

Efecto agudo de orlistat la lipemia posprandial

H. Cintora^a, C. González^b, M. Machain^a, F. Cintora^a y J. Montero^c

^aInstituto de Enfermedades Metabólicas. Junín. Argentina.

^bDepartamento de Farmacología de la Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

^cSociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios. Buenos Aires. Argentina.

Objetivo. Evaluar, en individuos con sobrepeso/obesidad, el efecto de una dosis de 120 mg de orlistat sobre las concentraciones posprandiales (PP) de triglicéridos (TG) y de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

Métodos. Treinta y tres individuos portadores de sobrepeso/obesidad (ambos sexos, índice de masa corporal: $31,4 \pm 4,4$; edad: $44,3 \pm 9,9$ años) fueron evaluados en dos días consecutivos de estudio. Los individuos recibieron una carga alimentaria estandarizada y moderadamente hipergrasa el día 1 y la misma carga alimentaria más una dosis de 120 mg de orlistat el día 2. En ambos días de estudio se evaluaron concentraciones PP de trigliceridemia, cHDL y el área bajo la curva de TG (AUC de TG) (0-8 h).

Resultados. En la población total de estudio, la adición de orlistat a la comida de prueba redujo significativamente el valor medio del pico (4 h) de TG PP ($p < 0,001$) y el área bajo la curva de TG ($-54,9\%$; $p < 0,001$). En individuos con concentraciones basales de TG ≥ 150 mg/dl, orlistat redujo significativamente el AUC de TG ($-47,3\%$; $p < 0,001$). En individuos con concentraciones basales de TG ≥ 150 mg/dl, orlistat redujo significativamente el valor medio del pico de TG PP ($p < 0,001$) y el AUC de TG ($-59,9\%$; $p < 0,0001$). No se observaron modificaciones significativas en las concentraciones PP de cHDL.

Conclusiones. Los resultados de este estudio muestran que, en individuos con sobrepeso/obesidad, la adición de orlistat a una carga alimentaria moderadamente hipergrasa se asoció con significativa reducción de la trigliceridemia PP, lo cual representaría un beneficio adicional de la terapéutica con orlistat e independiente de su capacidad para inducir reducción del peso corporal.

Palabras clave:

Obesidad. Orlistat. Lipemia. Posprandial. Triglicéridos. cVLDL. cHDL. cLDL.

ACUTE EFFECT OF ORLISTAT ON POSTPRANDIAL LIPENIA

Aim. To evaluate in overweight/obese subjects the effect of a single dose of orlistat (120 mg) on postprandial (PP) plasma levels of triglycerides (TG) and high-density-lipoprotein cholesterol (HDL-c).

Methods. Thirty-three overweight/obese subjects (20 females and 13 males; mean body mass index $31,4 \pm 4,4$; mean age $44,3 \pm 9,9$ years) were evaluated in a two-days study. Subjects received a standardized, fat-containing meal (total 1145 kcal) on day 1 and the same meal plus a single oral dose of orlistat (120 mg) on day 2. PP measurements of TG and HDL-c were performed at 4 and at 8 h after food intake on both days and the area under the PP plasma TG concentration-time curve (TG-AUC) was calculated.

Results. In the whole population of the study, orlistat addition the test meal significantly reduced

Correspondencia: Dr. H. Cintora.
Instituto de Enfermedades Metabólicas. Junín. Argentina.
Correo electrónico: hcimr@ciudad.com.ar

the mean peak (4 h) of PP TG levels ($p < 0.001$) and the mean TG-AUC (-54.9% ; $p < 0.001$). In subjects with baseline TG levels < 150 mg/dl, orlistat reduced significantly TG-AUC (-47.3% ; $p < 0.001$). In subjects with baseline TG levels ≥ 150 mg/dl, orlistat reduced significantly mean peak PP TG level ($p < 0.001$) and the mean TG-AUC (-59.9% ; $p < 0.0001$). No significant effects were observed on HDL-c.

Conclusions. The results of this study show that in overweight/obese subjects the orlistat addition to a moderately high fat meal test induced a significant reduction in PP triglyceridaemia. It may represent an additional benefit of orlistat therapy in improving postprandial lipaemia, independently of its weight-reducing effect.

