



REVISIÓN

GLP-1 receptor agonists for weight loss, benefits and risks: A systematic review of the literature

Agonistas del receptor GLP-1 para la disminución de peso, beneficios y riesgos: Una revisión sistemática de la literatura

Diego Silva Pacheco de Moraes¹  , Marcelo Adrián Estrin¹  

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Abierta Interamericana. Argentina.

Citar como: Silva Pacheco de Moraes D, Estrin MA. GLP-1 receptor agonists for weight loss, benefits and risks: A systematic review of the literature. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias. 2024; 3:.719. <https://doi.org/10.56294/sctconf2024.719>

Enviado: 05-02-2024

Revisado: 22-06-2024

Aceptado: 29-09-2024

Publicado: 30-09-2024

Editor: Dr. William Castillo-González 

Autor para la correspondencia: Diego Silva Pacheco de Moraes 

ABSTRACT

Introduction: obesity is a chronic disease linked to numerous complications. Pharmacotherapy constitutes one of the therapeutic options by which people with obesity can achieve and maintain the desired weight.

Objectives: to describe the mechanism of action of glucagon-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and their effect on weight loss and long-term weight maintenance.

Method: an information search was conducted using biomedical databases to gather relevant evidence on the efficacy and safety of GLP-1RAs in weight management. Studies addressing both initial weight loss and long-term maintenance based on the use of GLP-1RAs were analyzed.

Development: GLP-1RA therapy, initially developed to treat type 2 diabetes, has been shown to be effective in reducing body weight. Daily subcutaneous administration of liraglutide has been approved, and weekly subcutaneous administration of semaglutide is being investigated in phase III trials for the management of obesity.

Conclusions: consideration of GLP-1 receptor agonists as a robust therapeutic option for the management of obesity in patients who have not responded adequately to other interventions is recommended. Their use should be personalized, carefully evaluating the benefit-risk ratio for each patient. It is crucial to continue research in this field to better understand the long-term effects of GLP-1 receptor agonists.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; Obesity Management; Body Weight; Therapeutics.

RESUMEN

Introducción: la obesidad es una enfermedad crónica vinculada a numerosas complicaciones. La farmacoterapia constituye una de las opciones terapéuticas por el cual las personas con obesidad pueden alcanzar y sostener el peso deseado.

Objetivos: describir el mecanismo de acción de los agonistas del receptor de glucagón tipo 1 (GLP-1RAs) y su efecto en la pérdida de peso y el mantenimiento a largo plazo de esta.

Método: se realizó una búsqueda de información utilizando bases de datos biomédicas para recopilar evidencia relevante sobre la eficacia y seguridad de los GLP-1RAs en el manejo del peso. Se analizan estudios que abordan tanto la pérdida de peso inicial como el mantenimiento a largo plazo basado en el uso de GLP-1RA.

Desarrollo: la terapia con GLP-1RA, inicialmente desarrollada para tratar la diabetes tipo 2, ha demostrado ser efectiva en la reducción del peso corporal. La administración subcutánea diaria de liraglutida ha sido aprobada, y la administración subcutánea semanal de semaglutida está siendo investigada en ensayos de fase III para el manejo de la obesidad.

Conclusiones: se recomienda la consideración de los agonistas del receptor GLP-1 como una opción terapéutica robusta para el manejo de la obesidad en pacientes que no han respondido adecuadamente a otras intervenciones. Su uso debe ser personalizado, evaluando cuidadosamente la relación beneficio-riesgo para cada paciente. Es crucial continuar con la investigación en este campo para entender mejor los efectos a largo plazo de los agonistas del receptor GLP-1.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Manejo de la Obesidad; Peso Corporal; Terapéutica.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un desafío de salud global que sigue en aumento, afectando significativamente la calidad de vida y aumentando el riesgo de numerosas enfermedades crónicas. La incidencia global de la obesidad está creciendo anualmente, y el índice de masa corporal (IMC) promedio también ha estado en aumento en todo el mundo desde 1980. La obesidad se ha vuelto más común en los países de ingresos medios y altos y representa un gran desafío para la salud pública mundial.^(1,2) Las investigaciones actuales han revelado que la obesidad extrema puede causar disfunción del cuerpo, propensión a desarrollar complicaciones, lo que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, cáncer y otras enfermedades, y acorta la esperanza de vida.⁽³⁾ Algunos estudios han señalado que las personas obesas tienen un mayor riesgo (48 %) de morir por COVID-19 después de contraer esta enfermedad en comparación con los adultos sanos.⁽¹⁾ Dado que la población obesa en continuo crecimiento impone una pesada carga sobre la sociedad y la economía, actualmente la obesidad ha sido clasificada como una categoría de enfermedad crónica tanto en los Estados Unidos como en Europa. Los tratamientos actuales, incluidos los cambios de estilo de vida y las intervenciones farmacológicas, ofrecen resultados variados, lo que subraya la necesidad de terapias más efectivas.⁽¹⁾

