

## ¿Promueve la semaglutida la adherencia a las medidas de estilo de vida para la pérdida de peso? Influencia en vida real de la semaglutida en las personas que viven con sobrepeso/obesidad en la pérdida de peso y el ejercicio físico.

Antelm Pujol<sup>a\*</sup>, Aina Bonet<sup>b</sup>, Apolonia Gil<sup>b</sup>, Joana Nicolau<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitario Son Llàtzer. Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa). Ctra Manacor, km 4, 07198 Palma de Mallorca, Balears, Spain.

<sup>b</sup>Clínica Rotger (Grupo Quirón). Vía Roma, 3, 07012 Palma de Mallorca, Balears, Spain.

\*Corresponding author: Antelm Pujol. Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitario Son Llàtzer. Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa). Ctra Manacor, km 4, 07198 Palma de Mallorca, Balears, Spain

E-mail: antelm.pujol@gmail.com

DOI: <https://www.doi.org/10.53435/funj.00962>

Recepción: 29-Octubre-2023

Aceptación: Diciembre-2023

Publicación online: N° Marzo 2024

### Resumen

La semaglutida es un tratamiento efectivo y seguro para la pérdida de peso y aumentaría la adherencia a las intervenciones de estilo de vida. La combinación de semaglutida y el ejercicio físico podría mejorar salud, funcionalidad y salud mental de las PWO. 69 PWO que previamente no han conseguido una pérdida de peso significativa fueron evaluados al inicio y a los 3 meses. Todos los pacientes recibieron semaglutida subcutánea semanal con indicación out-off-lable para pérdida de peso. La composición corporal se midió mediante bioimpedancia. La actividad física fue autoreportada. 69 PWO (82.6% ♀, 43.7±años y 34.3±6kg/m<sup>2</sup>) después de 3 meses de semaglutida experimentan una reducción del peso (96.1±20.9 vs 91.3±19.7kg; p<0.01) y de la masa grasa (41.6±15.4 vs 30.4±7.5kg; p<0.0001). Sin diferencias significativas en la masa libre de grasa (p=0.2). La proporción de PWO que realiza ejercicio físico de forma regular incrementó (15.9 vs 52.2%; p<0.001) siendo el incremento en la realización de ejercicio físico el mejor predictor de la pérdida de peso (p=0.003). Nuestro estudio sería el primero en mostrar que la semaglutida puede promover la adherencia a hábitos saludables, especialmente

el ejercicio físico, resultando en beneficios para la salud más allá de la pérdida de peso.

### Palabras clave:

- Ejercicio físico
- Estilo de vida
- Semaglutida
- Pérdida de peso
- Obesidad
- Medicamentos contra la obesidad

### Puntos clave

- La semaglutida es un tratamiento efectivo para la pérdida/mantenimiento de peso en PWO en vida real y a corto plazo sin impacto negativo en la masa libre de grasa en personas que previamente no habían conseguido mantener/perder el peso deseado solamente con medidas de estilo de vida.
- Dosis bajas de semaglutida mejorarían la adherencia al ejercicio físico regular.
- La promoción de las medidas de estilo de vida, especialmente el ejercicio físico, tiene beneficios en la salud física y mental, más allá de la pérdida/mantenimiento de peso.

## Could semaglutide promote lifestyle interventions? Influence of semaglutide among people living with overweight/obesity on weight loss and physical activity in a real-world scenario

### Abstract

Lifestyle interventions are the cornerstone of weight management, especially physical activity. Semaglutide is

an effective and safety therapy for weight loss and could enhance the adherence to lifestyle interventions. Thus, the combination of semaglutide and physical activity could improve medical, functional, and psychological health. 69

PWO who previously failed to achieve or maintain a significant weight loss despite lifestyle interventions were evaluated baseline and after 3 months. All patients were prescribed weekly sc semaglutide with an out-of-label indication for weight reduction. Body composition was evaluated using a bioimpedance device. Physical activity was auto reported. 69 PWO (82.6%♀, 43.7±1years, and 34.3±6kg/m<sup>2</sup>) after 3 months of semaglutide there was a significant reduction in weight (96.1±20.9 vs 91.3±19.7kg; p<0.01) and fat mass (41.6±15.4 vs 30.4±7.5kg; p<0.0001). No differences were seen regarding free fat mass (32.1±8.4 vs 30.4±7.5kg; p=0.2). Moreover, the proportion of PWO with regular exercise was increased (15.9 vs 52.2%; p<0.001). Logistic regression analysis showed that the increase in daily exercise predicted a greater weight loss (p=0.003). For the first time we identify that the treatment with low dose semaglutide may help promoting the adoption of healthy lifestyle habits and, thus, resulting in positive outcomes beyond body weight.

## Keywords:

- Physical activity
- Lifestyle interventions
- Semaglutide
- Weight loss
- Obesity
- Anti-obesity drugs

## Highlights

- Semaglutide is an effective weight management treatment in PwO in a real-world scenario at short term without a negative impact on fat-free mass in persons who previously failed to achieve or maintain significant weight loss with lifestyle interventions only.
- Low dose semaglutide could improve the adherence to a regular physical activity routine.
- The promotion of healthy lifestyle attitudes as physical activity has a beneficial effect on physical and mental health beyond weight loss/maintenance.

