Beneficios de orlistat más allá de la pérdida de peso

Diego Bellido Guerrero, Alfonso Soto González, Manuela Buño Soto, Mª Carmen Castañeda Cuevas
Correspondencia: Dr. Diego Bellido Guerrero. C/ Hospital 29–31 (4º–A), 15401–Ferrol (A Coruña).
E–mail: diego_bellido@ arrakis.es

Resumen

Después de casi una década desde la introducción de orlistat, múltiples estudios han investigado los efectos beneficiosos de orlistat en la pérdida de peso, demostrando que es un fármaco seguro y efectivo tanto para el tratamiento del exceso de peso como para su mantenimiento.
La eficacia de orlistat en la pérdida de peso ya ha quedado científicamente demostrada en gran cantidad de estudios, razón por la que este artículo aborda aspectos más allá de una simple pérdida de peso, como:
• Su eficacia en el control del metabolismo glucídico, con capacidad preventiva de la aparición de diabetes tipo 2 en un 37%.
• Su efecto en la disminución de la presión arterial.
• Capacidad antiaterogénica en el metabolismo lipídico.
También se ha revisado su efecto sobre la prevención en la aparición y desarrollo del síndrome metabólico, con especial mención de la disminución del perímetro de cintura, por reducción de los depósitos de grasa visceral, que llegaron a ser hasta un 71% más que con placebo.
Por último, se ha revisado la eficacia de orlistat en la enfermedad hepática grasa no alcohólica, donde diversos estudios demuestran mejoras de la función hepática.
Orlistat generalmente es bien tolerado.
Así pues, orlistat es una buena opción para el tratamiento de pacientes obesos con o sin diabetes tipo 2; también tiene un papel en el tratamiento de los pacientes obesos con síndrome metabólico y comorbilidades asociadas.

Summary

After almost a decade since orlistat launch, many studies have investigated the beneficial effects of this molecule in weight loss, demonstrating that is a safe and effective drug for overweight treatment and it's maintenance.
Orlistat efficacy in weight loss has been scientifically demonstrated in many studies, reason why this article will approach to those aspects beyond a simple weight loss as:
• *It's efficacy in the glycaemic control, with a 37% type II diabetes prevention capability.*
• *It's effect in blood pressure lowering.*
• *Antiaterogenic properties in the lipid metabolism.*
The effect in the prevention and development of the metabolic syndrome has also been reviewed, with special mention of waist perimeter reduction, due to the reduction of the visceral fat deposits, 71% greater than placebo.

Rev Esp Obes 2007; 5 (6): 363-381

Finally, it has been reviewed the efficacy of orlistat in the non alcoholic fatty liver disease, where several studies demonstrate hepatic function improvements
Orlistat is generally well tolerated.
Therefore, orlistat is a good option for the treatment of obese patients with or without type 2 diabetes and also it plays a role in the treatment of the obese patients with the metabolic syndrome, with comorbidities associated.

Introducción

El exceso de peso es claramente un problema multifactorial que debe ser abordado a través de una combinación de diferentes aproximaciones terapéuticas.

Ha pasado aproximadamente una década desde la introducción de orlistat (tetrahidrolipstatina) para el tratamiento de la obesidad. Se ha acumulado una considerable cantidad de evidencia científica que demuestra que orlistat es seguro y efectivo para el tratamiento del exceso de peso y su mantenimiento.

Orlistat es un inhibidor potente y selectivo de las lipasas gastrointestinales, enzimas participantes en la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta. Su eficacia a dosis de 120 mg tres veces al día en pacientes obesos ha sido evaluada en numerosos estudios clínicos de distribución aleatoria, doble-ciego, multicéntricos y placebo-controlados.[1-18]

Pero el interés actual de orlistat se centra en las acciones que ejerce más allá de la simple pérdida de peso.

Orlistat disminuye en alrededor del 30% la absorción de la grasa de la dieta, lo que contribuye a desarrollar un balance calórico negativo. También mejora la sensibilidad a la insulina; aumenta los niveles plasmáticos de adiponectina, disminuye la grasa total, los niveles séricos de leptina y los valores sanguíneos de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-s).[19] Todos estos trabajos abogan por el efecto independiente de orlistat en estos parámetros del síndrome metabólico, aunque antes de sacar conclusiones deberemos esperar a nuevos estudios aleatorizados a largo plazo.

La disminución del contenido lipídico en los tejidos sensibles a la insulina (músculo e hígado) contribuye a mejorar la captación de glucosa en dichos tejidos, así como a producir una mejoría en la esteatosis hepática asociada a la obesidad.

En este artículo abordaremos aspectos de orlistat más allá de una simple pérdida de peso, como sus propiedades para prevenir la diabetes, su efecto sobre la presión arterial, sus propiedades antiaterogénicas, así como la prevención del síndrome metabólico.

