

Mantenimiento de la pérdida de peso con ejercicio, liraglutida o ambas combinadas

Raúl Parra Garcés.

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa.

Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, Svane MS, Bandholm T, Bojsen-Møller KN, Blond MB, Jensen JB, Stallknecht BM, Holst JJ, Madsbad S, Torekov SS. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. N Engl J Med. 2021 May 6;384(18):1719-1730. doi: 10.1056/NEJMoa2028198. PMID: 33951361.

La prevalencia de la obesidad está en aumento, con los efectos negativos que esto tiene sobre la salud. Una disminución del peso corporal entre 3 y 5% se ha asociado con una reducción de los factores de riesgo asociados a la obesidad, aunque una pérdida de peso mayor, entre 5 y 15% del peso inicial, es recomendado para pacientes con comorbilidades, obesidad mórbida o ambos. Sin embargo, la recuperación del peso ocurre frecuentemente a menos que se siga un programa estructurado de mantenimiento de peso.

La liraglutida es un análogo humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), usado en el tratamiento de la obesidad porque induce pérdida de peso y mantiene la pérdida de peso al menos durante un año, principalmente a través de la inhibición del apetito.

La liraglutida se une al receptor de GLP-1 (GLP-1R) y lo activa. El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos, pero el mecanismo de acción exacto no está completamente conocido. En estudios llevados a cabo con animales, la administración periférica de liraglutida supuso la absorción en regiones específicas del cerebro implicadas en la regulación del apetito, donde la liraglutida, a través de la activación específica de GLP-1R, aumentó la saciedad y redujo las señales de hambre principales que permitieron perder peso.

Contribuye, además, a reducir el peso corporal en humanos principalmente a través de la pérdida de materia grasa con reducciones relativas de grasa visceral que son mayores que la pérdida de grasa subcutánea. Regula el apetito porque aumenta la sensación de plenitud y saciedad, a la vez que reduce la sensación de hambre y el posible consumo de alimentos, lo que conduciría a una reducción en la ingesta de alimentos. En comparación con el placebo, la liraglutida no incrementa el gasto de energía.

La liraglutida estimula la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de forma glucosa-dependiente, lo que reduce la glucosa en ayunas y posprandial. El efecto hipoglucemiante es mayor en pacientes con prediabetes y diabetes que en los pacientes con normogluceemia. Los ensayos clínicos sugieren que la liraglutida mejora y mantiene la función de las células beta según la relación proinsulina/insulina. (1)

La elección de la estrategia más adecuada para el mantenimiento de una pérdida de peso saludable sigue siendo una pregunta abierta. El objetivo de este estudio fue investigar la eficacia de 1 año de tratamiento con un programa de ejercicio de moderado a vigoroso, liraglutida a una dosis de 3mg al día, o la combinación de ejercicio y liraglutida, comparados con placebo, para el mantenimiento de la pérdida de peso inducida por una dieta hipocalórica. (2)

Métodos

Diseño del estudio

El estudio aleatorizado, controlado con placebo, se realizó en el Hospital Hvidovre y la Universidad de Copenhagen, Dinamarca. Los participantes siguieron una dieta baja en calorías de 800kcal al día (Cambridge Weight Plan) por 8 semanas. Todos los participantes que perdieron al menos 5% de su peso inicial fueron asignados aleatoriamente, en un ratio 1:1:1:1, a una de las siguientes estrategias de tratamiento durante 1 año: ejercicio más placebo (grupo ejercicio), liraglutida más actividad física habitual (grupo liraglutida), ejercicio más liraglutida (grupo combinado), o placebo más actividad física habitual (grupo placebo). La aleatorización fue estratificada de acuerdo con el sexo y la edad (<40 años vs. >40 años de edad).

Los participantes, asesores e investigadores eran ciegos para la asignación de liraglutida o placebo. Para facilitar el mantenimiento de la pérdida de peso posterior a la aleatorización, todos los participantes debían asistir a 12 consultas individuales que incluían la medición del peso corporal y un soporte nutricional de acuerdo con las recomendaciones dietéticas para la pérdida de peso de las autoridades danesas.