## Introducción

La prevalencia de la obesidad ha ido en aumento en los últimos años, alcanzando un estatus de pandemia<sup>1</sup>. Según el nuevo Informe Regional sobre Obesidad de la Organización Mundial de la Salud, ningún país de Europa está en camino de detener el aumento de la obesidad<sup>1</sup>. En España, en 2019 una de cada tres personas entre 3 y 24 años vive con sobrepeso u obesidad<sup>2</sup>. Además, los confinamientos introducidos para frenar la propagación de la pandemia del SARS-CoV2 han aumentado la probabilidad de ganancia de peso<sup>3</sup>. Debe tenerse en cuenta que por cada aumento de 5 unidades en el índice de masa corporal (IMC) por encima de 25 kg/m<sup>2</sup>, la mortalidad general aumenta en un 29%, la mortalidad cardiovascular en un 41% y la mortalidad relacionada con la diabetes en un 210%<sup>4</sup>. Las personas con un índice de masa corporal de 30-34.9 kg/m<sup>2</sup> tienen un riesgo de mortalidad general un 40% mayor que las personas con un peso corporal normal<sup>5</sup>. Para las personas con un IMC >40 kg/m<sup>2</sup>, el aumento del riesgo de mortalidad se acerca al 100%<sup>5</sup>. Zhou et al. 2021 en un estudio de cohorte prospectivo de 381363 participantes del Biobanco del Reino Unido con un seguimiento medio de 11.2 años, encontraron que los participantes clasificados como obesos metabólicamente sanos en comparación con los pacientes no obesos metabólicamente

sanos tenían tasas significativamente más altas de desarrollo de diabetes, enfermedad cardiovascular aterosclerótica incidente y fatal, insuficiencia cardíaca y enfermedades respiratorias<sup>6</sup>. 13 tipos de cáncer pueden atribuirse al exceso de grasa corporal y, además, la obesidad se asocia con un peor pronóstico para diversas neoplasias malignas<sup>7</sup>. Por lo tanto, la obesidad debe tratarse a cualquier edad como una condición crónica, progresiva y recurrente con múltiples y graves comorbilidades asociadas.

El sedentarismo es un patrón de estilo de vida adquirido por un número creciente de personas. En España, en 2020, hasta el 6,4% de las personas mayores de 15 años se consideraban sedentarias<sup>8</sup>. La piedra angular del manejo de las personas con obesidad es la intervención en el estilo de vida. Las modificaciones en el estilo de vida son cruciales para lograr los resultados deseados. Elegir alimentos densos en nutrientes y reducir el tamaño de las porciones para inducir un balance calórico negativo son obligatorios en la intervención nutricional. La mejora de los hábitos de sueño podría ayudar a aumentar la saciedad y la plenitud, así como los niveles de actividad durante el día, promoviendo la preservación de la masa corporal magra y reduciendo el estrés y la ansiedad<sup>9</sup>. La actividad física es altamente efectiva para reducir el riesgo de



mortalidad cardiovascular; independientemente de la pérdida de peso, especialmente cuando se involucran actividades de intensidad moderada a alta. Gaesser et al. 2021 proponen una estrategia neutra para el peso para el tratamiento de la obesidad, porque la pérdida de peso no está consistentemente asociada con un menor riesgo de mortalidad, mientras que el aumento de la actividad física y el ejercicio han demostrado reducir el riesgo de mortalidad<sup>10</sup>.

Se considera que un objetivo de pérdida de peso del 5-10% es clínicamente significativo porque reduce los factores de riesgo cardiovascular y mejora algunas comorbilidades en personas con obesidad<sup>11</sup> it is not clear if 5% to 10% weight reductions correspond to clinically important improvements in health-related quality of life (HRQL). Sin embargo, podría ser necesario apuntar a pérdidas de peso mayores, iguales o superiores al 10%, en aquellos con un IMC igual o mayor a 35 kg/m<sup>2</sup> o en alto riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la obesidad<sup>11</sup> it is not clear if 5% to 10% weight reductions correspond to clinically important improvements in health-related quality of life (HRQL). Los participantes en el ensayo *the Action for Health in Diabetes trial* (Look AHEAD) fueron asignados al azar a una intervención intensiva en el estilo de vida o apoyo y educación para la diabetes. El primer grupo perdió menos del 10% de su peso corporal después de 1 año<sup>12</sup>. Por lo tanto, las intervenciones en el estilo de vida podrían no ser suficientes para reducir las complicaciones y, por lo tanto, se debe considerar el tratamiento farmacológico.