Key words:

Obesity. Orlistat. Lipaemia. Postprandial. Triglycerides. VLDL. HDL-c. LDL-c

Introducción

En el recientemente publicado Tercer Informe del Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP), Comité de Expertos sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos (ATP III), ambos, el sobrepeso y la obesidad, son reconocidos como factores de riesgo mayores para la enfermedad cardíaca coronaria (ECC) e identificados como objetivos directos de intervención. Además, el NCEP ATP III muestra una importante reducción en el valor de corte para las concentraciones basales de los triglicéridos (TG), considerando normotrigliceridemia a aquellos valores inferiores a 150 mg/dl¹.

Por otra parte, actualmente se evidencia un creciente interés en torno al estudio de las modificaciones posprandiales (PP) del perfil lipídico y de sus complicaciones clínicas. Patsch et al demostraron que la hipertrigliceridemia PP constituye un marcador importante de un patrón aterogénico de partículas lipoproteicas². Existen evidencias indicando que en la situación PP los quilomicrones y sus remanentes, más que inducir aterogénesis por sí mismos, ejercen importantes efectos aterogénicos continuos sobre otros tipos de lipoproteínas plasmáticas³. Diferentes estudios han mostrado elevaciones exageradas en las concentraciones plasmáticas de los remanentes de quilomicrones y su anormal persistencia por más de 24 h después de una ingesta alimentaria con alto contenido graso^{4,6}.

Los efectos y potenciales beneficios clínicos de las intervenciones farmacológicas destinadas a re-

ducir la hipertrigliceridemia PP no han sido aún investigados con profundidad. Orlistat es un inhibidor parcial y reversible no sistémico de las lipasas gastrointestinales, con capacidad para inhibir la absorción intestinal de aproximadamente el 33% de los TG dietarios^{7,8}. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto agudo de una dosis única de orlistat (120 mg) sobre las concentraciones plasmáticas PP de los TG y de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) tras una carga alimentaria estandarizada y moderadamente rica en grasas.

Métodos

Pacientes

Los pacientes del estudio fueron individuos adultos asistidos ambulatoriamente en el Departamento de Factores de Riesgo Vascular de la Fundación para la Investigación Neuroepidemiológica (FINEP), en Junín, Argentina. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Fundación y todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito antes de participar en el estudio.

Fueron evaluados 33 individuos (20 mujeres y 13 varones) con un índice de masa corporal (IMC) promedio de $31,4 \pm 4$ (intervalo: 26-46,9), con edades comprendidas entre 27 y 69 años, independientemente de sus concentraciones basales de TG en el momento de ingresar al estudio. Los participantes fueron todos no fumadores y no diabéticos, sin evidencias de intolerancia a la glucosa ni de otras enfermedades que asociadas con el sobrepeso o la obesidad pudiesen influenciar el perfil de los lípidos plasmáticos. Fueron excluidos aquellos individuos con cualquier manifestación clínica de enfermedades gastrointestinales, como también aquellos que durante los 3 meses previos al estudio hubieran recibido cualquier fármaco con efecto sobre el peso corporal o sobre el nivel de lípidos del plasma. Asimismo, fueron excluidas del estudio aquellas mujeres que estuvieran recibiendo cualquier preparación conteniendo hormonas sexuales.

Por un período de al menos cuatro meses y previo a participar en el estudio, los individuos, quienes eran todos moderadamente activos, se hallaban bajo un programa nutricional terapéutico controlado con una ingesta total de calorías (ITC) ajustada sobre bases individuales, la cual fue valorada por el mismo investigador (HC) según un formulario especialmente diseñado de reporte diario de ingestas. La ITC fue estimada usando una fórmula para calcular la tasa metabólica basal (TMB) de acuerdo al género, edad y peso corporal de cada individuo y expresando el patrón individual de actividad física como un múltiplo de la TMB^{9,10}. La dieta balanceada prescrita supuso un déficit de energía de aproximadamente 600 kcal/día con una ingesta calórica diaria no menor a 1.200 kcal. La dieta aseguró una ingesta de nutrientes en concordancia con las guías de la OMS destinadas a la prevención de enfermedades crónicas¹¹. El contenido graso de la dieta aportó $< 30\%$ de la energía, de la cual $< 10\%$ fue proveniente de ácidos grasos saturados.

