

Pérdida ponderal, orlistat y lipemia posprandial

X. Pintó-Sala

Hospital Universitario de Bellvitge. Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna.
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

La obesidad se ha convertido en uno de los principales problemas de salud de nuestra población, tanto adulta como infantil^{1,2}. La prevalencia española de obesidad, definida como un índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$, es de un 11,5% en los varones y un 15,2% en las mujeres³. La obesidad aumenta el riesgo cardiovascular de forma independiente y a través de su influencia sobre otros factores de riesgo, entre ellos las alteraciones del metabolismo lipídico e hidrocarbonado.

Pese a los importantes esfuerzos dedicados al tratamiento de la obesidad, su efectividad es, en general, muy baja, incluso en los pacientes con cardiopatía isquémica^{4,5}. Ello puede explicarse por la dificultad para cambiar los estilos de vida, lo cual requiere un notable y prolongado esfuerzo por parte de los profesionales sanitarios y de los pacientes, y unos recursos humanos que no están disponibles en la medida en que son necesarios. Por otra parte, los fármacos para el tratamiento de la obesidad tienen una eficacia modesta y, muchos de ellos, un perfil de efectos secundarios que limita su uso, especialmente en los pacientes con una mayor prioridad para perder peso, es decir, aquellos afectados por enfermedad cardiovascular o en alto riesgo de presentarla⁶.

Orlistat es un inhibidor de la lipasa gastrointestinal con una eficacia moderada para disminuir el peso corporal⁷. En ensayos clínicos de 1 a 2 años de duración se han descrito pérdidas ponderales medias de 6,1 kg con orlistat y de 2,6 kg con placebo. Un 20% de los pacientes con tratamiento activo pierden un 10% o más de su peso, mientras que sólo en el 8% del grupo placebo se alcanza dicho objetivo terapéutico⁶. Sin embargo, aunque las pérdidas de peso de esta magnitud pueden considerarse modestas, su efecto sobre el metabolismo lipídico y otros factores aterogénicos puede ser muy marcado. Se ha observado que pérdidas ponderales de tan sólo un 3 al 5% del peso inicial mejoran de forma significativa los factores de riesgo cardiovascular, incluida la sensibilidad a la insulina⁸. La efectividad de orlistat en la disminución de peso y la mejora de los factores de riesgo cardiovascular ha sido confirmada en distintos estudios realizados en individuos obesos^{9,10}. Se ha descrito que, además de favorecer la pérdida de peso, orlistat disminuye las concentraciones de colesterol-LDL¹¹.

El estudio de Cintora et al, publicado en este número, aporta datos de interés acerca del efecto de orlistat en la lipemia posprandial, el cual es independiente de su acción sobre el peso corporal. Orlistat, debido a su inhibición de la lipasa gastrointestinal, disminuye la absorción de la grasa dietética en un 30%¹² y, por tanto, reduce la lipemia posprandial. En el estudio de Cintora et al, realizado en un grupo de pacientes obesos, no diabéticos, de ambos sexos, y en situación metabólica estable, se constató un notable descenso del área bajo la curva de la lipemia

Correspondencia: Dr. X. Pintó.
Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat.
Barcelona. España.
Correo electrónico: xpinto@csuub-scs.es

posprandial al administrar una sobrecarga de grasa junto a orlistat. La disminución fue más marcada en los individuos con concentraciones de triglicéridos superiores a 150 mg/dl y que, además, presentaban una menor sensibilidad a la insulina y menores concentraciones de colesterol HDL. Orlistat no indujo cambios significativos en la concentración de triglicéridos a las 8 h de la sobrecarga de grasa, confirmando así que este efecto independiente de los cambios en el peso corporal se produce en las horas siguientes a la ingesta, pero no en situación de ayuno. En un reciente estudio en diabéticos con sobrepeso¹³, se observó una disminución de los triglicéridos, de los ácidos grasos libres y de las partículas remanentes en el período posprandial precoz después de una comida estándar con 70 g de grasa.

Por otra parte, en un estudio realizado en 5 individuos con hipertrigliceridemia grave (fenotipo V de Fredrickson), orlistat dio lugar a una reducción de la trigliceridemia basal de hasta un 35% sobre la alcanzada previamente con fibratos y estatinas, a los 3 meses de tratamiento, a pesar de no modificarse el peso corporal¹⁴. En este estudio, no se describe el efecto agudo de orlistat y, por tanto, no podemos determinar cuándo se manifestó la disminución de los triglicéridos en ayunas en estos pacientes y si este efecto se produce con la misma rapidez que sobre la lipemia posprandial. Dado el pequeño tamaño muestral del estudio, son necesarios estudios adicionales en pacientes con hipertrigliceridemia grave para poder definir el papel de orlistat en el tratamiento de este trastorno.