La adherencia a las intervenciones en el estilo de vida para reducir el peso o mejorar la salud es un desafío<sup>13</sup>. Además, la recuperación del peso es una preocupación importante. Anderson et al. en un metaanálisis de 29 estudios de pérdida de peso a largo plazo (seguimiento de 4 o 5 años), más de la mitad del peso perdido se recuperó dentro de los dos años, y más del 80% del peso perdido se recuperó después de cinco años desde la intervención<sup>14</sup>. Además, cada intento de perder peso es un desafío porque las fluctuaciones de peso durante los intentos de pérdida de peso pueden ser un factor que aumenta el riesgo cardiovascular y de mortalidad en personas con diabetes tipo 2 (DM2)<sup>15</sup>.

En España, el uso de terapias farmacológicas para tratar la obesidad se considera en pacientes con un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> cuando no se ha logrado una pérdida de peso mayor al 5% después de 3-6 meses desde el inicio de un programa de estilo de vida<sup>16</sup>. Además, se debe considerar el

tratamiento farmacológico en pacientes con un IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> y comorbilidades relacionadas con la obesidad<sup>16</sup>. En la actualidad, la liraglutida subcutánea diaria de 3 mg es el único análogo de GLP-1 (agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1) aprobado en España para el tratamiento de la obesidad. El ensayo clínico SCALE<sup>17</sup> con 3 mg diarios de liraglutida en personas con obesidad durante 56 semanas, consiguió que el 63.2% de los pacientes (en comparación con el 27.1% en el grupo de placebo) perdieran un 5% de su peso corporal, siendo esta pérdida de peso clínicamente significativa y suficiente para reducir las complicaciones relacionadas con la obesidad. Solo el 33.1% de los pacientes (en comparación con el 10.6% en el grupo de placebo) perdieron más del 10% de su peso corporal. Sin embargo, casi dos tercios de los pacientes no lograron la pérdida de peso deseada con la combinación de liraglutida 3 mg diarios más una modificación intensiva del estilo de vida.

Además, los aGLP-1 son la herramienta farmacológica más efectiva para la reducción de peso. Los ensayos *The Semaglutide Treatment Effect in people with obesity* (STEP trials 1-5) han incluido a más de 5,000 participantes y han demostrado la eficacia y seguridad de la semaglutida para reducir el peso en personas con obesidad, con o sin diabetes, de manera dependiente de la dosis<sup>18</sup>. Además, la semaglutida ha demostrado su superioridad en términos de eficacia en comparación con la liraglutida en el estudio STEP 8<sup>19</sup>. En realidad, se informó de una reducción del 15.8% del peso con semaglutida 2.4 mg semanal versus una reducción del 6.4% con liraglutida 3 mg diarios. Por lo tanto, los participantes que recibieron semaglutida tenían significativamente mayores probabilidades de lograr una pérdida de peso superior al 10% con semaglutida en comparación con la liraglutida<sup>19</sup>.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE, por sus siglas en inglés) aprobaron la semaglutida 2.4 mg para su uso en el manejo crónico del peso en adultos con obesidad o sobrepeso que tienen al menos una condición metabólica relacionada con el peso, en combinación con el estilo de vida<sup>20</sup>. A pesar de la efectividad y seguridad de la semaglutida en la reducción de peso y la mejora de la salud cardiovascular, su uso para tratar a personas con obesidad sin diabetes no ha sido aprobado en algunos países como España, lo que ha llevado a su uso fuera de indicación por parte de los proveedores de atención médica. El objetivo de nuestro trabajo es investigar

si la semaglutida semanal reduce el peso corporal y aumenta la adherencia a las intervenciones de estilo de vida, especialmente la actividad física, en personas con obesidad en un escenario del mundo real.

## Material y métodos

### 1. Sujetos

Este es un estudio prospectivo observacional que incluyó a 69 pacientes que asistieron a dos clínicas de obesidad de junio a septiembre de 2021. Estos pacientes no lograron alcanzar o mantener una pérdida de peso significativa a pesar de las intervenciones de estilo de vida, como una dieta hipocalórica adaptada y un mínimo de 150 minutos de ejercicio por semana. Además, la mayoría de estos pacientes recibieron previamente liraglutida 3mg, pero se suspendió por diferentes motivos, siendo el principal la falta de eficacia y su costo. Después de un proceso de decisión compartida exhaustivo que involucró al paciente, en el cual se revisaron la información comprensible sobre los posibles beneficios y riesgos del uso de semaglutida subcutánea, se incluyeron un total de 69 pacientes con obesidad en el estudio. Todos los pacientes fueron recetados con semaglutida subcutánea semanal con una indicación fuera de ficha técnica para la reducción de peso en pacientes sin diabetes tipo 2 concomitante. Este tratamiento fue una terapia complementaria de un programa de intervención en el estilo de vida y visitas regulares de seguimiento en consulta. Los criterios de elegibilidad fueron los siguientes: (1) Pacientes mayores de 18 años con un IMC igual o mayor a 27 kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades relacionadas con la obesidad o un IMC igual o mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>. (2) Pacientes sin antecedentes personales de carcinoma medular de tiroides, pancreatitis aguda o crónica. (3) Pacientes que pudieran comprender la información dada y mantener un seguimiento regular. (4) Pacientes que dieron su consentimiento para participar en el estudio. Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su participación en el estudio.