Participantes

Los participantes fueron adultos entre 18 y 65 años, con obesidad (índice de masa corporal [IMC] 32 a 43). La diabetes (tipo 1 o 2) fue un criterio mayor de exclusión.

Intervenciones

La liraglutida o placebo de aspecto similar fueron inyectados por vía subcutánea, iniciando a una dosis de 0.6mg al día, e incrementos de 0.6mg por día, con supervisión semanal; la dosis objetivo fue 3mg al día.

Objetivos

El objetivo primario fue un cambio en el peso corporal (en kilogramos) desde la aleatorización hasta la semana 52 de seguimiento. El objetivo secundario fue el cambio en el porcentaje de grasa corporal, desde la aleatorización hasta la semana 52.

Análisis estadístico

El análisis se realizó según intención de tratar.

Resultados

Población

El ensayo se realizó desde agosto 2016 a noviembre 2019. Un total de 215 participantes iniciaron una dieta hipocalórica, de los cuales 195 perdieron al menos 5% de su peso corporal basal. Durante 8 semanas de dieta hipocalórica, los participantes perdieron una media de 13.1kg (intervalo de confianza [IC] 95%, 12.4-13.7), lo que era equivalente a un 12% de peso corporal. Estos 195 participantes se sometieron a aleatorización. Un total de 166 participantes (85%) acudieron a la visita de revisión en la semana 52, incluyendo: 40 de 48 (83%) en el grupo ejercicio, 41 de 49 (84%) en el grupo liraglutida, 45 de 49 (92%) en el grupo combinado, y 40 de 49 (82%) en el grupo placebo.

Mantenimiento de la pérdida de peso a 1 año

Adherencia a las intervenciones

La duración media del ejercicio semanal fue 118±74 minutos a una intensidad de 78±4% de la frecuencia cardíaca máxima en el grupo ejercicio y de 111±73 minutos a una intensidad de 79±5% de frecuencia cardíaca máxima en el grupo combinado, que correspondía con una adherencia de 119±70% y 113±71%, respectivamente, del volumen de ejercicio recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La dosis media de liraglutida fue 2.8±0.4mg al día en el grupo liraglutida, y 2.8±0.7mg en el grupo combinado.

Peso y porcentaje de grasa corporal

Después de una dieta hipocalórica, los participantes consiguieron una disminución adicional del peso corporal de una media de -3.4kg en el grupo combinado, pero un incremento medio de +6.1kg en el grupo placebo, resultando en una diferencia de tratamiento de -9.5kg (IC 95% -13.1 a -5.9; P<0.001). La pérdida de peso inicial se mantuvo en el grupo ejercicio, con un efecto del tratamiento comparado con placebo de

-4.1kg (IC 95% -7.8 a -0.4; P=0.03). El tratamiento con liraglutida también resultó en el mantenimiento de la pérdida de peso inicial, con un efecto del tratamiento comparado con placebo de -6.8kg (IC 95% -10.4 a -3.1; P<0.001). En el grupo combinado, el efecto del tratamiento comparado con placebo de -5.4kg (IC 95% -9.0 a -1.7; P=0.004), y el efecto del tratamiento comparado con liraglutida fue de -2.7kg (IC 95% -6.3 a -0.8; P=0.13).

La media de pérdida de peso desde antes de la dieta hipocalórica hasta el final del ensayo fue de 15.7% de peso corporal basal en el grupo combinado, 10.9% en el grupo ejercicio, 13.4% en el grupo liraglutida, y 6.7% en el grupo placebo.

El porcentaje de grasa corporal adicional reducido en el grupo combinado fue de -1.7% (IC 95%, -3.2 a 0.2) comparado con el grupo ejercicio (P=0.02), y -1.9% (IC 95%, -3.3 a -0.5) comparado con el grupo liraglutida (P=0.009).