Cabe destacar que el efecto de orlistat en la lipemia posprandial observado por Cintora et al fue más acusado en los individuos hipertriglicéridémicos, hecho similar a lo que ocurre con la influencia de la pérdida de peso sobre el metabolismo lipídico, que es más marcada en estos individuos y en los afectados por síndrome de resistencia a la insulina que en los normolipémicos¹⁵.

Para valorar la importancia de la disminución de la lipemia posprandial en su adecuado contexto, hemos de considerar que el intestino humano absorbe cada día unos 100 g de grasa contenida en los alimentos, la cual es vehiculizada hacia el torrente sanguíneo a través de los quilomicrones. Estas lipoproteínas contienen sobre todo triglicéridos y fosfolípidos y una pequeña proporción de colesterol. Unos 3 g de colesterol pasan diariamente al plasma a través de los quilomicrones y de sus partículas remanentes, lo que supone un flujo de entrada de colesterol en el plasma similar al aportado por las LDL. En este sentido, existe una amplia base de conocimientos sobre el pa-

pel de los quilomicrones en el desarrollo de la arteriosclerosis y de la trigliceridemia posprandial como factores predictores del riesgo cardiovascular con una potencia similar a la de otros marcadores del metabolismo lipídico¹⁶. Los pacientes con enfermedad cardíaca coronaria tienen un mayor aumento de los triglicéridos posprandiales e incrementos más prolongados de retinil palmitato, un marcador de las partículas remanentes de los quilomicrones.

Por otra parte, al disminuir la absorción de grasa dietética, orlistat puede tener otros efectos relevantes sobre el metabolismo lipídico. La masa de apoB-48 que entra en el torrente linfático es un buen indicador del ritmo de producción de quilomicrones. Ya que la apoB-48 está presente en el plasma en ayunas, se considera que la producción de partículas lipoproteicas en el intestino es continua¹⁷, y que la forma de vehiculizar la grasa de la dieta es aumentando el tamaño de los quilomicrones, más que el número de partículas. El tamaño de los quilomicrones y las características físico-químicas de estas partículas son factores que determinan su ritmo de aclaramiento del plasma. Sabemos que orlistat disminuye la lipemia posprandial, lo cual ha de tener un efecto favorable sobre el riesgo cardiovascular, pero debemos conocer cómo influye en el flujo de apoB-48 al torrente linfático, en la composición de los quilomicrones y de sus partículas remanentes y también sobre la composición de las VLDL y LDL, y el ritmo de aclaramiento plasmático de éstas. En definitiva, la intrincada relación entre orlistat, el metabolismo lipídico y la arteriosclerosis encierra aún numerosos aspectos no desvelados, de gran interés para conocer su trascendencia en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Bibliografía

1. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO consultation on obesity (Geneva, June 3-5, 1997). Geneva: World Health Organization, 1998.
2. Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children. *BMJ* 2001; 322:24-6.
3. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra LL, Ribas L, Quiles J, Vioque J, Foz M y Grupo Colaborativo Español para el estudio de la Obesidad. Prevalencia de la obesidad en España: estudio SEEDO 97. *Med Clin (Barc)* 1998;111:441-5.
4. Meco JF, Pintó X, Escribá JM, Vela M, Jara F, Pallarés C et al. Cardiovascular risk factors associated with clinically isolated and diffuse atherosclerosis in coronary artery disease Spanish patients. *Eur J Clin Invest* 1998;28:643-50.
5. Euroaspire I and II group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001;357:95-1001.

6. Arterburn D, Noël PH. Obesity. *BMJ* 2001;322:1406-9.
7. Ros E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2000;151:357-79.
8. Tong PCY, Lee ZSK, Sea M, Chow CC, Ko GT, Chan WB, et al. The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002; 162:2428-35.
9. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000;160:1321-6.
10. Lindgarde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: The Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* 2000;248:245-54.
11. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen A, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998;352:167-72.
12. Zhi J, Melia AT, Guercioli R, Chung J, Kinberg J, Hauptman JB, Patel IH. Restrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:82-5.
13. Tan KC, Tso AW, Pang RW, Lam KS. Acute effect of orlistat on post-prandial lipaemia and free fatty acids in overweight patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002;19:944-8.
14. Wierzbicki AS, Reynolds TM, Crook MA. Usefulness of orlistat in the treatment of severe hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 2002; 89:229-31.
15. Reaven G, Segal K, Hauptman J, Boldrin M, Lucas C. Effect of Orlistat-Assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2001;87:827-31.
16. Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, et al. The relationship of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992;12: 1184-90.
17. Schneeman BO, Kotite L, Todd KM, Havel RJ. Relationships between the responses of triglyceride-rich lipoproteins in blood plasma containing apolipoproteins B-48 and B-100 to a fat-containing meal in normolipemic humans. *Proc Nat Acad Sci USA* 1993;90: 2069-73.