### 2. Intervenciones

El asesoramiento dietético incluyó una dieta cuantitativa adaptada y estructurada con una reducción promedio de 500

kcal/día respecto a la tasa metabólica basal calculada ajustada por la actividad física. Además, también se prescribieron un mínimo de 150 minutos de ejercicio aeróbico por semana. En cuanto a la titulación de la semaglutida, los pacientes comenzaron con una dosis de 0.25 mg por semana durante las primeras dos semanas y, dependiendo de la tolerancia y los efectos secundarios, principalmente gastrointestinales, esta dosis se tituló hasta 0.5 mg después de dos semanas de tratamiento. Esta dosis se aumentó a 1 mg una vez por semana después de un mínimo de cuatro semanas de tratamiento cuando no hubo una mejora significativa en los parámetros antropométricos. Los pacientes fueron evaluados en el inicio, y después de uno y tres meses desde el inicio con semaglutida.

### 3. Composición corporal

La altura y el peso se midieron mientras cada participante llevaba ropa de interior sin zapatos. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso dividido por la altura al cuadrado. La composición corporal se evaluó con un dispositivo de bioimpedancia (InBody 270). Se definió una pérdida de peso significativa como una reducción de más del 5% del peso basal. Consulte la figura 1.

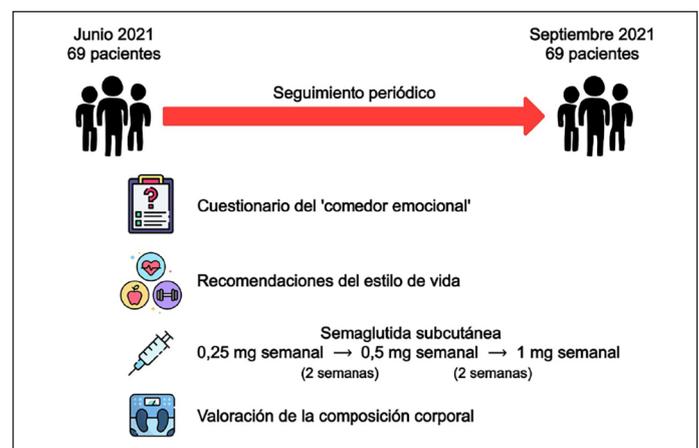


Figura 1. Diseño del estudio.

### 4. Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM® SPSS® Statistics Versión 21.0. Los análisis iniciales fueron descriptivos e incluyeron el cálculo de la media, la mediana y la desviación estándar para variables continuas y frecuencias para variables categóricas. La distribución de la muestra

se analizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se compararon los tres grupos con respecto a variables sociodemográficas, IMC y BDI utilizando pruebas  $\chi^2$  para variables categóricas y pruebas t y análisis de varianza (ANOVA) univariado para variables continuas. El nivel de significancia estadística para todas las pruebas se estableció en un  $\alpha$  de  $p < 0.05$ .

## 5. Variables del estudio

El principal resultado en este estudio fue la pérdida de peso corporal después de tres meses de tratamiento con semaglutida y su impacto en los hábitos de estilo de vida. Un resultado secundario exploró posibles predictores independientes de la pérdida de peso entre las características basales, incluyendo la actividad física, la edad de inicio de la obesidad y la presencia de comorbilidades psicológicas. La pérdida de peso y la reducción del IMC se compararon utilizando ANOVA para medidas repetidas. Los cambios en la prevalencia de patrones alimentarios anormales se compararon utilizando la prueba X2 para proporciones. Los posibles predictores independientes de la pérdida de peso (variable dependiente) se evaluaron mediante análisis de regresión logística univariada y multivariada de la varianza, con características basales como variables independientes. Para todas las comparaciones estadísticas, se asumió un valor de p de dos lados  $< 0.05$  como significativo.

## Resultados

### 1. Características basales de los participantes

Los participantes con obesidad incluidos en el estudio tenían una edad media de  $43.7 \pm 10.1$  años y el 82.6% (57/69) eran mujeres. El peso basal y el IMC eran de  $96.1 \pm 20.9$  kg y  $34.3 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. De los 69 participantes, 46 (66.7%) tenían un trabajo activo y solo el 10.1% (7/69) vivían solos. Durante las entrevistas, se determinó que la obesidad comenzó en la infancia en 18 de los 69 participantes (26.1%), y el 40.6% (28/69) tenían antecedentes familiares de obesidad.

En cuanto a las comorbilidades relacionadas con la obesidad, la más prevalente entre nuestros participantes fue la hipertensión (17.4%), mientras que la dislipidemia (5.8%), la apnea del sueño obstructiva (1.4%) y los problemas ortopédicos (4.3%) fueron menos frecuentes. Sin embargo, en cuanto a las condiciones psicológicas,

hasta el 17.4% de los participantes tenían antecedentes personales de trastorno depresivo y solo el 4.3% habían sido diagnosticados con trastorno por atracón. En relación con los hábitos de vida, solo 11 de los 69 participantes (15.9%) reportaron realizar más de 150 minutos de ejercicio por semana.