Efectos de orlistat en el metabolismo de la glucosa

Eficacia para la prevención de la diabetes *mellitus*

La prevalencia de la diabetes tipo 2 está incrementándose como una epidemia en el mundo. Dada su morbilidad y mortalidad, está emergiendo el concepto de prevención primaria entre los pacientes que presentan glucosa basal alterada (glucosa venosa en ayunas entre 100 y 125 mg/dl) o intolerancia a la glucosa (glucemia a los 120 minutos entre 140 y 199 mg/dl). Ambos estadios representan una fase intermedia entre la normalidad y la diabetes tipo 2. Los sujetos con intolerancia a la glucosa o glucosa basal alterada presentan un riesgo aumentado de diabetes y, por lo tanto, merecen una atención especial para disminuir ese riesgo.

Un gran número de estudios ha demostrado que programas de modificación en el estilo de vida e intervenciones farmacológicas en sujetos con intolerancia a la glucosa o glucosa basal alterada pueden retrasar la progresión a diabetes tipo 2. Los primeros trabajos realizados en el año 2001 fueron el estudio de prevención en diabetes (DPS)[20] y el programa de prevención de diabetes (DPP),[21] que demostraron una disminución del riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 en pacientes con intolerancia a la glucosa, al mejorar el estilo de vida, con aumento de la actividad física, disminución del consumo de grasas y pérdida de peso. Como media, los pacientes que aplicaron esas medidas perdieron 3,5 kg y obtuvieron una disminución del 58% en el riesgo de diabetes tipo 2. Otros cuatro pequeños estudios han demostrado resultados similares. Asimismo, el estudio DPP mostró que la metformina podía reducir el riesgo de progresar a diabetes tipo 2 en un 31% en los sujetos con intolerancia a la glucosa.[21] El estudio STOP-NIDDM[22] confirmó la eficacia de la acarbosa en disminuir el riesgo a diabetes en un 36% en una población de riesgo similar.

Rev Esp Obes 2007; 5 (6): 363-381

El estudio TRIPOD[23] mostró que la troglitazona podía reducir la incidencia a diabetes tipo 2 en mujeres hispanas con una historia de diabetes gestacional en un 55%. En 2004, el estudio XENDOS[4] propuso examinar la eficacia de un fármaco contra la obesidad, orlistat, para prevenir el desarrollo de diabetes en pacientes obesos con intolerancia a la glucosa durante un período de 4 años de seguimiento. En ese estudio, orlistat, junto con los cambios en el estilo de vida, proporcionó una disminución del riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 del 37%, de acuerdo con la evaluación de todos los pacientes. Al analizar sólo los pacientes con intolerancia a la glucosa, el beneficio fue mayor, con una reducción de la incidencia de diabetes tipo 2 del 45% (Fig. 1). Y, más recientemente, en 2007, Riechelsen y cols.[24] han publicado un estudio a 3 años también con orlistat, donde se observó que la incidencia de nuevos casos de diabetes tipo 2 fue reducida significativamente en el grupo de pacientes en tratamiento con orlistat (8 nuevos casos de 156 pacientes) frente al placebo (17 casos de 156 pacientes) (p= 0,041). Y también recientemente, en 2006, se publicó el estudio DREAM[25] con rosiglitazona a dosis de 8 mg/día, que demostró en una población de pacientes con intolerancia a la glucosa o glucosa basal alterada una disminución del riesgo relativo de evolución a diabetes tipo 2 de un 60%.

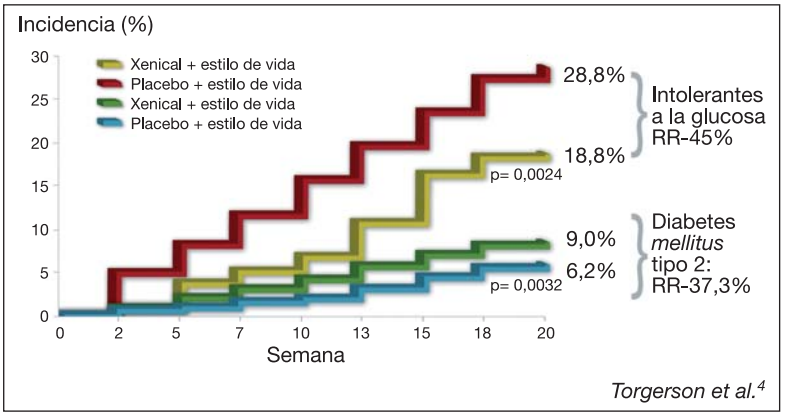


Figura 1. Estudio XENDOS: incidencia acumulada de diabetes a los 4 años.

Tiene importancia señalar que en contraste con otros estudios previos, ambos grupos en el trabajo XENDOS[4] recibieron todas las instrucciones para cambiar el estilo de vida además de recibir placebo o un tratamiento activo, lo que proporcionó una pérdida media de peso de 3 kg [similar a la del grupo con intervención del DPS[20] (3,5 kg) y al grupo con cambio del estilo de vida del de DPP[21] (3,5 kg)]. De hecho, la incidencia de diabetes en el grupo control del estudio XENDOS[4] (14,2%) fue similar a la observada en los grupos con cambio del estilo de vida de los estudios DPS (11%) y DPP (14,4%). Así pues, la reducción del riesgo de desarrollar diabetes atribuible al orlistat ocurrió en un grupo de control que ya había sido sometido a cambios en el estilo de vida, y que, por tanto, tenía ya un riesgo menor que el grupo original.