El ejercicio y la estrategia combinada fueron asociados con el mantenimiento de la mejoría inicial en la percepción del estado general de salud en los participantes, que no se observó con placebo o liraglutida.

Seguridad

En al menos 10% de los participantes se registraron efectos adversos. Eventos gastrointestinales, pérdida de apetito y mareos fueron los más frecuente reportados entre los que recibieron liraglutida (grupo liraglutida y grupo combinado). Colelitiasis y palpitaciones fueron los dos eventos adversos más importantes reportados también el grupo liraglutida. Después de 1 año, el tratamiento con liraglutida solo fue asociado con incremento de la frecuencia cardiaca basal. La incidencia de otros efectos adversos fue similar entre todos los grupos del ensayo.

Discusión

Todos los grupos de tratamiento activo disminuyeron el peso y el porcentaje de grasa corporal después de 1 año, comparado con el aumento en estos parámetros observado en el grupo placebo. La estrategia combinada redujo el peso y grasa corporales aproximadamente el doble de lo que se logró con las estra-

tegias únicas, además de estar asociado a beneficios adicionales como mejoría de la hemoglobina glicada, sensibilidad a la insulina, capacidad cardiorrespiratoria, funcionamiento físico, y bienestar emocional.

Una reducción del peso total fue similar al 15% observado después de 68 semanas de tratamiento con semaglutida (otro análogo humano del péptido-1 similar al glucagón [GLP-1]), administrado por vía subcutánea a una dosis de 2.4mg semanal como adición a cambios en el estilo de vida (Actualmente no está aprobado por ninguna agencia gubernamental a estas dosis para esta indicación). (3) En este ensayo, los participantes del grupo placebo recuperaron, en promedio, 6.1kg, que fue el equivalente a 45% del peso que habían perdido inicialmente. Esto demuestra la importancia de implementar un tratamiento estructurado después de la pérdida de peso. El ejercicio fue asociado con mejoría de la capacidad cardiorrespiratoria, aumento de la masa muscular, y prevención de la ganancia de 4kg de grasa corporal.

El tratamiento con liraglutida resultó en el mantenimiento de la pérdida de peso inicial, con un efecto del tratamiento comparado con placebo de -6.8kg, que es similar a los resultados de estudios previos, (4-6) y fue además asociado con pérdida de masa grasa. La combinación de ejercicio con liraglutida fue asociada con pérdida de masa grasa y reducción en la circunferencia de la cintura que fue aproximadamente el doble de lo observado con cada tratamiento individual.

Ambos, el grupo liraglutida y el grupo combinado lograron reducciones adicionales del nivel de hemoglobina glicada, lo que podría ser considerado como disminución del riesgo de nueva aparición de diabetes. Por el contrario, el grupo ejercicio y el grupo combinado presentaron un incremento de la capacidad cardiorrespiratoria de los participantes a una magnitud que fue asociada a una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular y todas las causas de mortalidad. Además, estas estrategias mantuvieron también la salud general.

El porcentaje de participantes que completó el ensayo fue elevado en todos los grupos (82 a 92%), siendo el más alto en el grupo combinado. Solo el grupo combinado fue asociado con mejoría de la sensibilidad a la insulina y la capacidad física comparado con placebo.

Las limitaciones de este ensayo incluyen el hecho de que los resultados pueden no ser generalizables a personas mayores (>65 años), obesidad mórbida mayor de IMC>43, comorbilidades (diabetes), y personas con poca adherencia programas de ejercicio de intensidad moderada a intensa.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Saxenda. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992003/FT_115992003.html
2. Tomado y adaptado de: Lundgren J, Janus C, Jensen SBK, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *NEJM* 2021; 384:18
3. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989.
4. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374: 1606-16.
5. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373:11-22.
6. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, et al. Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Metab* 2018;28(1):23-32.e3. 24. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443-51.