and inflammation with remission of type 2 diabetes in adults with obesity using a high protein diet: Randomized control trial. *Obesity Pillars*. 2022;4:100047.
21. Kitabchi AE, McDaniel KA, Wan JY, Tylavsky FA, Jacovino CA, Sands CW, et al. Effects of High-Protein Versus High-Carbohydrate Diets on Markers of  $\beta$ -Cell Function, Oxidative Stress, Lipid Peroxidation, Proinflammatory Cytokines, and Adipokines in Obese, Premenopausal Women Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:1919–25.
22. Sandsdal RM, Juhl CR, Jensen SBK, Lundgren JR, Janus C, Blond MB, et al. Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: A randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22:41.
23. Mashayekhi M, Beckman JA, Nian H, Garner EM, Mayfield D, Devin JK, et al. Comparative effects of weight loss and incretin-based therapies on vascular endothelial function, fibrinolysis and inflammation in individuals with obesity and prediabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25:570–80.
24. Lautenbach A, Stoll F, Mann O, Busch P, Huber TB, Kielstein H, et al. Long-Term Improvement of Chronic Low-Grade Inflammation After Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2021;31:2913–20.
25. Zhang C, Zhang J, Liu Z, Zhou Z. More than an Anti-diabetic Bariatric Surgery, Metabolic Surgery Alleviates Systemic and Local Inflammation in Obesity. *Obes Surg*. 2018;28:3658–68.
26. Biobaku F, Ghanim H, Monte SV, Caruana JA, Dandona P, Bariatric Surgery: Remission of Inflammation, Cardiometabolic Benefits, and Common Adverse Effects. *J Endocr Soc*. 2020;4:bvaa049.
27. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: A population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:944–53.
28. Huai P, Liu J, Ye X, Li W-Q. Association of Central Obesity With All Cause and Cause-Specific Mortality in US Adults: A Prospective Cohort Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:816144.
29. Wang ZJ, Zhou YJ, Galper BZ, Gao F, Yeh RW, Mauri L. Association of body mass index with mortality and cardiovascular events for patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2015;101:1631–8.
30. Doehner W, Erdmann E, Cairns R, Clark AL, Dormandy JA, Ferrannini E, et al. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: An analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol*. 2012;162:20–6.
31. Park S-J, Ha KH, Kim DJ. Body mass index and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome by diabetes status: The obesity paradox in a Korean national cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:191.
32. Akyea RK, Ntaios G, Doehner W. Obesity, metabolic health and clinical outcomes after incident cardiovascular disease: A nationwide population-based cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14:2653–62.
33. Strelitz J, Lawlor ER, Wu Y, Estlin A, Nandakumar G, Ahern AL, et al. Association between weight change and incidence of cardiovascular disease events and mortality among adults with type 2 diabetes: A systematic review of observational studies and behavioural intervention trials. *Diabetologia*. 2022;65:424–39.
34. Huang S, Shi K, Ren Y, Wang J, Yan W-F, Qian W-L, et al. Association of magnitude of weight loss and weight variability with mortality and major cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:78.
35. Strelitz J, Ahern AL, Long GH, Hare MJL, Irving G, Boothby CE, et al. Moderate weight change following diabetes diagnosis and 10 year incidence of cardiovascular disease and mortality. *Diabetologia*. 2019;62:1391–402.
36. Gregg E, Jakicic J, Blackburn G, Bloomquist P, Bray G, Clark J, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: A post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:913–21.
37. Lee MMY, Kristensen SL, Gerstein HC, McMurray JJV, Sattar N. Cardiovascular and mortality outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis with the FREEDOM cardiovascular outcomes trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16:102382.
38. Usman MS, Davies M, Hall ME, Verma S, Anker SD, Rosenstock J, et al. The cardiovascular effects of novel weight loss therapies. *Eur Heart J*. 2023;44:5036–48.
39. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389:2221–32.
40. Cui B, Wang G, Li P, Li W, Song Z, Sun X, et al. Disease-specific mortality and major adverse cardiovascular events after bariatric surgery: A meta-analysis of age, sex, and BMI-matched cohort studies. *Int J Surg*. 2023;109:389–400.
41. Chandrakumar H, Khatun N, Gupta T, Graham-Hill S, Zhyvotovska A, McFarlane SI. The Effects of Bariatric Surgery on Cardiovascular Outcomes and Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15:e34723.
42. Stencel J, Alai HR, Dhore-patil A, Urina-Jassir D, Le Jemtel TH. Obesity, Preserved Ejection Fraction Heart Failure, and Left Ventricular Remodeling. *J Clin Med*. 2023;12:3341.
43. Abdul Wahab R, le Roux CW. A review of the evidence on cardiovascular outcomes from obesity treatment. *Obesity Pillars*. 2023;7:100071.