Aunque las comparaciones entre estudios se deben hacer con precaución dada la heterogeneidad de las poblaciones y las metodologías, los datos mostrados sugieren que la asociación entre orlistat y los cambios marcados en el estilo de vida proporcionan pérdida de peso adicional y menor riesgo de progresión hasta la diabetes *mellitus* en poblaciones de alto riesgo (pacientes obesos con intolerancia a la glucosa). Además, el efecto preventivo de orlistat sobre la progresión de la intolerancia a la glucosa hasta la diabetes tipo 2 es comparable al descrito para los hipoglucemiantes orales, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Estudios sobre prevención de la diabetes *mellitus* tipo 2 en pacientes con intolerancia a la glucosa

Estudio	Intervención	RR (%)	p frente a placebo
Diabetes Prevention Program Study (DPP)[21] (n= 3.234)	Modo de vida	58	p< 0,001
	Metformina	31	p< 0,001
	Troglitazona	75	p< 0,001
Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)[20] (n= 522)	Dieta y ejercicio	58	p< 0,001
Da Qing IGT and Diabetes Study[64] (n= 110.660)	Dieta y ejercicio	42	p< 0,001
STOP-NIDDM[22] (n= 1.418)	Acarbosa	25	p= 0,0015
Indian Diabetes Prevention Program[21] (n= 531)	Modo de vida	28,5	p= 0,018
	Metformina	26,4	p= 0,029
	Metformina + modo de vida	28,2	p= 0,022
TRIPOD[23] (n= 266)	Troglitazona	55	p= 0,009
DREAM[25] (n= 5.269)	Rosiglitazona	60	p< 0,001
XENDOS[4] (n= 3.305)	Orlistat	37	p= 0,0032
Study[24] (n= 309)	Orlistat		
	Modo de vida		p= 0,041

Rev Esp Obes 2007; 5 (6): 363-381

Eficacia en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2

La obesidad es el factor de riesgo modificable más importante en la patogenia de la diabetes *mellitus* tipo 2. Los datos del UKPDS[26] demuestran que la disminución del 1% de la hemoglobina glicosilada (Hba1c) se asocia con una disminución del 35% de las complicaciones microvasculares, del 18% de la incidencia de infarto de miocardio y del 25% de las muertes relacionadas con diabetes. Así pues, todos los esfuerzos para reducir el peso y mantener la pérdida tienen un impacto sobre la prevención y el control de la diabetes. Ese impacto se traduce en menor riesgo, menos complicaciones y mejor calidad de vida.

Varios estudios[13,14,26-31] han evaluado el efecto de orlistat en pacientes obesos con diabetes tipo 2, bajo diferentes tratamientos hipoglucemiantes (dieta, metformina, sulfonilurea e insulina), siendo más efectivo frente a placebo en reducir los niveles de Hba1c (0,3-1,1% *vs.* −0,6%-+0,2%, respectivamente). Además, una mayor proporción de pacientes en tratamiento con orlistat que con placebo alcanzó descensos de la Hba1c≥ 0,5% o ≥ 1%.[13,14,28,32] Los datos de la mayoría de los estudios se resumen en la Fig. 2.

El efecto de orlistat en los niveles basales de glucosa fue variable, a pesar de un constante descenso desde dichos valores basales.[13,14,33] En dos estudios los valores de glucosa disminuyeron significativamente en los pacientes en tratamiento con orlistat en comparación con placebo (23,4 *vs.* 9 mg/dl, p< 0,001[13] y 11,0 *vs.* 3%, p< 0,001[14]). Orlistat y sibutramina mostraron similar eficacia en reducir los niveles de glucosa (15 y 17 mg/dl, respectivamente), sin diferencias significativas entre ellos.[33]

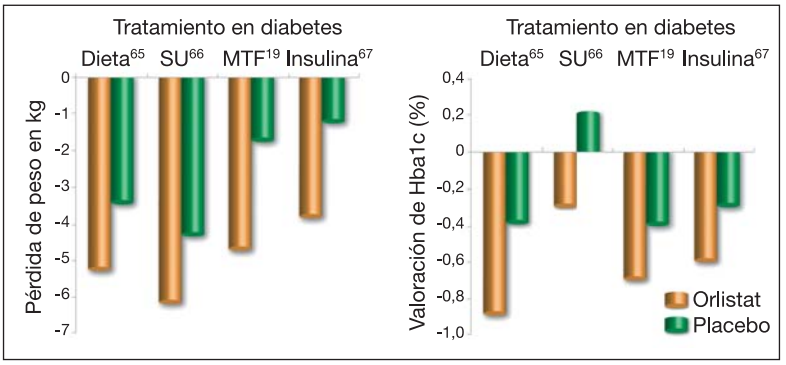


Figura 2. Tratamiento de pacientes obesos con diabetes tipo 2, con orlistat. Efectos sobre el peso corporal y el control de la glucemia (evaluados pos las variaciones de la HbA1c). SU: sulfonilurea; MTF: metformina.

