

Artículo Original Breve

Mayor pérdida de peso, mayor recuperación de normoglucemia y menor desarrollo de DM2 a los 3 años en respondedores precoces a liraglutida 3,0 mg en términos de pérdida de peso frente a no respondedores precoces: estudio SCALE obesidad y prediabetes

Increased weight loss, greater recovery of normoglycemia and lower DM2 development at 3 years in early responders to liraglutide 3.0 mg in terms of weight loss versus non-early responders: SCALE obesity study and prediabetes

ME Mendoza (1), F Poyato (2)

(1) Servicio Endocrinología y Nutrición, Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla", Madrid, España (2) Novo Nordisk Madrid, España

✉ mlpv@novonordisk.com

Resumen: En el estudio "SCALE Obesidad y Prediabetes" (NCT01272219) se aleatorizó a pacientes con prediabetes y obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o sobrepeso con comorbilidades ($\geq 27 \text{ kg/m}^2$; dislipidemia/hipertensión) a recibir liraglutida 3,0 mg o placebo junto con dieta y ejercicio durante 3 años. Este análisis comparó a los pacientes respondedores precoces a liraglutida 3,0 mg (RPs; pérdida de peso (PP) $\geq 5\%$ en la semana 16) con aquellos que no respondieron precozmente (NRPs; $\text{PP} < 5\%$ en la semana 16). De aquellos pacientes con datos en la semana 16, en el grupo de liraglutida 3,0 mg se observaron 68,0% RPs y 32,0% NRPs; en el de placebo, 22,3% fueron RPs y 77,7% NRPs. En la semana 160, en el grupo de liraglutida 3,0 mg se observó en los pacientes RPs mayor pérdida de peso media y categórica, menor desarrollo de DM2, más casos de recuperación de la normoglucemia y más mejoras tanto clínicas como notificadas por los pacientes frente a los pacientes NRPs. Los eventos adversos y los eventos adversos gastrointestinales fueron similares entre ambos grupos. En los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg durante 160 semanas, hubo mayores beneficios en los pacientes RPs frente a los NRPs.

Palabras clave: liraglutide, obesidad y prediabetes, sobrepeso y comorbilidades, respondedores precoces, no-respondedores precoces

Abstract: The SCALE Obesity and Prediabetes (NCT01272219) trial randomized adults with prediabetes and obesity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) or overweight with comorbidities ($\geq 27 \text{ kg/m}^2$; dyslipidemia/hypertension) to liraglutide 3.0 mg or placebo as adjunct to diet and exercise for 3 years. This analysis compared liraglutide 3.0 mg early responders (ERs; $\geq 5\%$ weight loss [WL] at Week [W] 16) and early non-responders (ENRs; $< 5\%$ WL at W16). Of those with W16 data, for liraglutide 3.0 mg 68.0% were ERs and 32.0% ENRs; for placebo, 22.3% were ERs and 77.7% ENRs. At W160, greater mean and categorical WL, reduced development of T2D, greater regression to normoglycemia and greater clinical and patient-reported improvements were observed in ERs to liraglutide 3.0 mg vs ENRs. Adverse events (AEs) and GI AEs were similar between groups. Among those treated with liraglutide 3.0 mg for 160 weeks, greater benefits were seen in ERs vs ENRs.

Keywords: liraglutide, obesity and prediabetes, overweight and comorbidities, early responders, early non-responders

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica (1) que se asocia a un gran número de comorbilidades, entre las que destaca la DM2, el aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular (2) o la apnea obstructiva del sueño (3)

Liraglutida 3.0 mg subcutánea, junto con dieta y ejercicio, está aprobada para el control del peso en varias regiones, incluyendo Norte América y Europa. Liraglutida promueve la pérdida de peso a través de la reducción del apetito y de la ingesta energética.(4)

En el ensayo SCALE en Obesidad y Prediabetes a 3 años se comparó el efecto de liraglutida 3,0 mg (N=1.505) frente a placebo (N=749) sobre el retraso en

la aparición de diabetes tipo 2 (DMT2) en prediabéticos (5) con obesidad o sobrepeso (Índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 kg/m² más comorbilidades).

La ficha técnica de liraglutida 3,0 mg de la EMA establece como criterio de interrupción precoz del fármaco una pérdida ponderal $< 5\%$ tras 16 semanas de tratamiento.

En este análisis a posteriori se compararon los resultados observados en los respondedores precoces (RP; pérdida ponderal $\geq 5\%$ a las 16 semanas) y los no respondedores precoces (NRP; pérdida ponderal $< 5\%$ a las 16 semanas) tras 3 años de tratamiento con liraglutida 3,0 mg.

Los datos de dicho estudio (6) fueron presentados durante el XIII Congreso de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO).

Material y métodos

El SCALE obesidad y prediabetes fue llevado a cabo como parte de un programa de desarrollo clínico en fase 3a de cuatro ensayos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo con más de 5000

participantes, diseñado para investigar la eficacia y seguridad de liraglutida 3.0 mg, un agonista del péptido análogo de glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del peso.

