

Artículo comentado: Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial.

Autores del trabajo: Ian J Neeland, Steven P Marso, Colby R Ayers, Bienka Lewis, Robert Oslica, Wynona Francis, Susan Rodder, Ambarish Pandey, Parag H Joshi

Citación (Revista): Lancet Diabetes Endocrinology. 2021 Sep; 9(9):595-605. PMID: 34358471

DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00179-0.

Autor del comentario: Aramadan, Mubark y Liliana Gutiérrez Carrasquilla

Objetivos del estudio:

- El objetivo primario fue valorar el porcentaje de reducción del **tejido adiposo visceral (VAT, por siglas en inglés)** medido a través de **resonancia magnética funcional (MRI, por siglas en inglés)**. La MRI se realizaba basal y al final del estudio.
- El objetivo secundario del estudio fue valorar los cambios en el volumen del tejido adiposo subcutáneo abdominal, volumen del tejido adiposo total, volumen del tejido libre de grasa, volumen del tejido adiposo corporal inferior (tejido adiposo en las caderas y glúteos) y el contenido de grasa hepática. Todos ellos medidos por MRI.

Contexto del estudio:

- Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 4, de un solo centro (Centro Médico del Sur-oeste de la Universidad de Texas), financiado por Novonordisk; para evaluar los efectos de liraglutida inyectable 3,0 mg diarios sobre la distribución de la grasa corporal en adultos con sobrepeso u obesidad, sin diabetes tipo 2, con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. (Tiempo de reclutamiento 2017 - 2020)

Población de estudio: Tamaño muestral de 185 personas, asignadas al azar a liraglutida 3,0 mg subcutáneo, una vez al día o equivalente placebo (en una proporción de 1:1) a administrar durante 40 semanas; 93 personas se asignaron al grupo placebo y 92 en el grupo de liraglutide. 129 participantes completaron el estudio (55 pacientes en el grupo placebo y 73 en el grupo de liraglutide).

Se incluyeron participantes adultos con obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) o sobrepeso ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$) con alteraciones metabólicas definida mediante tres de los criterios NCEP-ATP III28:

- Circunferencia de la cintura $> 102 \text{ cm}$ en hombres o $> 88 \text{ cm}$ en mujeres,
- Concentración de triglicéridos en ayunas de al menos 150 mg/dL ,
- Presión arterial al menos $130/85 \text{ mmHg}$,
- Colesterol HDL inferior a 40 mg/dL en hombres o menos de 50 mg/dL en mujeres, y
- Glucosa en ayunas de 100 mg/dl pero sin diagnóstico de diabetes.

Durante el estudio, en cada visita se asesoró a cada participante acerca de:

- Actividad física (un mínimo recomendado de al menos 150 minutos/semana de actividad de intensidad moderada) y
- Dieta (hipocalórica con un 30% de grasa; 20% de proteínas y 50% de carbohidratos y un déficit de energía total estimado de 500 kcal/día en comparación con el gasto de energía total estimado de referencia del paciente).

Resultados: La dosis de Liraglutide alcanzada fue de 2,49 mg/día (el 96% alcanzó la dosis de 3,0 mg/día), con una mediana del tiempo de seguimiento del tratamiento de 36,2 (IQR 8,4) semanas, sin diferencias significativas en el grupo de liraglutida o placebo (36,2 frente a 36,1 semanas, $p=0,71$).

Objetivo primario del estudio: La reducción porcentual del **tejido adiposo visceral (VAT)** con liraglutida fue de -12,49 % (DE 9,3 %), y de -1,63% (DE 12,3%) con placebo, con una diferencia de tratamiento estimada ajustada con placebo de -10,86 %, IC del 95 % (-6,97 a -14,75), $p<0,0001$ (ver **tabla 1**). Estos efectos de liraglutide sobre el VAT fueron consistentes en los subgrupos de edad, sexo, raza, etnia, IMC y estado inicial de de la glucemia basal.

Objetivo secundario: El grupo de liraglutide redujo la grasa corporal total, el **tejido adiposo subcutáneo abdominal (SAT)** y el tejido adiposo de la región inferior del cuerpo y la grasa hepática. (ver **tabla 1**) Los cambios en el peso se correlacionaron más con los cambios en la grasa corporal total y en el SAT, pero menos con el VAT y la grasa hepática.

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron relacionados con afectación gastrointestinal (43 [47 %] con liraglutida y 12 [13 %]). Todos los eventos adversos fueron grado 1 o 2. No se informaron eventos adversos graves (grados 3 a 5) durante el estudio.