Diseño

Este fue un estudio abierto en el cual cada individuo fue su propio control. El estudio fue conducido en dos días consecutivos (día 1 y día 2), durante los cuales las variables bio-

químicas preestablecidas fueron medidas tanto en ayunas como en situación PP tras la ingesta de una comida de prueba estandarizada que contenía grasa. El día 1, los individuos recibieron la comida de prueba sola, mientras que el día 2 ellos recibieron la misma comida de prueba a la cual se adicionó una dosis oral de 120 mg de orlistat. Ambos días, y después de la extracción de la muestra basal de sangre, todos los individuos ingirieron la misma comida estandarizada con un valor calórico total de 1.145 kcal y en un lapso predeterminado que no excedió los 15 min. La comida de prueba tuvo la siguiente composición: un 42% de la energía (53 g) en forma de lípidos, con una distribución de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados 1:1:1; un 40% de hidratos de carbono (115 g) y un 18% de proteínas (52 g). Durante las 8 h siguientes a la comida de prueba sólo se permitió la ingestión de agua.

Laboratorio

Además del test de tolerancia grasa PP, en ambos días del estudio y tras un período de ayuno de 12 h, se extrajo una muestra de sangre para las determinaciones basales de colesterol total, cHDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL), TG e insulina. Las muestras de sangre venosa fueron obtenidas sin usar anticoagulantes. El suero fue separado dentro de un período de 2 h y dividido en dos alícuotas: una (conservada a -20 °C) para la determinación por radioinmunoanálisis de las concentraciones séricas de insulina y otra (conservada a 4 °C) para las restantes determinaciones. Los sueros extraídos los días 1 y 2 fueron analizados simultáneamente.

Las determinaciones de glucemia, colesterol y TG se realizaron con un autoanalyzer Technicon-Ra-100, con reactivos enzimáticos de Biosystem (España). El cHDL se determinó por precipitación con sulfato de dextrano y Cl₂Mg 1,0 M. El valor de cLDL fue calculado usando la fórmula de Friedewald¹². Para ambos días de estudio, el área bajo la curva de TG (AUC de TG) fue analizada por la regla del trapecioide, considerando los valores de los TG obtenidos en condición de ayuno y a las 4 y 8 h tras la comida de prueba. La resistencia a la insulina fue evaluada usando el modelo de registro homeostático (HOMA-IR index)¹³.

Medidas antropométricas

El peso corporal y la talla fueron determinados mediante la utilización de instrumental regularmente calibrado. El IMC fue determinado dividiendo el peso corporal (kg) por el cuadrado de la talla en metros.

La circunferencia de la cintura fue medida durante la espiración y el registro fue efectuado a nivel del perímetro más pequeño entre la última costilla y la cresta ilíaca anterosuperior. El trocánter mayor fue usado como referencia para determinar el perímetro de la cadera. Ambas determinaciones fueron efectuadas con el paciente en posición de pie¹⁴.

Análisis de la muestra en estudio

Las variables de estudio fueron analizadas, en primera instancia, en la muestra total (n = 33). Un segundo análisis dividió a los individuos en dos grupos según sus concentraciones basales de TG (grupo 1: TG basales < 150 mg/dl [n = 22] y grupo 2: TG basales ≥ 150 mg/dl [n = 11]). La muestra bajo estudio fue dividida en los grupos arriba descritos con el objetivo de registrar, en dos rangos distintos de los TG basales, eventuales diferencias en la magnitud de la trigliceridemia PP y el efecto agudo de la administración de orlistat combinado con la comida de prueba.

Tabla 1. Parámetros antropométricos y bioquímicos basales en la población total de estudio (n = 33)

Variable	Media (± DE)
Edad (años)	44,3 ± 9,9
Sexo (mujeres/varones)	20/13
IMC (kg/m ²)	31,4 ± 4,4
Perímetro de cintura (cm)	87,6 ± 11,4
Colesterol total (mg/dl)	210,4 ± 33,2
cLDL (mg/dl)	141,3 ± 29,6
cHDL (mg/dl)	44,5 ± 9,8
Triglicéridos (mg/dl)	137,0 ± 78,2
Glucosa (mg/dl)	90,0 ± 12,0
Insulina (μU/ml)	10,6 ± 5,0
HOMA-IR	2,25 ± 1,2

IMC: índice de masa corporal; cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HOMA-IR: modelo de registro homeostático-insulinorresistencia.