### 2. Ejercicio físico y composición corporal

Después de tres meses de tratamiento con semaglutida, se observó una reducción significativa del peso y del IMC ( $96.1 \pm 20.9$  vs  $91.3 \pm 19.7$  kg y  $34.3 \pm 6$  vs  $32.5 \pm 5.6$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.0001$ ). Además, las personas con obesidad que recibieron semaglutida experimentaron una reducción significativa de la masa grasa desde el inicio del tratamiento ( $41.6 \pm 15.4$  vs  $30.4 \pm 7.5$  kg;  $p < 0.0001$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias con respecto a la masa libre de grasa después de tres meses de tratamiento ( $32.1 \pm 8.4$  vs  $30.4 \pm 7.5$  kg;  $p = 0.2$ ).

Además, al considerar los hábitos de vida, la proporción de pacientes que aumentaron su frecuencia de ejercicio a 150 minutos por semana fue significativamente mayor después de tres meses de tratamiento con semaglutida en comparación con el inicio del estudio (15.9% vs 39.1%;  $p < 0.0001$ ). El análisis de regresión logística mostró que el aumento en el ejercicio diario predijo una mayor pérdida de peso ( $p = 0.003$ ). Todos estos resultados se muestran en la tabla 1, tabla 2, figura 2 y figura 3.

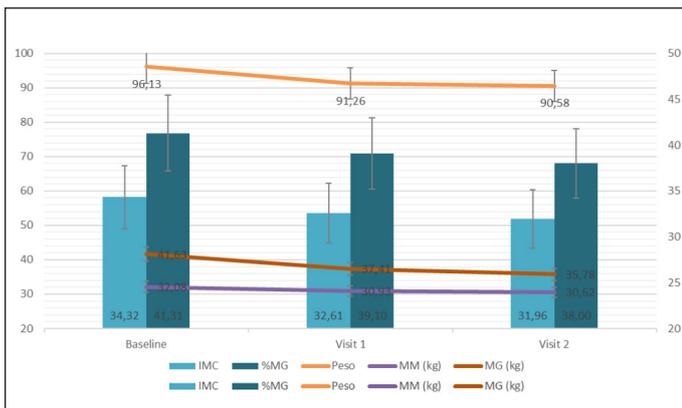
Los datos se expresan en media  $\pm$  desviación estándar o en números absolutos y %. IMC: índice de masa corporal. MG: masa grasa. MLG: masa libre de grasa.

**Tabla 1. Cambios en variables antropométricas y adherencia a la actividad física después de tres meses de tratamiento con semaglutida.**

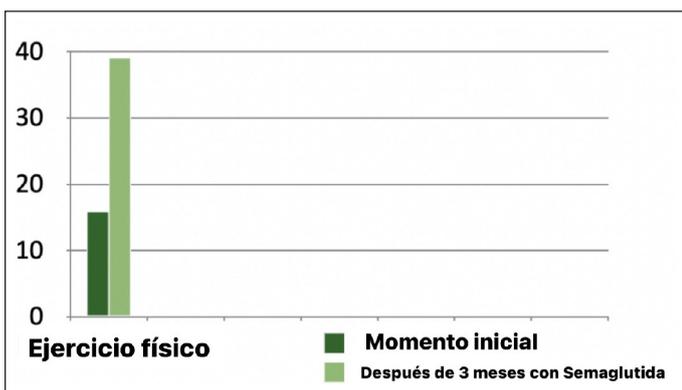
	Momento inicial (N=69)	3 meses de tratamiento con semaglutida	Valor p
<b>Peso (kg)</b>	96.1 $\pm$ 20.9	91.3 $\pm$ 19.7	<0.0001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	34.3 $\pm$ 6	32.5 $\pm$ 5.6	<0.0001
<b>MG (kg)</b>	41.6 $\pm$ 15.4	30.4 $\pm$ 7.5kg	<0.0001
<b>MLG (kg)</b>	32.1 $\pm$ 8.4	30.4 $\pm$ 7.5kg	0.02
<b>Ejercicio físico (%)</b>	11 (15.9)	27 (39.1)	<0.0001

**Tabla 2. Análisis de regresión logística multivariante de los factores asociados a la pérdida de peso como variable dependiente.**

	Coefficiente ajustada	Valor p
<b>Overall (R2 ajustado)</b>	-0.002	0.45
<b>Inicio de la obesidad en la infancia</b>	0.29	0.81
<b>Edad</b>	-0.09	0.93
<b>Género</b>	-0.24	0.91
<b>Ejercicio físico</b>	-0.66	0.03



**Figura 2. Cambios en variables antropométricas después de tres meses de tratamiento con semaglutida. Los datos se expresan en media±desviación estándar o en números absolutos y %. BMI: índice de masa corporal. MG: masa grasa. MLG: masa libre de grasa.**