Limitaciones del estudio: El cambio de grasa en el hígado fue muy dinámico a lo largo del curso del estudio, con una magnitud de varianza mucho mayor en comparación con otros depósitos de grasa. Aunque la medición de la grasa hepática puede ser altamente sensible en MRI, actualmente no existe una evaluación estandarizada para la más precisa estimación de la grasa del hígado.

Aplicabilidad clínica: Este es el primer estudio prospectivo en el que se incluyen pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular sin diabetes mellitus tipo 2, donde se observa mejoría en el peso, la grasa visceral (que es una de las posibles causas del síndrome metabólico y sus complicaciones cardiovasculares) y la disminución de grasa hepática (por lo que sería un fármaco a considerar en los casos de enfermedad de hígado graso no alcohólico).

Perspectivas de investigación derivadas del estudio: Dada la disminución de la grasa hepática, es un interesante fármaco para considerar en la enfermedad por hígado graso no alcohólico, donde hay escasos fármacos que puedan resolver el curso de la enfermedad.

Conclusiones principales: La reducción de la grasa visceral puede ser uno mecanismo para explicar los

beneficios observados en los resultados cardiovasculares en ensayos anteriores con liraglutide en pacientes con diabetes tipo 2. Además, sería interesante realizar un estudio a largo plazo valorando el efecto cardiovascular de liraglutide en paciente sin diabetes pero con un alto riesgo cardiovascular.

Opinión personal: Liraglutide nos muestra beneficios en pacientes con/sin diabetes mellitus tipo 2. En el caso de la diabetes tipo 2, numerosos estudios muestran los beneficios cardiovasculares así como mejoría de parámetros metabólicos (disminución de peso, cintura, porcentaje de grasa total, porcentaje de grasa visceral, porcentaje de grasa hepática, mejoría de la glucemia basal en ayunas y de parámetros inflamatorios como la PCR), ahora tenemos un estudio que muestra este beneficio metabólico en pacientes con alto riesgo cardiovascular sin diabetes.

Tabla 1: Body composition and fat distribution outcomes stratified by treatment assignment

	Placebo (n=55)	Liraglutide (n=73)	Estimated treatment difference for liraglutide vs placebo (95% CI)	p value
Primary outcome				
Visceral adipose tissue change	-1.63% (12.3%)	-12.49% (9.3%)	-10.86% (-6.97 to -14.75)	<0.0001
Secondary outcomes				
Percentage changes				
Weight	-1.19% (4.68)	-6.59% (4.80)	-5.40% (-3.74 to -7.01)	<0.0001
BMI	-1.08% (4.88)	-6.53% (4.84)	-5.45% (-3.75 to -7.15)	<0.0001
Waist circumference	-4.16% (6.06)	-6.90% (6.43)	-2.74% (-0.56 to -4.92)	0.021
Total body adipose tissue	-0.95% (7.80)	-9.59% (7.15)	-8.64% (-6.00 to -11.27)	<0.0001
Abdominal subcutaneous adipose tissue	-0.77% (8.40)	-9.87% (8.23)	-9.10% (-6.18 to -12.01)	<0.0001
Lower body adipose tissue	-1.29% (8.57)	-9.95% (7.61)	-8.66% (-5.80 to -11.52)	<0.0001
Liver fat	20.63% (104.92)	-12.37% (61.43)	-33.00% (-1.90 to -64.10)	0.025
Total body lean tissue	-0.90% (3.66)	-2.47% (4.04)	-1.57% (-0.23 to -2.91)	0.029
Total body fat/total body lean tissue	0.01% (7.83)	-7.23% (7.25)	-7.24% (-4.58 to -9.89)	<0.0001

Data are mean % (SD). Value for primary outcome is mean percentage (SD). Values for secondary outcome are mean percentages (SD) or means (SD). Values for post-hoc outcomes are proportions. Estimated treatment differences are calculated using analysis of covariance without imputation.

Resumen para la población general: Liraglutide es un fármaco análogo del receptor del GLP1 inicialmente utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, obteniendo mejoría del peso, del control glucémico y disminución de los eventos de origen cardiovascular.

Actualmente este fármaco es utilizado para la disminución de peso en el sobrepeso y la obesidad pero a una dosis mayor que en la diabetes (1,8mg/día en diabetes y 3,0 mg/día utilizadas en la obesidad), dando muy buenos resultados con la disminución ponderal, reducción de la grasa hepática, de la grasa visceral (responsable del síndrome metabólico: diabetes, hipertensión, dislipemia, entre otras enfermedades) y reducción de la grasa corporal total sin producir hipoglucemias durante el tratamiento.

Fecha: 31/10/2022