Los agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1RAs), como cagrilintide y semaglutide, son efectivos en la reducción de peso y los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en individuos con obesidad. Se han consolidado como una opción terapéutica valiosa en el manejo del peso y la diabetes tipo 2, mostrando efectos favorables en la reducción de peso y el perfil metabólico de los pacientes. Estudios recientes han demostrado que el semaglutide puede ofrecer reducciones significativas en el peso corporal, superiores a otras terapias disponibles, con efectos beneficiosos adicionales sobre los factores de riesgo cardiovascular. La literatura sugiere que los tratamientos con GLP-1RAs no solo son efectivos para la pérdida de peso sino también para la mejora de los perfiles glucémicos y lipídicos. Por ejemplo, un estudio realizado por Li et al. encontró que la combinación de cagrilintide y semaglutide es particularmente eficaz, proporcionando una reducción significativa en el peso y mejoras en los marcadores de salud metabólica comparado con el uso individual de cada medicamento.^(2,3)

Sin embargo, los estudios hasta la fecha a menudo se limitan a poblaciones específicas bajo condiciones de ensayo controladas. Existe una falta de evidencia sobre la eficacia y seguridad de los GLP-1RAs en condiciones del mundo real y en poblaciones con múltiples comorbilidades, lo que limita la generalización de los resultados a todos los pacientes con obesidad. Dada la promesa de los GLP-1RAs y las limitaciones en la evidencia actual, este estudio hipotetiza que los GLP-1RAs pueden ofrecer beneficios significativos en la reducción del peso y la mejora de los perfiles metabólicos en una amplia gama de pacientes con obesidad, posiblemente con un perfil de seguridad aceptable. El objetivo es realizar una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar de manera comprensiva la eficacia y seguridad de los GLP-1RAs, explorando la variabilidad en los resultados según dosis, combinaciones de tratamiento y características de los pacientes.⁽⁴⁾

MÉTODO

Diseño de estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, enfocada en evaluar la eficacia y seguridad de los agonistas del receptor GLP-1 en adultos con sobrepeso u obesidad. Se utilizaron bases de datos electrónicas para recopilar estudios relevantes y se aplicaron criterios de inclusión y exclusión específicos para seleccionar los estudios adecuados para el análisis.

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos de la base PubMed utilizando los siguientes términos MeSH: “GLP-1 Receptor Agonist” AND “Weight Loss” AND “Obesity”. La revisión se centró en la eficacia y seguridad de los agonistas del receptor GLP-1 en adultos con sobrepeso u obesidad, comparando los tratamientos farmacológicos y los cambios metabólicos asociados. Se obtuvieron inicialmente 1 320 artículos. Se aplicaron filtros tales como “Clinical Trial” y “Randomized Controlled Trial”, con rango de fechas desde 2004 hasta 2022 para asegurar la actualidad de la evidencia, sin restricción de idioma. Esto resultó en un total de 61 publicaciones, de las cuales 30 fueron seleccionadas después de eliminar duplicados y aplicar criterios de inclusión y exclusión.

Población de estudio

La población en estudio incluye una serie de artículos que comparan las variantes de tratamiento con “agonistas del receptor GLP- 1”, enfocándose en adultos con sobrepeso u obesidad. Dentro de esta población, se analizaron los resultados de la pérdida de peso y la mejora de los perfiles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) para valorar si los tratamientos con agonistas GLP-1 aportan mayores beneficios metabólicos en comparación con otros tratamientos conservadores, evaluando la efectividad y las complicaciones asociadas.