El estudio se desarrolló en 191 localizaciones en 27 países en Europa, Norte-América, Suramérica, Asia, África y Australia.

La fase de 56 semanas del ensayo evaluó la eficacia y seguridad de liraglutida 3.0 mg para el manejo de peso en individuos con y sin prediabetes. Desde la semana 56, pacientes con prediabetes en el screening continuaron en tratamiento 2 años más, seguido de un periodo de 12 semanas sin tratamiento de seguimiento observacional.

2254 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir liraglutida 3.0 subcutánea una vez al día (n=1505), o placebo (n=749), junto con una intervención en el estilo de vida (restricción dietética de 500 kcal/día y 150 min/semana de actividad física) durante 160 semanas. (Tabla 1)

	Total sujetos aleatorizados N=2.254	Sujetos que completaron las 160 semanas del estudio			
		Liraglutida 3.0 mg		Placebo	
		RP N=580	NRP N=210	RP N=80	NRP N=256
Mujeres, %	76,0	76,9	67,1	70,0	74,2
Edad, años	47,5 (11,7)	49,8 (10,8)	48,9 (11,8)	50,1 (10,1)	49,1 (11,3)
Peso corporal en ayunas, Kg	107,6 (21,6)	105,7 (20,3)	111,7 (25,0)	108,3 (24,0)	108,7 (22,5)
IMC, kg/m ²	38,8 (6,4)	38,3 (6,4)	39,6 (7,2)	39,2 (6,5)	38,9 (6,5)
HbA _{1c} , %	5,7 (0,3)	5,8 (0,3)	5,8 (0,3)	5,8 (0,3)	5,8 (0,3)
PAS, mmHg	124,9 (12,8) [†]	125,2 (13,0)	125,3 (12,6)	124,3 (14,1)	126,0 (13,2)
PAD, mmHg	79,5 (8,4) [†]	79,5 (8,2)	78,6 (9,1)	78,2 (9,3)	80,4 (8,4)

Tabla 1. Características basales. †Valores del grupo de análisis total (N=2.210). PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. RP: Respondedores precoces. NRP: No respondedores precoces. Adaptado de Lau DCW et al. Obes Rev. 2016;17 (Suppl 2):68 (Abstract T4:S25:03) (6)

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes de más de 18 años, con un IMC ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² con ≥ 1 comorbilidad (dislipemia o hipertensión), prediabetes (según los criterios ADA 2010), fracaso dietético previo y peso estable.

Como criterios de exclusión, se incluyeron: diabetes tipo 1 o tipo 2, el uso de medicamentos que causan pérdida o ganancia de peso clínicamente significativas, cirugía bariátrica previa, historia de pancreatitis,

historia personal o familiar de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o de carcinoma medular de tiroides familiar.

Resultados

De los pacientes con datos en la semana 16, en el grupo de liraglutida 3.0 mg (n=1302), el 68% fueron RPs y el 32.0% NRPs. En el grupo placebo (n=640), el 22.3% fueron RPs y el 77.7% NRPs.

Entre los RPs a liraglutida 3.0mg, la pérdida de peso clínicamente relevante fue máxima tras 1 año de tratamiento y aun sustancial hasta la semana 160, cuando la pérdida con liraglutida 3.0mg fue 8.6% en RPs y 2.9% en NRPs en los pacientes que completaron el estudio.

Una proporción mayor de RPs a liraglutida 3.0 mg consiguió pérdida de peso $\geq 5\%$ (65.4%-33.3%), $>10\%$ (36.7%-14.1%) y $>15\%$ (19%-5.5%) en la semana 160 comparado con NRPs.

Respecto de los parámetros glucémicos, los RPs obtuvieron mayores mejoras tanto en HbA1c (-0.44% frente a -0.33% en NRPs) como en glucosa plasmática en ayunas (GPA) (-0.43 frente a -0.32 mmol/L). Tanto la PAS (-3.7 frente a -3.3mmHg) como la PAD (-3.1

frente a -1.9mmHg) descendieron asimismo en mayor medida en RPs.

También la calidad de vida se vio mejorada, obteniendo los RPs mejores puntuaciones tanto en el Impact of Weight on Quality of Life-Lite (IWQoL) como en la puntuación agregada del componente físico de cuestionario 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36).

En la semana 160, menos RPs a liraglutida 3.0 habían desarrollado diabetes tipo 2 comparado con NRPs (0.5-3.2%), y más RPs habían regresado a la normoglucemia durante el tratamiento que los NRPs (69.8-55.4%).

Por otra parte, sobre los resultados en seguridad cabe destacar que las tasas de efectos adversos fueron similares en RPs y NRPs, excepto en alteraciones de la vesícula biliar, que ocurrieron más frecuentemente en RPs. (Tabla 2.)

