

## Editorial

**El papel de los análogos de GLP-1 en el tratamiento de la obesidad.****The role of GLP-1 analogs in the treatment of obesity.**

Albert Lecube, Carolina López-Cano C. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Obesidad. Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida. Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), Grup de Investigació en Diabetes, Diabetes y Metabolismo (ODIM).. Universitat de Lleida. ✉ [alecube@gmail.com](mailto:alecube@gmail.com)

**Introducción**

La obesidad, una de las enfermedades más prevalentes, es también una de las menos diagnosticadas, más infravaloradas y menos tratadas de nuestra historia (1). Su tratamiento debe enfocarse de forma integral, hacia la consecución de un estilo de vida saludable y la práctica de ejercicio físico regular, y considerar el abordaje farmacológico en pacientes “motivados” con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> o  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> si coexisten comorbilidades mayores. Como enfermedad crónica, su tratamiento también debe considerarse crónico, o al menos hasta que el paciente deje de cumplir los criterios para su indicación. Del mismo modo, se recomienda suspender la medicación si tras 3 meses no se consigue una pérdida de peso  $>5\%$ , o si existen problemas en relación a seguridad y/o tolerabilidad.

En octubre de 2016 se inició en España la distribución de liraglutida 3,0, un análogo del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), con homología del 97% con el GLP-1 nativo, y una vida media plasmática de aproximadamente 15 horas. Coexiste con orlistat, disponible desde 1998, y la combinación de naltrexona/bupropion, comercializada en febrero de 2017. El GLP-1 es una hormona natural predominantemente secretada por las células L del íleon en respuesta a la ingesta de alimentos, y cuya principal acción se dirige a estimular la secreción de insulina por las células beta y frenar la acción hiperglucemiante del glucagón; este efecto es dependiente de la glucosa, por lo que desaparece en normoglucemia. Así, disponemos de amplia experiencia en práctica clínica a dosis de hasta 1,8 mg/día para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (2). Sin embargo, al existir receptores de GLP-1 (GLP-1R) por todo el organismo, incluidos los sistemas nervioso periférico y central, su gama de acciones es mucho más amplia: por ejemplo, en el núcleo arcuato hipotalámico, la densidad de GLP-1R es mayor entre las neuronas anorexigénicas productoras de pro-opiomelanocortina y el transcriptor regulado

por cocaína y anfetamina que en las neuronas orexigénicas productoras del péptido relacionado con Agouti y el neuropéptido Y (3). Así, al tiempo que reduce la sensación de hambre y el consumo prospectivo de alimentos produce un enlentecimiento moderado del vaciamiento gástrico que implementa la sensación de plenitud tras la ingesta.

Un estudio de fase 2, con 564 sujetos, estableció que la dosis de liraglutida de 3,0 mg ofrecía el perfil riesgo-beneficio más favorable para tratar el exceso de peso (4). Posteriormente, el programa de desarrollo clínico SCALE, acrónimo de “Satiety and Clinical Adiposity, Liraglutide Evidence” evaluó su eficacia y seguridad. Son cuatro estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, que reclutaron 5,813 sujetos, exponiendo 3,384 a intervención activa (5-8). En todos se inició liraglutida a 0,6 mg, con incrementos semanales de 0,6 mg alcanzando la dosis diaria máxima de 3,0 mg en la semana 5. Los participantes fueron instruidos en una dieta hipocalórica y recibieron recomendaciones sobre actividad física.

El SCALE™ Obesidad y Prediabetes investigó el potencial de liraglutida 3,0 mg para inducir y mantener la pérdida ponderal así como su eficacia para retrasar el inicio de la DM2 (5). En la semana 56, el grupo de liraglutida 3,0 mg había perdido 8,4 $\pm$ 7,3 kg (8,0 $\pm$ 6,7% del peso inicial) frente a 2,8 $\pm$ 6,5 kg (2,6 $\pm$ 5,7%) en el grupo placebo. En el mismo sentido, el 63,2% y 33,1% de los sujetos con liraglutida 3,0 redujo  $>5\%$  y  $>10\%$ , respectivamente, su peso inicial (27,1% y 10,6% en el grupo placebo). El estudio continuó hasta las 160 semanas, período en el que liraglutida 3,0 mg se asoció a una reducción del riesgo de aparición de DM2 cercana al 80% respecto a placebo (9).