Los niveles posprandriales de glucosa descendieron significativamente en todos los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 que recibieron el tratamiento con orlistat.[13,14] La glucemia posprandrial a las 2 horas descendió a 4,1 mmol/l en los que estaban en tratamiento con orlistat frente a 1,5 mmol/l en los que recibieron placebo (p< 0,001),[13] y en otro estudio[14] descendió un 11% con orlistat frente al 1,5% con placebo (p< 0,002). Resultados similares fueron hallados en estudios comparativos activos, con un descenso significativo de la glucosa posprandrial desde los valores basales en pacientes en tratamiento con orlistat, pero no con sibutramina (9,95 *vs.* 10,3%; p< 0,02 *vs.* basal).[33]

El estatus glucémico mejoró en pacientes con diabetes tipo 2 que recibieron orlistat, y esto permitió en algunos pacientes reducir la dosis de hipoglucemiantes orales y, en algunos casos, suspender el tratamiento con antidiabéticos orales. Hollander y cols.[27] comprobaron una disminución de las dosis de sulfonilurea en el 43% de los pacientes tratados con orlistat e interrupción del tratamiento con hipoglucemiantes en el 12% de los casos. En el estudio de Klug D. y cols.,[29] las dosis de insulina necesarias fueron menores en los pacientes tratados con orlistat (disminución de 8,1 UI/día frente a 1,6 UI/día en el grupo control); en el trabajo de Berne y cols.,[14] la mayoría de los pacientes en tratamiento con orlistat, que tomaban medicación antidiabética (metformina y sulfonilurea), tuvieron que reducir sus dosis al cabo de las 52 semanas.

La mejoría del control de la glucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con orlistat fue atribuida inicialmente a la mayor pérdida de peso. Sin embargo, las observaciones clínicas más recientes sugieren que la disminución de la glucemia tiene mayor magnitud de la esperada solamente atribuible a la pérdida de peso. Se han descrito al menos otros dos efectos de orlistat que podrían explicar su acción contra la hiperglucemia: 1) disminución de los ácidos grasos libres circulantes y 2) potenciación de la secreción de incretinas por el tracto digestivo, en particular del péptido 1, similar al glucagón (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*).

Rev Esp Obes 2007; 5 (6): 363-381

1. *Disminución de los ácidos grasos libres circulantes*

El tejido adiposo del paciente obeso ha dejado de considerarse un almacén inerte y ha pasado a ser un órgano metabólicamente activo. Asimismo, resulta interesante el hecho de que el tejido adiposo central se caracteriza por un exceso en la liberación de ácidos grasos libres. La elevación plasmática de los ácidos grasos libres es un importante nexo de unión entre obesidad abdominal y resistencia a la acción de la insulina. Los ácidos grasos libres desempeñan un importante papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético, hígado y células endoteliales, y sobre la alteración de la secreción de insulina por las células β pancreáticas, contribuyendo todo ello al desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión, dislipemia y enfermedad hepática grasa no alcohólica. Los mecanismos mediante los que los ácidos grasos libres inducen resistencia a la insulina son diversos, entre ellos un acúmulo de triglicéridos y diacilglicerol intramiocelulares e intrahepatocelulares, activación de la proteína cinasa C, con fosforilación consiguiente de la serina y los residuos treonina del receptor de la insulina y de su sustrato, lo que interfiere con todos los efectos desencadenados normalmente por la unión de insulina a su receptor y culmina, en último término, en una menor expresión de los portadores de glucosa sobre la superficie celular, mayor producción de glucosa por el hígado, lipólisis más intensa y menos eliminación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos restantes (como las VLDL y los quilomicrones).

Recientemente, se ha observado que el exceso de tejido adiposo central en los pacientes con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 es un tejido con una función alterada que constituye una fuente de inflamación crónica de bajo grado en músculo esquelético e hígado a través de la activación del factor nuclear kappa-β, resultando en una liberación de varios factores proinflamatorios y citocinas proaterogénicas. Por lo tanto, la elevación de ácidos grasos libres contribuye al desarrollo de la enfermedad vascular aterosclerótica.

Estas alteraciones son tan importantes que incluso en el sujeto metabólicamente obeso con peso normal y aumento de la grasa intraabdominal hay un importante incremento de los valores de ácidos grasos libres (Fig. 3).