**Figura 3. Cambios en la frecuencia de ejercicio físico regular después de tres meses de tratamiento con semaglutida.**

## Discusión

Encontramos que el uso de semaglutida logra una reducción significativa en el peso, el IMC y la masa grasa sin un impacto negativo en la masa libre de grasa<sup>21</sup>. Estudios previos han mostrado una pérdida de peso absoluta de hasta 4.6 kg y 6.5 kg asociada con el uso de semaglutida en dosis de 0.5 mg y 1.0 mg respectivamente durante 40 semanas. Además, ensayos comparativos han demostrado que la semaglutida 1.0 mg produce una mayor pérdida de peso que la dulaglutida 1.5 mg (6.5 kg vs. 3.0 kg)<sup>21</sup> y que la semaglutida subcutánea en una dosis superior a 0.2 mg al día está asociada con una mayor reducción del peso corporal que la liraglutida 3.0 mg diaria<sup>21</sup>. Sin embargo, resultados diferentes fueron reportados por Alsugair et al. 2021, quienes encontraron que la semaglutida semanal en dosis de 0.5 mg y 1 mg produjo una mayor reducción de peso que la liraglutida en dosis de 0.6 mg diarios (2.42 y 3.06 kg, respectivamente), aunque esta diferencia no se observó cuando se usó liraglutida en dosis de 1.2 y 1.8 mg.<sup>22</sup>

Nuestro estudio es el primero en mostrar que el tratamiento con aGLP-1 utilizando 0.5-1 mg de semaglutida semanal podría aumentar la adopción de hábitos de vida saludables y promover una mayor adherencia a las recomendaciones de ejercicio proporcionadas por el proveedor de atención médica. Además de sus efectos en la reducción de peso, los aumentos en la aptitud cardiorrespiratoria y la actividad física están consistentemente asociados con mayores reducciones en el riesgo de mortalidad que la pérdida de peso intencional<sup>10</sup>. En un metaanálisis, Saeidifard et al. 2019, demostraron que, en comparación con la ausencia total de ejercicio, el entrenamiento de fuerza por sí solo se asoció con un 21% menos de mortalidad por todas las causas, y aumentó hasta un 40% cuando se combinó con ejercicio aeróbico<sup>23</sup>. La promoción de la actividad física y los programas de ejercicio que combinan entrenamiento aeróbico y de fuerza deben ser una prioridad en las intervenciones de promoción de la salud. Los tratamientos farmacológicos como el semaglutide podrían ayudar a las personas con obesidad a mantener una adherencia adecuada a dichos programas y, por lo tanto, aumentar su efectividad.

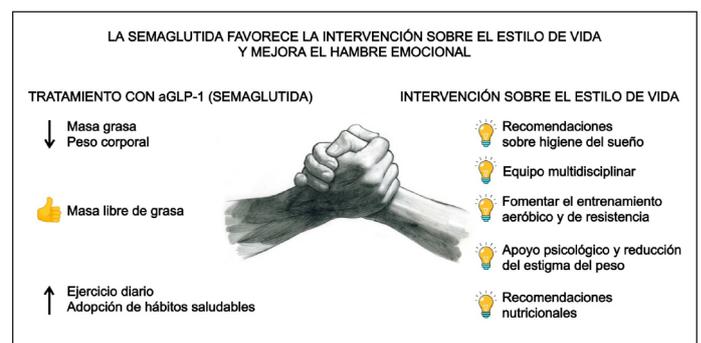
Sin embargo, también es importante reducir la adiposidad para disminuir las complicaciones de la obesidad. En este sentido, la intervención en el estilo de vida no siempre será suficiente para reducir significativamente el peso corporal. Las intervenciones en el estilo de vida muestran

una pérdida de peso inicial de hasta el 5 al 8% después de 4 a 6 meses de tratamiento intensivo y supervisado<sup>20</sup>. Además, se recomienda una pérdida de peso adicional para reducir las complicaciones relacionadas con la obesidad. Una pérdida de peso del 10 al 15% ha demostrado mejoras significativas en la HbA1c, la presión arterial y los lípidos. De hecho, se requiere una reducción de más del 10% del peso corporal para reducir la apnea del sueño, la esteatohepatitis no alcohólica y prevenir eventos cardiovasculares mayores<sup>24</sup>. Por esta razón, algunos autores recomiendan encarecidamente un objetivo de pérdida de peso del 10 al 20%<sup>25</sup>. Cuando el objetivo es reducir la grasa corporal, debemos aspirar a obtener resultados efectivos en el primer intento, ya que la variabilidad del peso es un factor de alto riesgo extremadamente alto. Los pacientes con la mayor variabilidad de peso tienen un riesgo 59% más alto de cualquier evento coronario, un riesgo 82% más alto de un evento coronario mayor o muerte, un riesgo 75% más alto de cualquier evento cardiovascular, un riesgo 99% más alto de infarto de miocardio y un riesgo 92% más alto de accidente cerebrovascular<sup>15</sup>.