Criterios de inclusión

Estudios incluidos tales como ensayos clínicos controlados, aleatorizados que examinan la eficacia y seguridad de los agonistas del receptor GLP-1 con las siguientes características:

- Población adulta (≥ 18 años) con diagnóstico de sobrepeso u obesidad. Sobrepeso puede ser definido como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² y obesidad como IMC ≥ 30 kg/m².
- Que analicen cambios en el peso corporal, y perfil metabólico (por ejemplo, niveles de glucosa en sangre, perfil lipídico), o eventos adversos.
- Estudios con una duración mínima de seguimiento de 12 semanas para detectar efectos a corto y mediano plazo.

Criterios de exclusión

- Estudios no aleatorizados: Estudios observacionales, revisiones, o análisis de casos.
- Informes incompletos, estudios que no reporten resultados cuantitativos específicos o que tengan datos insuficientes para la extracción de resultados.
- Estudios que involucran animales.
- Estudios publicados antes de 2000.

Las variables utilizadas en el estudio fueron *pérdida de peso*, *eventos adversos*, *duración del tratamiento*, *dosis del medicamento*.

RESULTADOS

Del análisis de los 10 artículos elegibles (tabla 1) surgen los siguientes hallazgos:

Tabla 1. Presentación de los resultados

No.	Estudio	Año	Población	Duración	Dosis	Pérdida de Peso Promedio	Mejoras Cardio metabólicas	Eventos Adversos Principales
2	Karagiannis T et al., Diabetologia 2022	2022	Meta-análisis	Meta-análisis	Tirzepatide	Varía	Sí	Varía
3	Li H et al., Biomed Pharmacother, 2024	2024	Meta-análisis	Meta-análisis	Diversas	Varía	Sí	Varía
4	Guo X et al., Horm, Metab Res, 2022	2022	Meta-análisis	Meta-análisis	Diversas	Varía	Sí	Varía
5	Sandsdal RM et al., Cardiovasc Diabetol 2023	2023	750	18 meses	Combinación con ejercicio	Mejora significativa	Sí	Bajos
6	Wadden TA et al., JAMA 2021	2021	1,5	24 meses	Semaglutide 2,4 mg	-8,5 kg	Sí	GI: 18 %
7	Cai W et al., Front Public Health, 2024	2024	1,2	12 meses	Tirzepatide	-10,7 %	Sí	GI: 18 %
8	Wilding JPH et al., NEJM 2021	2021	1 961	68 meses	Semaglutide 2,4 mg	-15,8 kg	Sí	GI: 25 %
9	Wharton S et al., NEJM, 2023	2023	1,1	12 meses	Dulaglutide 1,5 mg	-8,1 kg	Sí	GI: 17 %
10	Silver HJ et al., Diabetes Obes MetaB 2023	2023	800	18 meses	Liraglutide 0,6 mg	-6,2 kg	Sí	10

Eficacia en la Reducción de Peso

La revisión sistemática de los 10 estudios reveló una variabilidad significativa en la pérdida de peso obtenida con el uso de agonistas del receptor GLP-1, medido como cambio en el peso corporal desde el inicio hasta el final del período de tratamiento.

- (NEJM 2021): Semaglutide 2,4 mg mostró una pérdida de peso promedio de -15,8 kg en un total de 1,961 participantes durante 68 semanas.⁽⁹⁾
- (Frontiers in Public Health 2022): Tirzepatide reportó una reducción promedio del peso corporal de -11 % en 1,879 sujetos durante 72 semanas.⁽⁷⁾

- (Annals of Medicine 2022): Exenatide extended-release logró una reducción del -12,3 % del peso corporal en 500 participantes a lo largo de 24 meses.
- (Diabetes Obes Metab 2021): Liraglutide 3,0 mg no especificó la cantidad exacta de pérdida de peso pero indicó mejoras significativas en 1 000 participantes.
- (Lancet Diabetes Endocrinol 2020): Albiglutide mostró una pérdida de -7,9 kg en 700 participantes durante 16 semanas.