Kelley y cols.[31] compararon la sensibilidad a la insulina y los niveles de ácidos grasos libres de pacientes diabéticos tratados con orlistat o dieta, que habían obtenido una pérdida de peso equivalente, entre el 9% y el 10% del peso inicial. El aumento de la sensibilidad a la insulina (medida con la técnica de pinza euglucémica hiperinsulinémica) fue más alta en el grupo tratado con orlistat que en el grupo tratado con dieta ($2,2 \pm 0,4$ mg x min^{-1} x kg^{-1} frente a $1,2 \pm 0,4$ mg x min^{-1} x kg^{-1}; $p< 0,05$) (Fig. 4). Por otra parte, la dismi-

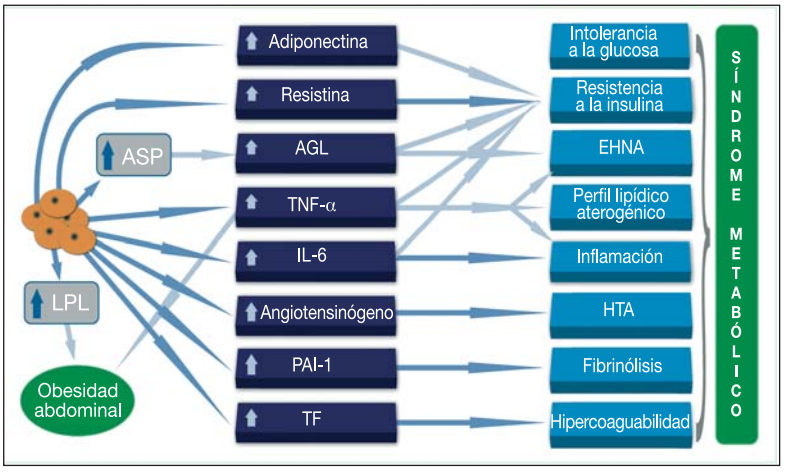


Figura 3. Relaciones fisiopatológicas entre el tejido adiposo y el síndome metabólico. AGL: ácidos grasos libres; ASP: proteína estimulante de la acilación; EHNA: esteato-hepatitis no alcohólica; IL-6: interleucina-6; HTA: hipertensión arterial; LPL: lipoproteína lipasa; PAI-1: inhibidor del plasminógeno tisular -1; TF: factor tisular; TNF-α: factor de necrosis tumoral-α. (Modificado de Griera Borrás JL. Supl Rev Esp Obes 2005; 3: 36-54).

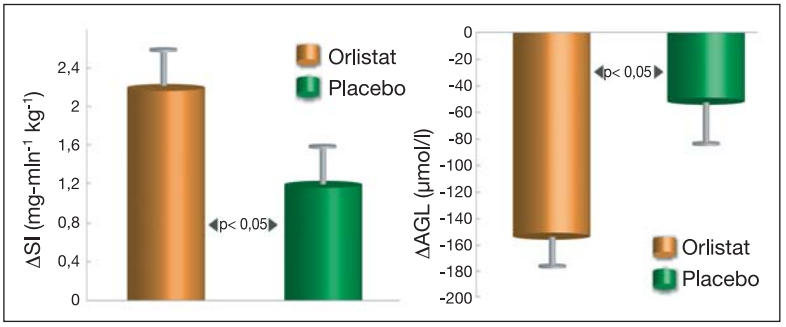


Figura 4. Variación de la sensibilidad a la insulina (ΔSI), medida con la técnica de la pinza euglucémica hiperinsulinémica y por los ácidos grasos libres (AGL) en pacientes tratados con orlistat o placebo.

nución de los niveles circulantes de ácidos grasos libres fue más pronunciada en el grupo tratado con orlistat, comparado con el grupo control (−154 ± 22 frente a −51 ± 33 mmol/l; p< 0,05). Aunque la diferencia de la reducción de la HbA1c entre los grupos no fue estadísticamente significativa, los cambios de HbA1c sólo guardan relación con la variación de la sensibilidad a la insulina (r= −0,41; p< 0,01), y no con la pérdida de peso en sí misma.

2. *Secreción de péptido 1 similar al glucagón*

El paso de los alimentos a través del tubo digestivo conduce a la secreción de varios péptidos gastrointestinales que regulan la motilidad gástrica intestinal, la absorción de nutrientes y el acúmulo de energía. Entre estas hormonas intestinales, las más importantes y bien estudiadas son las incretinas, representadas por el GLP-1 y el péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP; *glucose-dependent insulinotropic polypeptide).* Ambas hormonas son potentes estimuladores de la síntesis y la secreción posprandial de insulina y promueven la expansión de la masa celular de las células β pancreáticas.[35] También producen otros efectos, como el retraso del vaciamiento gástrico, el descenso de la secreción de glucagón y la disminución del apetito. En la diabetes tipo 2, los niveles basales de GIP son normales, pero se ha visto que hay resistencia a su acción. Por otra parte, en los pacientes con diabetes tipo 2 o en individuos con intolerancia a la glucosa, se han observado niveles de GLP-1 más bajos que en sujetos normales.[36] Se asume que la disfunción de las células beta, que se manifiesta inicialmente por pérdida de la primera fase de la secreción de insulina, se debe, al menos en parte, a la disfunción de las incretinas. Los resultados de los estudios en los que la administración exógena de GLP-1 o de análogos sintéticos condujo a mejoría del control metabólico de la diabetes tipo 2, corroboran esa hipótesis.

