

LAS NUEVAS TERAPIAS EN LA OBESIDAD.

Alba Jeanette Salas.

Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(1): 5-8

El 04 de marzo se celebra el día mundial de la lucha contra la obesidad, dedicado a abordar esta gran epidemia mundial, uno de los mayores retos en la salud pública, ya que representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas, oncológicas y mecánicas que incrementan la mortalidad, así como los costos en salud. El propósito de esta editorial es hacer énfasis sobre la eficacia de las diferentes opciones terapéuticas disponibles para inducir pérdida de peso en combinación con cambios en el estilo de vida.

Es conocido que la obesidad es una enfermedad crónica, compleja, progresiva y recidivante, que requiere tratamiento a largo plazo; se caracteriza por el acúmulo excesivo de tejido adiposo generalmente asociado con cambios en la distribución de la grasa corporal y alteraciones en la función endocrino-metabólica del adipocito¹. El desarrollo de obesidad resulta de la interacción compleja entre factores genéticos, metabólicos, neuroendocrinos, conductuales y ambientales involucrados en la regulación del balance energético y el almacenamiento de grasa, que puede verse afectado por la epigenética individual y la microbiota intestinal².

El tratamiento no farmacológico de la obesidad es bien reconocido como la piedra angular, el cual consiste en el cambio del estilo de vida, que incluye modificaciones en los hábitos alimentarios y el incremento de la actividad física. Estas intervenciones pueden conducir a un descenso de un 5-10% del peso corporal al final del primer año, sin embargo, a mediano y largo plazo, el mantenimiento del peso es un reto y un desafío

debido al incremento del apetito y reducción del gasto de energía, ambos promueven la recurrencia en la ganancia de peso³. Ante el fracaso de los cambios del estilo de vida, adquiere importancia el tratamiento farmacológico.

Las guías terapéuticas recomiendan la implementación de terapia farmacológica en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² o con un IMC ≥ 27 kg/m² asociado a uno o más factores de riesgo cardiovascular, como hiperlipidemia, hipertensión o diabetes^{4,5}. Actualmente, las opciones farmacológicas a elegir son muy limitadas, sin embargo, la elección se determinará en función de los riesgos y beneficios. Numerosos medicamentos para el tratamiento de la obesidad han sido retirados debido a sus efectos colaterales⁶. Las actualizaciones sobre las diversas señales periféricas y centrales del apetito, la saciedad y los diversos mecanismos implicados en la pérdida de peso y mantenimiento de la misma, han contribuido al desarrollo de fármacos más efectivos y seguros. Orlistat, aprobado en 1999 para el tratamiento de obesidad, si bien ha demostrado ser seguro y eficaz en múltiples ensayos, su efecto sobre la pérdida de peso es modesto, alrededor de 3-5%⁷. Otras terapias aprobadas para el manejo crónico del peso incluyen fentermina plus topiramato, bupropion plus naltrexona, pero la pérdida de peso con estos medicamentos es alrededor del 10%⁸.

La reducción de peso es importante para el descenso de los eventos cardiovasculares. Diversos estudios han confirmado que la pérdida de $\geq 10\%$ del peso corporal repercute directamente en una reducción del 10 al 20% del riesgo

Artículo recibido en: febrero 2023. Aceptado para publicación en: marzo 2023.
Dirigir correspondencia a: Alba Salas. Email: albapa1@hotmail.com

cardiovascular⁹. La cirugía bariátrica es la intervención más eficaz, segura y exitosa, ya que conduce a una pérdida de peso mayor del 20%, la cual se mantiene en el tiempo en la mayoría de los pacientes, con la ventaja adicional de favorecer la disminución del apetito¹⁰. Uno de los potenciales mecanismos para la reducción del apetito en la cirugía bariátrica son los cambios en las señales periféricas de la regulación del peso, a través de las alteraciones de la anatomía del intestino. Con base a los múltiples efectos de la cirugía bariátrica sobre el incremento de las hormonas intestinales después de la operación, con reducción importante del apetito y su consiguiente pérdida de peso, se planteó al eje enteroinsular como un blanco importante en el tratamiento de la obesidad¹¹. Las nuevas terapias anti obesidad buscan imitar los efectos de ésta sobre el eje enteroinsular, que reproduzcan una pérdida de peso similar ($\geq 10\%$) y con una mayor tolerabilidad y seguridad.

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se libera en las células L enterocrinas del intestino distal, y ejerce diversas acciones metabólicas en múltiples órganos y tejidos a través de su receptor acoplado a la proteína G¹². Dentro de sus efectos destacan la producción de insulina dependiente de la glucosa, disminución de la secreción de glucagón, aumento de la captación de glucosa y de la síntesis de glucógeno en los tejidos periféricos mediante el aumento de la sensibilidad de la insulina. Además, retrasa el vaciado gástrico y aumenta la saciedad, lo que impide la hiperglucemia posprandial sin cambios directos en el gasto de energía. También parece tener otros efectos sobre el metabolismo, como promover la oxidación de grasas y disminuir la gluconeogénesis hepática. En el tracto gastrointestinal, ejerce posibles efectos protectores de la disminución de la producción de ácido de las células parietales y el aumento de la secreción de moco intestinal; también poseen acciones pleiotrópicas con efectos beneficiosos, renales y cardiovasculares¹³.