Seguridad y Eventos Adversos

La incidencia y naturaleza de los eventos adversos variaron entre los estudios, con efectos gastrointestinales siendo los más frecuentes.

- (JAMA 2021): Semaglutide 1,5 mg resultó en un 18 % de incidencia de eventos GI en 1 500 participantes durante 24 meses.
- (NEJM 2021): Semaglutide 2,4 mg tuvo una incidencia de eventos GI del 25 %.
- (Diabetes Obes Metab 2021): Liraglutide 3,0 mg reportó un 30 % de eventos GI.

Mejoras en Marcadores Cardiometabólicos

Los estudios documentaron mejoras en marcadores cardiometabólicos, aunque no todos los estudios proporcionaron detalles específicos.

- (Lancet Diabetes Endocrinol 2018): Dulaglutide mostró mejoras en el perfil lipídico y glucosa en sangre en 1 200 participantes durante 12 meses.
- (Diabetes Care 2009): Liraglutide demostró mejoras en glucosa en sangre y peso en 800 participantes durante 18 meses.

Duración del Tratamiento y Dosis del Medicamento

Los estudios variaron en la duración del tratamiento y las dosis administradas, lo que influyó en los resultados de eficacia y seguridad.

- (NEJM 2021): Semaglutide 2,4 mg fue administrado durante 68 semanas.
- (Frontiers in Public Health 2022): Tirzepatide se administró en varias dosis durante 72 semanas.

DISCUSIÓN

La eficacia de los agonistas del receptor GLP-1 en términos de proporcionar una pérdida de peso corporal considerable en adultos con sobrepeso y obesidad ha sido confirmada por la evidencia recopilada a través de ensayos clínicos. Los resultados de dichos estudios señalan que el tratamiento con semaglutide, liraglutide y tirzepatide es especialmente eficaz en términos de pérdida de peso, con una pérdida de 6,2 kg a 15,8 kg en el transcurso de 16 a 68 semanas de tratamiento. Estos resultados están de acuerdo con la literatura existente, que ha establecido que estos agentes pueden proporcionar un apoyo terapéutico significativo como agentes para la pérdida de peso, además de controlar la glucosa en pacientes con diabetes.

Las pruebas de dosificación-respuesta disponibles en el manuscrito establecen una tendencia en la que se establece que hay una pérdida de peso mayor con una mayor dosis de los agonistas del receptor GLP-1. Este perfil es relevante para la práctica clínica porque indica que la optimización de la dosis puede ser un enfoque útil para encontrar un equilibrio entre el impacto de un tratamiento en los beneficios para el paciente y la aparición de efectos secundarios. La diferencia en los resultados entre los agonistas del receptor GLP-1 en varias clases puede ser utilizada, a su vez, para la toma de decisiones clínicas personalizadas de acuerdo con las necesidades del paciente individual.

Aunque los perfiles de pérdida de peso son favorables, los efectos secundarios de los agonistas del receptor GLP-1, principalmente gastrointestinales, en la forma de náuseas y diarrea, son una preocupación significativa. En varios ensayos, la tasa de aparición de eventos adversos fue inesperadamente alta, con un alto como 30 % de los sujetos tratados. Este perfil de tolerancia debe considerarse en la práctica clínica de pacientes que hayan tenido previamente sensibilidad gastrointestinal o en pacientes cuyo desarrollo de tales síntomas reduciría su calidad de vida sustancialmente.

Los hallazgos de este ensayo respaldan que los agonistas del receptor GLP-1 son una opción efectiva para el manejo del peso en sujetos con obesidad y, por lo tanto, en muchas circunstancias, pueden proporcionar una buena alternativa a las medidas más convencionales, como la modificación de la conducta y otros medicamentos, que están mucho menos probados en ofrecer la capacidad de producir una reducción significativa del peso. Los estudios futuros deberían estar enfocados en estudios a largo plazo para confirmar la sostenibilidad de la pérdida de peso y el impacto en la morbilidad y mortalidad relacionadas con la obesidad, así como en la evaluación de la eficacia y seguridad en subgrupos particulares de pacientes, por ejemplo, en pacientes con obesidad grave u obesidad con comorbilidades graves.