Puesto que la secreción de GLP-1 se debe especialmente a las células L localizadas en el íleon distal, y dado que uno de los secretagogos principales del péptido son los triglicéridos, Damci y cols. asumieron que la menor absorción de las grasas de la dieta, condicionada por orlistat, podría conducir a un aumento de la acumulación de triglicéridos en el íleon distal, con la consiguiente mayor estimulación de la secreción de GLP-1, que podría potenciar la secreción posprandrial de insulina y mejorar así el control de la glucemia. Esos autores propusieron cuantificar las concentraciones plasmáticas de GLP-1 después de una comida estándar en diabéticos obesos, tras la administración previa de orlistat o placebo. Encontraron un aumento significativo de GLP-1 en el grupo tratado con orlistat inmediatamente antes de la comida, comparado con los pacientes que recibieron placebo. Además, la administración aguda de orlistat condujo a mayor secreción de insulina y concentraciones plasmáticas más bajas de glucosa y triglicéridos (Fig. 5).

Efectos de orlistat sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca

La obesidad es un factor de riesgo para la hipertensión y a menudo contribuye a la resistencia a la

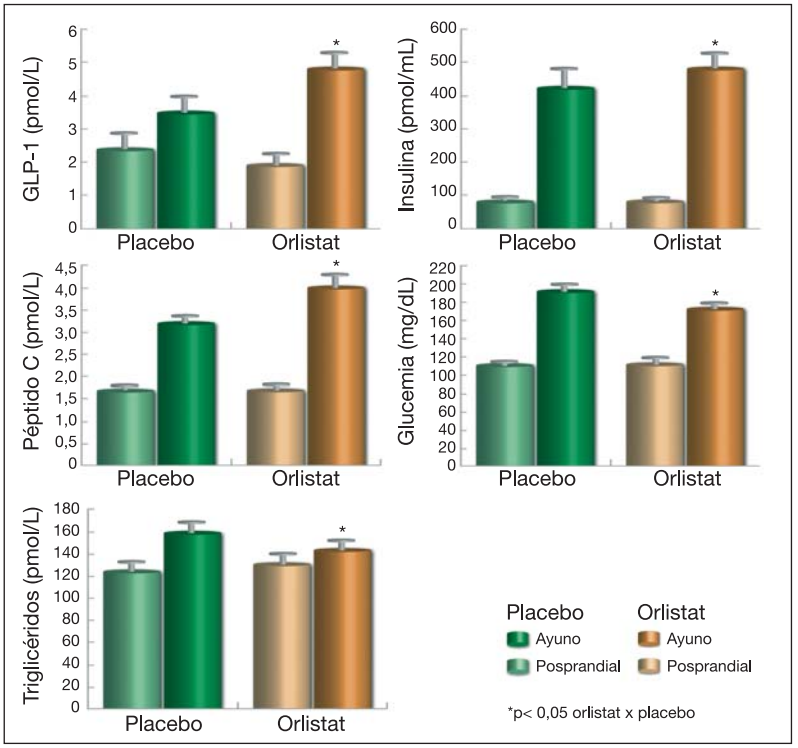


Figura 5. Concentraciones en ayunas y posprandiales (60 minutos) de GLP-1, insulina, péptido C, glucosa y triglicéridos, en diabéticos obesos, tras la administración preprandial de orlistat o placebo.

medicación antihipertensiva. La presión arterial se incrementa con el índice de masa corporal, incluso en ausencia de obesidad. Si comparamos a los sujetos con un peso normal con los individuos con obesidad, observamos un incremento del riesgo de desarrollar presión arterial elevada de 3,5 veces; epidemiológicamente los datos sugieren que hasta un 60% de los pacientes con sobrepeso u obesidad tienen hipertensión. Los mecanismos responsables de la asociación entre obesidad y presión arterial no están bien comprendidos, pero se presupone que los dos determinantes principales son la retención tubular de sodio y una vasoconstricción aumentada. Múltiples mecanismos contribuyen a esos acontecimientos, en particular la hiperinsulinemia asociada con resistencia a la acción de la insulina, hiperleptinemia, aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres, hiperactividad del sistema nervioso simpático y tono aumentado del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esos factores se interrelacionan entre ellos y son invariablemente atenuados por la pérdida de peso (Fig. 6). Reducciones modestas en el peso conllevan una mejoría de la presión arterial en individuos obesos, que aún es mayor si se acompaña de ejercicio. Asimismo, la pérdida de peso en individuos obesos hipertensos puede reducir la necesidad de medicación antihipertensiva.[37] En los pacientes obesos hipertensos, la reducción de peso parece ser más importante que la restricción de sal. Por consiguiente, el manejo del peso debería ser una parte integral del tratamiento inicial de la hipertensión arterial.

La pérdida de peso relacionada con el uso de orlistat es de magnitud suficiente para reducir la presión arterial.[1,18,19,33] Su eficacia sobre la presión arterial se muestra en la Tabla 2. Comparado con placebo, se produjo un descenso significativamente mayor (p< 0,05) con orlistat tanto en la presión arterial sistólica como en la presión arterial diastólica en el estudio XENDOS[4] (3,4 *vs.* 4,9 mmHg al año y 2,6 *vs.* 1,9 mmHg a los cuatro años), lo que guardó relación con una mayor reducción del peso a largo plazo.[4] En otro estudio, Swinburn y cols.[18] observaron que el descenso de la presión arterial sistólica en los pacientes en tratamiento con orlistat frente a placebo fue significativamente mayor (4,1 mmHg *vs.* 0,5 mmHg). Igualmente, en el estudio de Derosa y cols.,[33] en los pacientes que recibieron orlistat se observó un significativo descenso en la presión arterial sistólica y diastólica comparado con los individuos que tomaron sibutramina.