Análisis estadístico

La naturaleza de la distribución de las variables cuantitativas fue estudiada usando el test de Shapiro-Wilk. Las comparaciones entre variables cualitativas nominales y ordinales fueron llevadas a cabo a través del test de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher (dependiendo del número esperado por celda). La comparación de dos grupos (datos cuantitativos) fue realizada empleando el test t para muestras independientes y el test de Mann-Whitney (según la naturaleza de la distribución). El Wilcoxon Signed Rank test fue utilizado para registrar diferencias apareadas. Las diferencias entre días fueron evaluadas por medio del análisis de varianza de dos vías (MANOVA) con medidas repetidas sobre ambos factores. Para el análisis de medidas repetidas sobre un factor en dos grupos independientes, se efectuó un test de ANOVA bivariado con análisis de interacción; el test de Tukey fue seleccionado como prueba *post hoc* en tales casos. Para las concentraciones de TG, el modelo MANOVA fue también llevado a cabo considerando el logaritmo natural de los valores obtenidos. Se consideró significativo todo nivel de p < 0,05 (dos colas).

Resultados

La tabla 1 muestra las características generales de la población de estudio.

Lipemia posprandial en la población total

Los valores máximos de la concentración plasmática de los TG fueron hallados en las muestras extraídas 4 h después de la comida de prueba, independientemente tanto de la concentración basal de los TG como de la administración de orlistat. La figura 1A muestra, para ambos días de estudio, la media de los valores de las concentraciones basales y PP de los TG. La figura 1B muestra la media de los valores de AUC de TG. La adición de orlistat a la comida de prueba redujo significativamente la media del valor pico de la concentración plasmática de los TG (a las 4 h PP) comparado con el valor correspondiente del día de estudio en que la comida de prueba fue consumida sola (p < 0,001). Las concen-

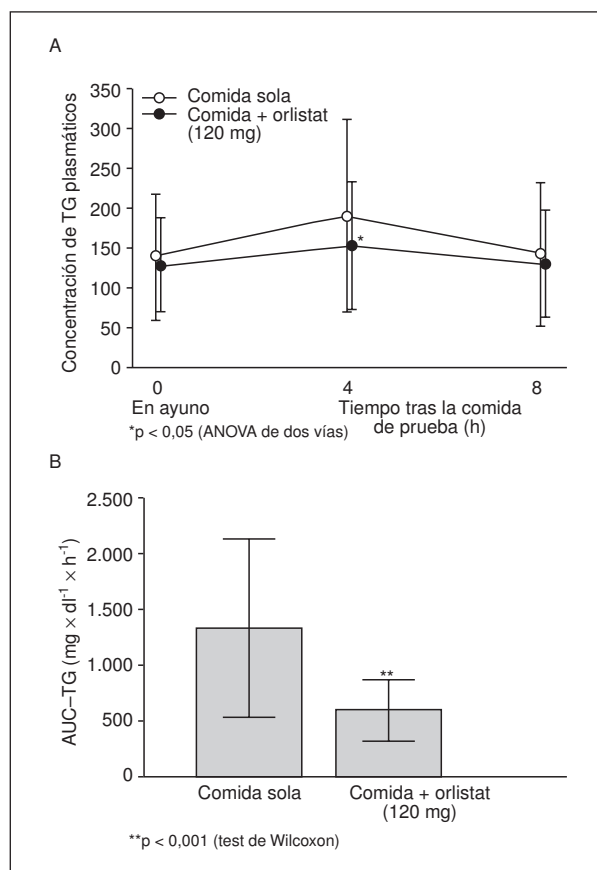


Figura 1. A) Concentración de los triglicéridos plasmáticos. B) Áreas bajo la curva de los triglicéridos posprandiales (AUC-TG) (0-8 h) en el día 1 (comida de prueba sola) y en el día 2 (comida de prueba + orlistat [120 mg]). Los resultados son expresados como la media \pm desviación estándar.

traciones de los TG en la situación de ayuno y a las 8 h PP no mostraron diferencias significativas entre ambos días de estudio ($p > 0,05$) (fig. 1A). Esos resultados fueron consistentes con los obtenidos por la transformación logarítmica de los valores de TG (resultando significativa solamente la diferencia hallada a las 4 h PP: $5,07 \pm 0,57$ frente a $4,90 \pm 0,45$; $p < 0,001$). El análisis comparativo de la media de los valores de AUC de TG de ambos días de estudio mostró una reducción estadísticamente significativa del 54,9% cuando orlistat fue adicionado a la comida de prueba ($p < 0,001$) (fig. 1B).