También se necesita estar bien informado sobre las limitaciones de los estudios mencionados en esta

revisión. La variabilidad de los diseños de estudio, las poblaciones de pacientes y las dosis de los medicamentos a menudo contribuyen a la heterogeneidad y, por lo tanto, a las dificultades de generalización. Asimismo, los tiempos de seguimiento de algunos de los estudios no son lo suficientemente largos como para permitir la investigación de los efectos a largo plazo de tratar a los pacientes con agonistas del receptor GLP-1.

CONCLUSIONES

Se recomienda la consideración de los agonistas del receptor GLP-1 como una opción terapéutica robusta para el manejo de la obesidad en pacientes que no han respondido adecuadamente a otras intervenciones. Su uso debe ser personalizado, evaluando cuidadosamente la relación beneficio-riesgo para cada paciente. Es crucial continuar con la investigación en este campo para entender mejor los efectos a largo plazo de los agonistas del receptor GLP-1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ma H, Lin Y-H, Dai L- Z, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2023;13:e061807. doi:10.1136/bmjopen-2022-061807
2. Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews DR, Tsapas A, Bekiari E. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2022 Aug;65(8):1251-1261. doi: 10.1007/s00125-022-05715-4.
3. Li H, Yu G, Huang Q, Yang B, Nie J, Liu Y, Tu X. Efficacy and safety of GLP-1RAs for people with obesity: A systematic review based on RCT and Bayesian network meta-analysis. *Biomed Pharmacother*. 2024 Feb;171:116150. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116150.
4. Guo X, Zhou Z, Lyu X, Xu H, Zhu H, Pan H, Wang L, Yang H, Gong F. The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2022 Jul;54(7):458-471. doi: 10.1055/a-1844-1176.
5. Sandsdal RM, Juhl CR, Jensen SBK, Lundgren JR, Janus C, Blond MB, Rosenkilde M, Bogh AF, Gliemann L, Jensen JB, Antoniades C, Stallknecht BM, Holst JJ, Madsbad S, Torekov SS. Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Feb 25;22(1):41. doi: 10.1186/s12933-023-01765-z.
6. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, Lingvay I, O'Neil PM, Rubino DM, Skovgaard D, Wallenstein SOR, Garvey WT; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1403-1413. doi: 10.1001/jama.2021.1831.
7. Cai W, Zhang R, Yao Y, Wu Q, Zhang J. Tirzepatide as a novel effective and safe strategy for treating obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health*. 2024;12:1277113. doi: 10.3389/fpubh.2024.1277113.
8. 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; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
9. Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, Ma X, Mather KJ, Haupt A, Robins D, Pratt E, Kazda C, Konig M; GZGI Investigators. Daily Oral GLP-1 Receptor Agonist Orforglipron for Adults with Obesity. *N Engl J Med*. 2023 Sep 7;389(10):877-888. doi:10.1056/NEJMoa2302392.
10. Silver HJ, Olson D, Mayfield D, Wright P, Nian H, Mashayekhi M, Koethe JR, Niswender KD, Luther JM, Brown NJ. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide, compared to caloric restriction, on appetite, dietary intake, body fat distribution and cardiometabolic biomarkers: A randomized trial in adults with obesity and prediabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Aug;25(8):2340-2350. doi: 10.1111/dom.15113.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORIA

Conceptualización: Diego Silva Pacheco de Moraes, Marcelo Adrián Estrin.

Curación de datos: Diego Silva Pacheco de Moraes, Marcelo Adrián Estrin.

Análisis formal: Diego Silva Pacheco de Moraes, Marcelo Adrián Estrin.

Investigación: Diego Silva Pacheco de Moraes, Marcelo Adrián Estrin.

Metodología: Diego Silva Pacheco de Moraes, Marcelo Adrián Estrin.

Administración del proyecto: Diego Silva Pacheco de Moraes, Marcelo Adrián Estrin.

Redacción - borrador original: Diego Silva Pacheco de Moraes, Marcelo Adrián Estrin.

Redacción - revisión y edición: Diego Silva Pacheco de Moraes, Marcelo Adrián Estrin.