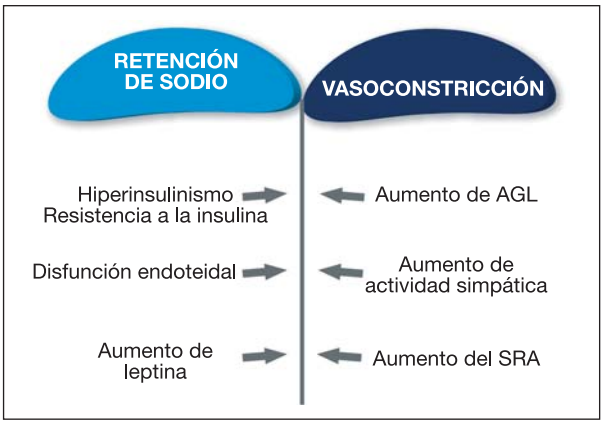


Figura 6. Múltiples factores están involucrados en la patogenia de la hipertensión arterial relacionada con la obesidad.
AGL: ácidos grasos libres; SRA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Otros estudios, como el X-PERT[38] y el XXL,[39] al igual que el XENDOS,[4] también han demostrado disminución de la presión arterial tanto sistólica (Fig. 7) como diastólica (Fig. 8) después del tratamiento con orlistat. El descenso de la presión arterial desde los valores basales fue consistente y significativo (p< 0,001) a los 7 y 12 meses de tratamiento

Igualmente, en los estudios antes evaluados se observó una disminución de la frecuencia cardíaca, significativa en comparación con el placebo (Fig. 9).

Tabla 2. Efectos del orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día en los niveles de presión arterial en pacientes con sobrepeso u obesidad

Estudio (semanas)	Tratamiento (n)	TAS (mmHg)		TAD (mmHg)	
		Basal	Final del estudio	Basal	Final del estudio
Derosa *et al.*[33]	ORL (n= 57)	145,0	-4,0+*	96,0	-3,0*
	SIB (n= 58)	146,0	0,0	96,0	0,0
Golay *et al.*[1]	ORL (n= 44)	123,2	-1,2	81,1	-3,1^
	PL (n= 45)	122,1	-0,6	80,5	+1,2
Sari *et al.*[40]	ORL (n= 30)	128,0	-1,8	82,5	-0,6
	SIB (n= 29)	125,6	-4,4	83,5	-3,4
	ORL + SIB	127,0	-2,6	84,5	-2,5
Swinburn *et al.*[18]	ORL (n= 170)	137,3	-4,1^	84,0	-3,0
	PL (n= 169)	136,0	-0,5	84,5	-1,4
Torgerson *et al.*[4] (XENDOS)	ORL (n= 1.640)	130,8	-4,9^	82,0	-2,6^
	PL (n= 1.637)	130,4	-3,4	82,3	-1,9

*p< 0,05 *vs.* basal, +p< 0,05 *vs.* sibutramina, ^p< 0,05 *vs.* placebo.
ORL: orlistat; PL: placebo; SIB: sibutramina; TAS: presión arterial sistólica; TAD: presión arterial diastólica.

Rev Esp Obes 2007; 5 (6): 363-381

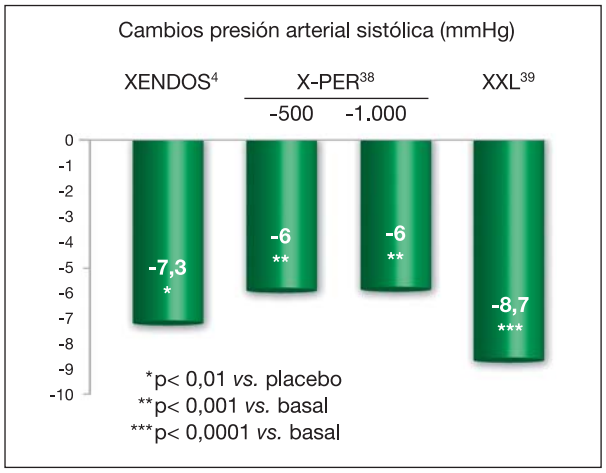


Figura 7. Efectos del orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día en los niveles de presión arterial sistólica en pacientes con obesidad durante un período de 7 y 12 meses.