	Liraglutida 3,0 mg	
	Respondedores precoces	No respondedores precoces
Grupo para el análisis de seguridad, N	886	416
Efectos adversos, %	97,1	95,0
Efectos adversos graves, %	17,7	12,7
Efectos adversos gastrointestinales, %	75,3	71,6
Alteraciones de la vesícula, %	6,3	2,2

Tabla 2. Resumen de seguridad. Adaptado de Lau DCW et al. Obes Rev. 2016;17 (Suppl 2):68 (Abstract T4:S25:03) (6)

Discusión

En el presente trabajo se analizaron los datos de respuesta al tratamiento en respondedores precoces frente a no respondedores precoces a lo largo de 3 años, obteniéndose mejores resultados en RPs en cuanto a pérdida de peso, progresión a DM2 y calidad

de vida relacionada con la salud, siendo el perfil de seguridad en general similar en RPs y NRPs.

Las respuestas precoces a tratamientos para la obesidad como factores predictivos de mejor resultado

a largo plazo se ha observado anteriormente en distintos estudios. (7,8)

En el caso de liraglutida 3,0 mg, un trabajo anterior demostró mejores resultados en RPs, tanto en pérdida de peso como en variables cardiometabólicas y calidad de vida a lo largo de un año de tratamiento (9).

Actualmente, la ficha técnica de liraglutida 3,0 mg en la UE recoge una regla según la cual, el tratamiento se debe suspender si después de 12 semanas no se ha alcanzado una pérdida de peso $\geq 5\%$. Mediante esta regla se pretende mejorar la relación beneficio-riesgo del tratamiento con liraglutida 3,0 mg, administrándose preferentemente a aquellos pacientes que potencialmente se beneficiarán más de él.

Apoyándonos en los resultados del presente estudio y gracias a la aplicación de esta regla se facilitará la identificación de los pacientes RPs y se podrá dirigir, por tanto, el tratamiento con liraglutida 3.0 mg a aquellos que vayan a resultar más beneficiados con el mismo.

Conclusiones

Tras 3 años de tratamiento con liraglutida 3,0 mg, en los RPs se observó mayor pérdida de peso, menor desarrollo de DM2 y más recuperación de la normogluceemia durante el tratamiento que en los NRPs, así como mejorías más significativas en los resultados clínicos y en la calidad de vida relacionada con la salud. El porcentaje de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

Aplicar el criterio de interrupción precoz del tratamiento con liraglutida 3,0 mg en función de la pérdida de peso precoz ayudará a identificar a aquellos sujetos que más se beneficiarán del tratamiento.

Conflicto de intereses

La autora ha recibido honorarios por conferencias y/o labores de consultoría de MSD, FAES, Novo-Nordisk, Sanofi, Astra-Zeneca.

Bibliografía

1. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, Obesity Society, American Society of Bariatric Physicians, American Association of Clinical Endocrinologists. Joint Press Release: Obesity Is a Disease: Leading Obesity Groups Agree. PRNewswire website. <http://www.prnewswire.com/news-releases/obesity-is-a-disease-leading-obesity-groups-agree-212194851.html>. 2013. Accessed May 30, 2017
2. Thomsen M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med.* 2014;174 (1):15-22. <http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1770522>
2. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009;9:88 <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-9-88>
4. Van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters,

appetite, and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)* 2013; 38: 784–93.

<https://www.nature.com/ijo/journal/v38/n6/pdf/ijo2013162a.pdf>

5. American Diabetes Association. (2010). Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care*, 33(Suppl 1), S11–S61.

http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S11.full-text.pdf

6. Lau DCW, Fujioka K, Greenway F, O'Neil P, Wilding JPH, Jacobsen PB, Skjøth TV, Madsbad S. Early weight loss responders to liraglutide 3.0 mg had greater weight loss, regression to normoglycaemia, and reduced T2D development at 3 years vs early non-responders: SCALE Obesity and Prediabetes . *Obes Rev*. 2016;17 (Suppl 2):68 (Abstract T4:S25:03). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.12401/epdf>

7. Rissanen A, Lean M, Rössner S, Segal KR, Sjöström L. Predictive value of early weight loss in obesity

management with orlistat: an evidence-based assessment of prescribing guidelines. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Jan;27(1):103-9.

8. Smith SR, O'Neil PM, Astrup A et al. Early weight loss while on lorcaserin, diet and exercise as a predictor of week 52 weight-loss outcomes. *Obesity* (Silver Spring). 2014 Oct;22(10):2137-46. doi: 10.1002/oby.20841. Epub 2014 Jul 18. Erratum in: *Obesity* (Silver Spring). 2014 Dec;22(12):2641.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.20841/epdf>

9. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, et al. Early Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg Predicts 1-Year Weight Loss and is Associated with Improvements in Clinical Markers. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2016;24(11):2278-2288.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5129670/pdf/OBY-24-2278.pdf>