Análisis de subgrupos de acuerdo con las concentraciones basales de triglicéridos

La tabla 2 muestra las características generales de los individuos en el grupo 1 (TG basales < 150 mg/dl) y en el grupo 2 (TG basales ≥ 150 mg/dl), respectivamente. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a edad, género, IMC, perímetro de la cin-

tura, colesterol total y cLDL. Los individuos en el grupo 2 tuvieron una media de los valores basales de los TG plasmáticos significativamente más alta ($p < 0,0001$), lo cual estuvo asociado con concentraciones significativamente más bajas de cHDL ($p = 0,02$) y menor sensibilidad a la insulina evaluada a través del índice HOMA-IR ($p = 0,004$).

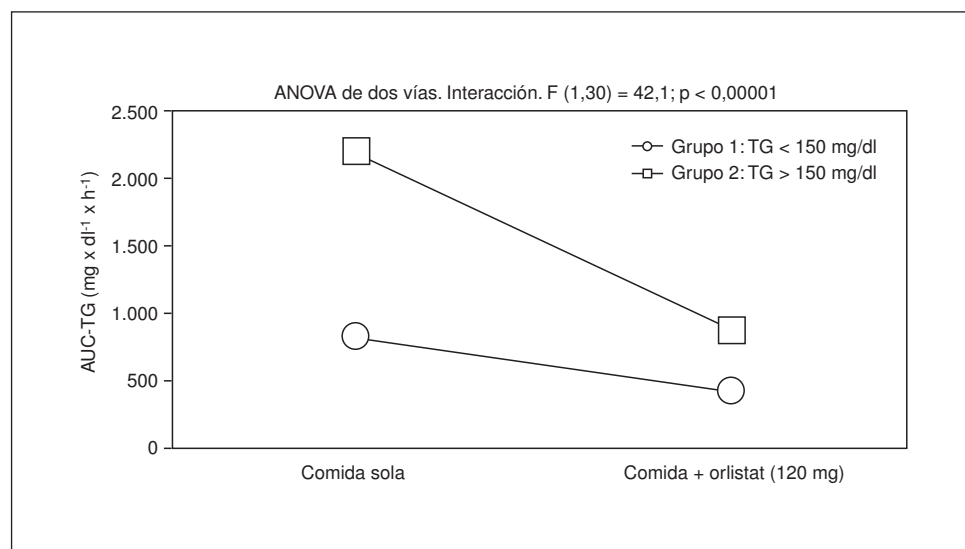
Grupo 1: triglicéridos y área bajo la curva de triglicéridos

La comparación entre ambos días de estudio (comida de prueba sola frente a comida de prueba + orlistat) de las concentraciones plasmáticas de los TG obtenidos en situación de ayuno, 4 h PP y 8 h PP, no mostró diferencias significativas: ayuno, $91,8 \pm 24,0$ mg/dl frente a $90,9 \pm 20,7$ mg/dl ($p > 0,05$); 4 h PP, $122,1 \pm 40,2$ mg/dl frente a $112,1 \pm 32,6$ mg/dl ($p > 0,05$); 8 h PP, $95,3 \pm 46,0$ mg/dl frente a $94,6 \pm 27,2$ mg/dl ($p > 0,05$). Similares resultados fueron obtenidos luego de la transformación logarítmica de los respectivos valores de los TG, día 1: ayuno, $4,48 \pm 0,23$ ($p > 0,05$); 4 h PP, $4,75 \pm 0,35$ ($p > 0,05$); 8 h PP, $4,47 \pm 0,38$ ($p > 0,05$); día 2 (comida de prueba + orlistat): ayuno, $4,48 \pm 0,28$ ($p > 0,05$); 4 h PP, $4,67 \pm 0,30$ ($p > 0,05$); 8 h PP, $4,51 \pm 0,28$ ($p > 0,05$). Sin embargo, cuando comparamos entre sí la trigliceridemia PP de ambos días de estudio a través de las respectivas AUC de TG, hallamos una significativa reducción de la misma del 47,3% ($p < 0,001$) cuando la dosis de 120 mg de orlistat fue adicionada a la comida de prueba (fig. 2).