El SCALE™ Diabetes evaluó la capacidad de liraglutida 3,0 mg para inducir y mantener la pérdida de peso en sujetos con DM2 (6). Tras 56 semanas, la pérdida ponderal fue de 6,4 kg (5,9% del peso inicial) con liraglutida 3,0 mg y de 2,2 kg (2,0%) con placebo. De

forma paralela, el porcentaje de pacientes que consiguieron perder >5% (54,3% vs. 21,4%) ó >10% (25,2% vs. 6,7%) del peso inicial fue también superior con liraglutida 3,0 mg.

El SCALE™ Mantenimiento examinó el potencial de liraglutida 3,0 para mantener y aumentar una pérdida ponderal >5% conseguida previa a la aleatorización (7). Tras 56 semanas, el grupo con liraglutida perdió 6,0±7,3 kg adicionales (el 6,2% del peso inicial), frente al 0,1±6,9 kg (0,2%) del grupo placebo. Finalmente, el SCALE™ Apnea del Sueño mostró la utilidad de liraglutida 3,0 mg en pacientes obesos con un síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS) incapaces o indispuestos a usar el dispositivo de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) (8). Tras 32 semanas, liraglutida 3,0 mg disminuyó significativamente el índice de apnea-hipopnea (IAH) en comparación con placebo, un mayor porcentaje de pacientes resolvieron el trastorno respiratorio (5,4% vs. 1,2%), y un porcentaje también mayor (26,2% vs. 19,3%) redujo su IAH por debajo de 15 e/h, clasificándose como SAOS leve y pudiendo retirar el CPAP.

El perfil de seguridad de liraglutida 3.0 es consistente con los efectos conocidos de los arGLP-1 en los pacientes con DM2, siendo los eventos adversos más comunes de naturaleza gastrointestinal, especialmente las náuseas. Por otra parte, la seguridad cardiovascular de liraglutida quedó reflejada en el estudio LEADER, en el que la dosis de 1,8 mg redujo un 13% el riesgo de presentar el evento compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente isquémico cerebral no mortales (10).

En conclusión, la obesidad, enfermedad hasta ahora prácticamente huérfana de tratamientos farmacológicos, detenta ya la opción de beneficiarse de un abordaje múltiple. Es ahí donde liraglutida 3,0 mg, añadido a dieta hipocalórica y ejercicio, con un mecanismo de acción fisiológico, un perfil de seguridad favorable, y una amplia experiencia en su uso a dosis menores en pacientes con DM2, aparece como primera opción. Como insiste la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad, “solo consiguiendo que todas y cada una de las personas con obesidad sean correctamente diagnosticadas, evaluadas, aconsejadas y tratadas devolveremos a nuestro Sistema Sanitario al lugar de excelencia que le corresponde”.

### Conflictos de interés

Albert Lecube declara haber recibido honorarios como miembro de asesoría científica (Novo Nordisk, AstraZeneca, Janssen) y por conferencias patrocinadas (Novo Nordisk, AstraZeneca, Sanofi, Boehringer-Lilly, Grupo Menari España). Carolina López-Cano no

presenta conflicto de interés. Los autores agradecen a Novo Nordisk la facilidad para acceder a toda la información necesaria para la elaboración de esta editorial.

### References

- 1.- Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64 (Suppl 1): 15-22.
- 2.- Niswender K, Pi-Sunyer X, Buse J et al. Weight change with liraglutide and comparator therapies: an analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15: 42-54.
- 3.- Secher A, Jelsing J, Baquero AF et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014; 124: 4473-4488.
- 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: 1606-1616.
- 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.- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 687-699.
- 7.- 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;37:1443-1451.
- 8.- Blackman A, Foster GD, Zammit G et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2016; 40: 1310-1319.
- 9.- Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017; 389: 1399-1409.

10.- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375: 311-322