Sin embargo, entre el 35% y el 50% de los pacientes sometidos a intervenciones de estilo de vida no solo no logran perder cantidades significativas de peso, sino, lo que es más importante, no logran mantenerlo a largo plazo<sup>13</sup>. Estos datos podrían interpretarse erróneamente como estrategias de intervención en el estilo de vida que muestran una eficacia limitada en la mejora de la composición corporal. De hecho, las estrategias que combinan el ejercicio y la terapia con aGLP-1 mejoran el mantenimiento de una pérdida de peso saludable más que el tratamiento farmacológico por sí solo<sup>26</sup>. En este ensayo, solo la combinación de intervención en el estilo de vida a través del ejercicio y aGLP-1 se asoció con mejoras en la HbA1c, la sensibilidad a la insulina y la aptitud cardiorrespiratoria<sup>26</sup>. Stinson et al. 2020 comparó la adherencia a un protocolo dietético con y sin restricción calórica en pacientes delgados y saludables y en pacientes con obesidad, con la comida proporcionada. Los resultados indicaron que no hubo diferencias en cuanto a la adherencia dietética entre individuos delgados y pacientes con obesidad, y que la adherencia no estuvo asociada con el hambre o la adiposidad<sup>27</sup>. Los autores sugirieron que la idea de que la falta de adherencia o de fuerza de voluntad son exclusivas de las personas con obesidad es falsa y que esta creencia puede perpetuar

el prejuicio y el estigma relacionados con el peso<sup>27</sup>. En un análisis secundario del estudio DiOGenes, encontraron que niveles más altos de actividad física autoimpuesta pueden mejorar el perfil de riesgo cardiometabólico durante la pérdida de peso y ayudar a mantener la pérdida de peso a largo plazo<sup>28</sup>. Además, en una revisión sistemática y metaanálisis encontraron que el aumento en la actividad física es el correlato positivo más consistente de la mantenimiento de la pérdida de peso<sup>29</sup>. Incluso, el gen FTO, que es el que alberga la susceptibilidad conocida más fuerte para la obesidad, se ve atenuado en un 27% en adultos físicamente activos, lo que destaca la importancia de la actividad física, especialmente en aquellos con obesidad predispuestos genéticamente<sup>30</sup>.

En el ensayo STEP 1, encontraron un mejor desempeño en las pruebas físicas y un aumento en la calidad de vida relacionada con la salud entre las personas con obesidad tratadas con 2.4 mg de semaglutida semanal<sup>18</sup>. De hecho, los participantes tenían más probabilidades de mostrar una mejora clínica en el funcionamiento físico. Sin embargo, a pesar de que nuestro estudio utilizó dosis más bajas de semaglutida que en los ensayos STEP, también informamos un aumento significativo en la adherencia a las recomendaciones de actividad física. Por lo tanto, el tratamiento con semaglutida podría ser una herramienta para aumentar la adherencia a una intervención insustituible: la nutrición, la dieta, el sueño y el manejo psicológico (Figura 4).



**Figura 4. Semaglutida mejora la composición corporal y promueve las intervenciones en el estilo de vida.**

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones. En primer lugar, cuenta con un número limitado de pacientes. Como se mencionó anteriormente, los fármacos contra la obesidad no son reembolsados por el gobierno español. Por lo tanto, las

personas que asisten a una clínica de obesidad y pueden pagar el uso de semaglutida pueden tener un nivel socioeconómico más alto que podría sesgar los resultados. Además, la actividad física fue autoinformada por los pacientes y no fue medida por ningún dispositivo registrador de actividad de 24 horas, como un teléfono inteligente con acelerómetro, un reloj inteligente, entre otros. Además, la duración del estudio puede considerarse una fortaleza o una limitación. Obtuvimos resultados significativamente positivos en un corto período de tiempo, sin embargo, sería interesante ver el seguimiento de estos pacientes en un escenario a largo plazo, cuando la pérdida de peso tiende a alcanzar un punto de estabilización. Sin embargo, los datos obtenidos en este trabajo deben considerarse datos del mundo real, que confirman y agregan información a los ensayos controlados aleatorios.