Grupo 2: triglicéridos y área bajo la curva de triglicéridos

En el grupo 2, cuando adicionamos orlistat a la comida de prueba, hallamos una significativa reducción de las concentraciones plasmáticas de los TG a las 4 h PP comparadas con aquellas de los TG a las 4 h PP del día de estudio sin orlistat ($228,2 \pm 90,3$ mg/dl frente a $321,7$ mg/dl, respectivamente, $p < 0,001$). La comparación entre sí de los valores de TG en condición de ayuno y a las 8 h PP, para ambos días de estudio, no arrojó diferencias estadísticamente significativas; ayuno: $229,3 \pm 68,0$ mg/dl (comida de prueba sola) frente a $193,3 \pm 50,0$ mg/dl (comida de prueba + orlistat) ($p > 0,05$); 8 h PP: $229,0 \pm 91,7$ mg/dl (comida de prueba sola) frente a $197,8 \pm 70,4$ mg/dl (comida de prueba + orlistat) ($p > 0,05$). Similares resultados fueron obtenidos luego de la transformación logarítmica de los valores de los TG. La trigliceridemia PP evaluada a través de AUC de TG reveló una reducción estadísticamente significativa del 59,9% ($p = 0,0001$) cuando orlistat fue adicionado a la comida de prueba (fig. 2).

Figura 2. Modificaciones del área bajo la curva de los triglicéridos (AUC-TG) en el grupo 1 (TG basal < 150 mg/dl) y en el grupo 2 (TG basal ≥ 150 mg/dl) tras la adición de orlistat a la carga alimentaria estandarizada.



Colesterol de lipoproteínas de alta densidad basal y posprandial

Los individuos en el grupo 1 presentaron un valor basal medio de cHDL significativamente mayor respecto de los individuos en el grupo 2: $47,3 \pm 8,9$ frente a $38,9 \pm 9,5$ ($p = 0,02$) (tabla 2). No hallamos diferencias significativas en los valores PP de cHDL cuando orlistat fue adicionado a la comida de prueba.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran una significativa reducción de la trigliceridemia PP asociada con la adición de 120 mg de orlistat a una carga alimentaria estandarizada con moderado contenido graso. El efecto de la adición de orlistat fue

evidente al tiempo de la concentración plasmática máxima de los TG en la situación PP, esto es 4 h después de la ingesta alimentaria de prueba; la magnitud de esa respuesta resultó ser significativamente mayor en aquellos individuos con sobrepeso u obesidad y que, además, presentaban rasgos típicos del síndrome metabólico tales como concentraciones plasmáticas basales de los TG superiores a 150 mg/dl, concentraciones plasmáticas de cHDL significativamente más bajas y una sensibilidad a la insulina ostensiblemente menor evaluada a través del índice HOMA-IR. Distintos estudios realizados en el estado postabsortivo (ayuno de 12-14 h) y llevados a cabo en individuos afectados de sobrepeso u obesidad y/o diabetes mellitus tipo 2 han mostrado la capacidad de orlistat para reducir las concentraciones

Tabla 2. Parámetros antropométricos y bioquímicos basales en el grupo 1 (TG < 150 mg/dl) y en el grupo 2 (TG ≥ 150 mg/dl)

Variable	Grupo 1 (n = 22)	Grupo 2 (n = 11)	p
Edad (años)	$44,9 \pm 9,1$	$43,3 \pm 11,6$	NS
Sexo (mujeres/varones)	14/8	6/5	/
IMC (kg/m^2)	$31,2 \pm 3,9$	$32,3 \pm 5,5$	NS
Perímetro de cintura (cm)	$86,2 \pm 11,1$	$91,4 \pm 11,5$	NS
Colesterol total (mg/dl)	$203,9 \pm 26,0$	$223,4 \pm 42,6$	NS
cLDL (mg/dl)	$136,3 \pm 28,1$	$151,4 \pm 31,3$	NS
cHDL (mg/dl)	$47,3 \pm 8,9$	$38,9 \pm 9,5$	0,01
Triglicéridos (mg/dl)	$90,9 \pm 20,7$	$229,3 \pm 68,0$	< 0,0001
Glucosa (mg/dl)	90 ± 13	91 ± 14	NS
Insulina ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	$8,8 \pm 3,7$	$14,2 \pm 5,4$	0,001
HOMA-IR	$1,08 \pm 0,8$	$3,07 \pm 1,4$	0,004

Los resultados se expresan como la media \pm desviación estándar.