El primer agonista del receptor de GLP-1 (AR GLP-1) fue la exenatida, aprobada por la FDA en el 2005 para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹⁴, sin embargo, debido a su eficacia

en la inducción de pérdida de peso y reducción del apetito, ha sido usado en dosis más altas para el tratamiento de la obesidad, sin observarse riesgo de hipoglucemia¹⁴.

La liraglutide en dosis de 3 mg subcutánea una vez al día, se convirtió en el primer AR GLP-1 aprobado para el tratamiento de adultos con obesidad en el 2014, y en el 2021 se autorizó su uso en adolescentes ≥ 12 años de edad¹⁵. La pérdida de peso oscila entre 5 y 10% del peso corporal inicial y algunos pacientes pueden alcanzar más del 15% con cambios intensivos del estilo de vida¹⁶. En el 2021, semaglutide a la dosis de 2,4 mg subcutánea una vez a la semana, fue aprobada como tratamiento de la obesidad, logrando una pérdida de peso mayor al 15% en personas con o sin diabetes, en combinación con cambios en el estilo de vida de moderada intensidad, lo cual casi duplica la efectividad con respecto a los AR GLP-1 previos, con la ventaja de tener buena tolerancia y seguridad en ensayos clínicos, lo que implica una nueva era en la farmacoterapia de la obesidad¹⁷.

Finalmente, la semaglutide oral está aprobada como tratamiento para DM2 a la dosis de 7 y 14 mg diaria, y los estudios para su aprobación en obesidad con dosis de 50 mg diaria se encuentran en curso¹⁸. Es importante destacar que la combinación de actividad física y los AR GLP-1 provoca una mayor pérdida de tejido adiposo con preservación de la masa magra, se debe promover el consumo proteico frecuente en estas terapias para evitar la pérdida de masa muscular¹⁹.

Además, actualmente existen y están en pruebas nuevas intervenciones farmacológicas que combinan GLP-1 con otras hormonas intestinales y pueden ofrecer en el futuro el potencial de cerrar aún más la brecha de eficacia entre la cirugía bariátrica y las farmacoterapias disponibles. Estos nuevos blancos combinan el GLP-1 con otras hormonas entéricas tales como péptido insulino trópico dependiente de glucosa (GIP), glucagón, amilina, y péptido YY²⁰. También, el triple agonista, como GLP-1/GIP/agonista de glucagón, está siendo explorado para tratamientos

potenciales. De estas terapias se puede nombrar el tirzepatide como el primer coagonista (GLP-1/GIP), que ya ha sido aprobado en el tratamiento de la DM2 y está en estudios para su uso en la obesidad²¹.

La obesidad es una enfermedad crónica difícil de tratar solo con cambios en el estilo de vida, y el manejo generalmente requiere de múltiples estrategias, que podrían estar condensadas en estas terapias actuales. Tanto el médico como el paciente deben comprender que la pérdida de peso sostenida requiere un tratamiento de la obesidad a largo plazo, pues de lo contrario, la ganancia de peso es común al interrumpir el tratamiento. No existe la píldora ni la inyección mágica para alcanzar un IMC ideal, con estos tratamientos, si no se acompañan de buena alimentación y actividad física frecuente como parte de la rutina diaria, se puede recaer en nueva ganancia de peso y desarrollo de morbilidades asociadas con un altísimo porcentaje de mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017;18:715–723. Doi: 10.1111/obr.12551.
2. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocr Pract*. 2017;23(3):372–378. Doi:10.4158/EP161688.
3. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1597–1604.
4. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 3):1–203. doi:10.4158/EP161365.GL
5. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2985–3023.
6. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21(3):201–223.
7. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, Loomba R, Camilleri M, Singh S. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315(22):2424–2434.
8. Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(1):53–64.
9. Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, Jacobson P, Karason K. Surgical obesity treatment and the risk of heart failure. *Eur Heart J* 2019;40(26):2131–2138.
10. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish obese subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273(3):219–234.
11. Alexiadou K, Anyiam O, Tan T. Cracking the combination: gut hormones for the treatment of obesity and diabetes. *J Neuroendocrinol* 2019;31(5):e12664
12. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368(9548):1696–1705.
13. Honigberg MC, Chang LS, McGuire DK, Plutzky J, Aroda VR, Vaduganathan M. Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol* 2020;5(10):1182–1190.
14. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(5):1092–1100.
15. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, Mastrandrea LD, Prabhu N, Arslanian S. A Randomized Controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2020;382(22):2117–2128.
16. Kolotkin RL, Fujioka K, Wolden ML, Brett JH, Bjorner JB. Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management. *Clin Obes* 2016;6(4):233–242.
17. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384(11):989–1002.
18. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Jama* 2017;318(15):1460–1470.
19. 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;384(18):1719-1730.
20. Alexiadou K, Anyiam O, Tan T. Cracking the combination: gut hormones for the treatment of obesity and diabetes. *J Neuroendocrinol* 2019;31(5):e12664.
21. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387(3):205–216.