## Conclusiones

La semaglutida es un tratamiento efectivo para la pérdida de peso en personas con obesidad en un escenario del mundo real a corto plazo y sin un impacto negativo en la masa libre de grasa. Nuestro estudio ha sido el primero en identificar que el tratamiento con semaglutida, en dosis de 0.5-1 mg semanales, puede ayudar a promover la adopción de hábitos de vida saludables y, por lo tanto, resultar en resultados positivos más allá del peso corporal.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. WHO European Regional Obesity Report 2022 [Internet]. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2022 [cited 2023 Feb 10]. x, 206 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/353747>
2. Aranceta-Bartrina J, Gianzo-Citores M, Pérez-Rodrigo C. Prevalence of overweight, obesity and abdominal obesity in the Spanish population aged 3 to 24 years. The ENPE study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Apr;73(4):290–9.
3. Nicolau J, Ayala L, Bonet A, Manga B, Muñoz JM, Olea J, et al. Análogos de GLP1 en los pacientes con sobrepeso u obesidad durante el confinamiento. *Medicina clínica*. 2022;158(3):105–10.
4. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009 Mar 28;373(9669):1083–96.
5. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2211–9.
6. Zhou Z, Macpherson J, Gray SR, Gill JMR, Welsh P, Celis-Morales C, et al. Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants. *Diabetologia*. 2021 Sep 1;64(9):1963–72.
7. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):794–8.
8. Llamas-Ramos I, Llamas-Ramos R, Alonso-Domínguez R, Gómez-Sánchez L, Tamayo-Morales O, Lugones-Sánchez C, et al. Sedentary Behaviour and Its Relationship with Early Vascular Ageing in the General Spanish Population: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Jan;19(9):5450.
9. Jåbekk P, Jensen RM, Sandell MB, Haugen E, Katralen LM, Bjorvatn B. A randomized controlled pilot trial of sleep health education on body composition changes following 10 weeks' resistance exercise. *J Sports Med Phys Fitness*. 2020 May;60(5):743–8.
10. Gaesser GA, Angadi SS. Obesity treatment: Weight loss versus increasing fitness and physical activity for reducing health risks. *iScience*. 2021 Oct 22;24(10):102995.
11. Warkentin LM, Majumdar SR, Johnson JA, Agborsangaya CB, Rueda-Clausen CF, Sharma AM, et al. Weight loss required by the severely obese to achieve clinically important differences in health-related quality of life: two-year prospective cohort study. *BMC Med*. 2014 Oct 15;12:175.
12. Unick JL, Beavers D, Jakicic JM, Kitabchi AE, Knowler WC, Wadden TA, et al. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care*. 2011 Oct;34(10):2152–7.
13. Hall KD, Kahan S. Maintenance of lost weight and long-term management of obesity. *Med Clin North Am*. 2018 Jan;102(1):183–97.
14. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001 Nov;74(5):579–84.



15. Kaze AD, Santhanam P, Erqou S, Ahima RS, Bertoni AG, Echouffo-Tcheugui JB. *Body Weight Variability and Risk of Cardiovascular Outcomes and Death in the Context of Weight Loss Intervention Among Patients With Type 2 Diabetes*. *JAMA Netw Open*. 2022 Feb 1;5(2):e220055.
16. Caixàs A, Villaró M, Arraiza C, Montalvá JC, Lecube A, Fernández-García JM, et al. *SEEDO-SEMERGEN consensus document on continuous care of obesity between Primary Care and Specialist Hospital Units 2019*. *Med Clin (Barc)*. 2020 Sep 25;155(6):267.e1-267.e11.
17. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. *A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management*. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):11–22.
18. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. *Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5*. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jun;28(6):1050–61.
19. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. *Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes*. *JAMA*. 2022 Jan 11;327(2):138–50.
20. Grill HJ. *A Role for GLP-1 in Treating Hyperphagia and Obesity*. *Endocrinology*. 2020 Aug 1;161(8):bqaa093.
21. Williams DM, Nawaz A, Evans M. *Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments*. *Diabetes Ther*. 2020 Jun;11(6):1199–216.
22. Alsugair HA, Alshugair IF, Alharbi TJ, Bin Rsheed AM, Tourkmani AM, Al-Madani W. *Weekly Semaglutide vs. Liraglutide Efficacy Profile: A Network Meta-Analysis*. *Healthcare (Basel)*. 2021 Aug 30;9(9):1125.
23. Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, Olson TP, Somers VK, Bonikowske AR, et al. *The association of resistance training with mortality: A systematic review and meta-analysis*. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Oct;26(15):1647–65.
24. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, Livingston EH, Van Scoyoc L, Yancy WS, et al. *Association between bariatric surgery and long-term survival*. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):62–70.
25. Garvey WT. *New Horizons. A New Paradigm for Treating to Target with Second-Generation Obesity Medications*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Mar 24;107(4):e1339–47.
26. Venditti EM, Bray GA, Carrion-Petersen ML, Delahanty LM, Edelstein SL, Hamman RF, et al. *First versus repeat treatment with a lifestyle intervention program: attendance and weight loss outcomes*. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Oct;32(10):1537–44.
27. Stinson EJ, Piaggi P, Votruba SB, Venti C, Lovato-Morales B, Engel S, et al. *Is Dietary Nonadherence Unique to Obesity and Weight Loss? Results From a Randomized Clinical Trial*. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Nov;28(11):2020–7.
28. van Baak MA, Hul G, Astrup A, Saris WH. *Physical Activity, Weight Loss, and Weight Maintenance in the DiOGenes Multicenter Trial*. *Front Nutr*. 2021;8:683369.
29. Paixão C, Dias CM, Jorge R, Carraça EV, Yannakoulia M, de Zwaan M, et al. *Successful weight loss maintenance: A systematic review of weight control registries*. *Obes Rev*. 2020 May;21(5):e13003.
30. Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, Sharp SJ, Sonestedt E, Demerath E, et al. *Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children*. *PLoS Med*. 2011 Nov;8(11):e1001116.

©2024 seco-seedo. Publicado por bmi-journal.  
Todos los derechos reservados.