IMC: índice de masa corporal; cHDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad, HOMA-IR: modelo de registro homeostático-insulinorresistencia.

plasmáticas del colesterol total y de cLDL, mientras las concentraciones plasmáticas de TG no experimentaron modificaciones significativas^{15,16}. El efecto de orlistat sobre la lipemia PP no ha sido aún investigado ampliamente; no obstante, en un estudio controlado con placebo y realizado en 17 individuos hiperlipidémicos, la administración de orlistat indujo una significativa reducción de la lipemia PP cuando ésta fue evaluada a través del AUC de TG (0-8 h)¹⁷. Recientemente, Vakkilainen et al han mostrado en individuos portadores de hiperlipemia familiar combinada, que las concentraciones plasmáticas de los TG se vinculan estrechamente con el tamaño de las partículas de LDL del plasma¹⁸. Además, se ha sugerido que las partículas de LDL emergentes de una lipemia PP exagerada tendrían un efecto aterogénico aumentado al ser significativamente más susceptibles a los procesos de modificación oxidativa¹⁹. Patsch et al demostraron que las concentraciones PP de los TG plasmáticos representan un factor de riesgo independiente para ECC², mientras que nosotros demostramos que individuos aparentemente sanos, no fumadores, sin hipercolesterolemia y con concentraciones basales de los TG plasmáticos en el intervalo 150-200 mg/dl, presentan una significativamente más elevada AUC de TG y una prevalencia de placas de ateroma carotídeo tres veces superior cuando los comparamos con individuos controles con concentraciones plasmáticas basales de TG inferiores a 150 mg/dl²⁰.

En el presente estudio, cuando adicionamos orlistat a la carga alimentaria de prueba, observamos una marcada reducción de la trigliceridemia PP reflejada a través de una significativa reducción del AUC de TG. Este cambio en la lipemia PP podría ser explicado, en principio, por el efecto agudo de orlistat que induce una disminución en la cantidad de los TG dietarios absorbidos en el intestino, con lo cual, e hipotéticamente, se reduciría la síntesis de los quilomicrones y la concentración plasmática de sus remanentes. Estudios previos han demostrado la capacidad de los remanentes de quilomicrones para inducir un incremento en la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)^{21,22}, lo cual representaría un proceso vinculante, de interés fisiopatológico y terapéutico entre las vías metabólicas de los lípidos de origen exógeno y endógeno. Es conocido que los quilomicrones tienen, respecto de las partículas de VLDL, una mayor afinidad por la enzima lipoproteinlipasa (LPL) y que luego de una ingesta alimentaria, la hidrólisis enzimática de los TG de las VLDL es suspendida transitoriamente hasta la finalización de la oleada de ingreso a la circulación de las partículas grasas provenientes del intesti-

no^{23,24}. Sobre estas bases conceptuales podría pensarse en la participación de mecanismos adicionales indirectos que podrían contribuir al efecto hipolipemiente PP observado tras la administración de orlistat. Uno de esos mecanismos podría relacionarse a una eventual disminución, inducida por orlistat, de las concentraciones circulantes de remanentes de los quilomicrones y tras ello una reducción en la secreción hepática de partículas de VLDL inducida por los quilomicrones. Por otra parte, una reducción de la cantidad de quilomicrones sintetizados podría ejercer un efecto indirecto favorable sobre la disponibilidad de la fracción activada de LPL, condicionando una hidrólisis más eficiente de los TG transportados por las partículas de VLDL. Estas hipótesis dan fundamento a la capacidad potencial de orlistat para modificar la lipemia PP, y debieran suponer un interés clínico en virtud de la relación existente entre las concentraciones plasmáticas de los TG, de las partículas de LDL patrón B y el riesgo aterogénico. Nosotros sostenemos que deberían desarrollarse investigaciones más amplias destinadas a evaluar la eficacia de orlistat para mejorar, a largo plazo, ciertos perfiles lipídicos PP de riesgo y ello como un beneficio independiente de sus efectos sobre el peso corporal.

Bibliografía

1. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285;19:2486-97.
2. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Durn JK, et al. The relationship of triglyceride metabolism and coronary artery disease. *Studies in the postprandial state. Arterioscler Thromb* 1992;12:1336-45.
3. Karpe F, Bell M, Björkegren J, Hamsten A. Quantification of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy men by retinal ester labeling and simultaneous measurement of apolipoproteins B-48 and B-100. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:199-207.
4. Simpson HS, Williamson CM, Olivecrona T, Pringle S, Maclean J, Loimer AR, et al. Postprandial lipemia, fenofibrate and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1990;85:193-202.
5. Groot PHE, Van Stiphout WAHJ, Krauss XH, Jansen H, Van Tol A, Van Ramshorst E, et al. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:653-62.
6. Weintraub MS, Grosskoef I, Rassin T, Miller h, Charach G, Rotmensch HH, et al. Clearance of chylomicron remnants in normolipidemic patients with coronary heart disease: case control study over three years. *BMJ* 1996;312:935-9.
7. Guercioli R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes related Metab Disord* 1997;21(Supl 3):S12-S23.
8. Uusitupa M. New aspects in the management of obesity: operation and the impact of lipase inhibitors. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:3-7.
9. Schofield WN, Schofield C, James WPT. Basal metabolic rate-review and prediction, together with an annotated bibliography of source material. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39c(Supl 1):1-96.
10. James WPT, Schofield EC. *Human Energy Requirements: A Manual for Planners and Nutritionists*. Published by arrangement with the Food and Agriculture Organization of the United Nations. Oxford: Oxford University Press, 1990.

11. World Health Organization. Diet nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a WHO study group. Technical Report Series 787. Geneva: World Health Organization, 1990.
12. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein-cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18: 499-502.
13. Mattheus D, Hosker J, Rodenski A, Navlor B, Treacher D. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
14. Lohman TG, Roche AF, Martello R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics, 1988.
15. Davidson M, Hauptman J, Di Girolamo M, Foreyt J, Halsted C, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. *JAMA* 1999;281: 235-42.
16. Miles J, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson J, Doyle M, et al. *Diabetes Care* 2002;25:1123-8.
17. Reitsma J, Castro Cabezas M, Tjerk W, Erklens W. Relationship between improved postprandial lipemia and low-density lipoprotein metabolism during treatment with tetrahydrolipstatin, a pancreatic lipase inhibitor. *Metabolism* 1994;43:293-8.
18. Vakkilainen J, Jauhiainen M, Ylitalo K, Nuotio I, Viikari J, Ehnholm C, et al. LDL particle size in familial combined hyperlipidemia: effects of serum lipids, lipoprotein-modifying enzymes, and lipid transfer proteins. *J Lipid Res* 2002;43:598-603.
19. Lechleitner M, Hoppichler F, Föger B, Patsch JR. Low-density lipoproteins of the postprandial state induce cellular cholesterol ester accumulation in macrophages. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1799-807.
20. Cintora H, Altman R, Scazziota A, Cintora F, Melcon M, Machain M, et al. Trigliceridemia basal y riesgo cardiovascular: 150-200 mg/dl como "rango crítico" con mayor riesgo aterogénico en individuos aparentemente sanos. *Clin Invest Arterioscl* 1999;11(3):113-20.
21. Craig WY, Nutik R, Cooper AD. Regulation of apo-protein synthesis and secretion in the human hepatoma HepG2. *J Biol Chem* 1988;263:13880-90.
22. Cohn JS, Wagner DA, Cohn SD, Millar JS, Schaefer EJ. Measurement of very low density and low density lipoprotein apolipoprotein (apo) B-100 and high lipoprotein apo A-I production in human subjects using deuterated leucine. *J Clin Invest* 1990;85:804-11.
23. Eckel RH. Lipoprotein lipase: a multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med* 1989;320:1060-8.
24. Nicoll A, Lewis B. Evaluation of the roles of lipoprotein lipase and hepatic lipase in lipoprotein metabolism: in vivo and in vitro studies in man. *Eur J Clin Invest* 1980;10:487-95.