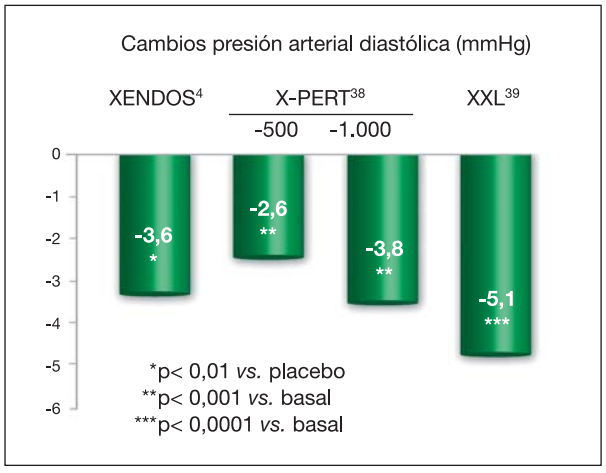


Figura 8. Efectos del orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día en los niveles de presión arterial diastólica en pacientes con obesidad durante un período de 7 y 12 meses.

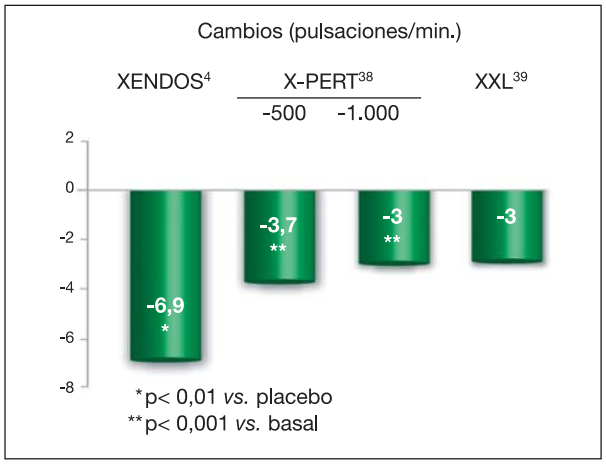


Figura 9. Efectos del orlistat en la frecuencia cardíaca.

Efectos del orlistat en el metabolismo de los lípidos

La obesidad se asocia con diferentes cambios en el metabolismo de los lípidos, entre ellos aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), aumento del número y disminución del tamaño de las partículas de LDL (LDL pequeñas y densas), disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HLD) e hipertrigliceridemia. Esos cambios determinan un perfil cardiovascular aterogénico, y su control debe ser uno de los objetivos del tratamiento. Se ha demostrado que la pérdida de peso puede mejorar el perfil lipídico desfavorable asociado con la obesidad en diferentes aspectos, como aumento del c-HDL y disminución del c-LDL y los triglicéridos.

Efectos en la lipemia posprandial

El efecto de orlistat en el metabolismo de los lípidos se debe a su mecanismo de acción: al bloquear la lipasa y dificultar la absorción del 30% de las grasas de la dieta, disminuye la hiperlipidemia posprandial. Además, al interferir con la formación de micelas, orlistat interfiere indirectamente con la absorción del colesterol, ya que las micelas son necesarias para aproximar las moléculas de colesterol a la superficie de los enterocitos. Mediante análisis de la absorción de colesterol radiomarcado, Mittendorfer y cols. demostraron disminución de la absorción del colesterol de la dieta en aproximadamente un 25%, tras la administración aguda de orlistat.

Efectos en los niveles de triglicéridos

Orlistat produce distintos efectos en los niveles plasmáticos de triglicéridos en pacientes adultos con obesidad (Tabla 3). En la mayoría de los estudios con orlistat, no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a los valores basales de triglicéridos, aunque en dos estudios[33,40] se observó un modesto pero estadísticamente significativo ($p< 0,05$) descenso.

Efectos en el colesterol total

Estudios amplios, aleatorizados, controlados con placebo, han demostrado también que los pacientes

Rev Esp Obes 2007; 5 (6): 363-381

Tabla 3. Efectos del orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día en los niveles de triglicéridos en pacientes normocolesterolémicos con sobrepeso u obesidad

Estudio (semanas)	Tratamiento (n)	Triglicéridos (mmol/L)	
		Basal	Final del estudio
Derosa *et al.*[33]	ORL (n= 57)	1,7	-0,4*
	SIB (n= 58)	1,8	-0,3*
Golay *et al.*[1]	ORL (n= 44)	1,7	-0,5
	PL (n= 45)	1,8	-0,3
Hsieh *et al.*[19]	ORL (n=51)	1,9	-0,7
	Dieta sólo (n= 55)	1,8	-0,6
Sari *et al.*[40]	ORL (n= 30)	1,7	-0,2*
	SIB (n= 29)	1,7	-0,3*
	SIB + ORL (n= 30)	1,6	-0,2*
Swinburn *et al.*[18]	ORL (n= 170)	1,8	+0,01
	PL (n= 169)	1,9	-0,06
Torgerson *et al.*[4] XENDOS	ORL (n= 1.640)	1,9	+2,4[a]
	PL (n= 1.637)	1,9	+2,9[a]

[a]Cambios en porcentaje, *p< 0,05 *vs.* basal.
ORL: orlistat; PL: placebo; SIB= sibutramina.

en tratamiento con orlistat presentaron un descenso de los niveles plasmáticos de colesterol total después del tratamiento que fue independiente de la pérdida de peso solamente.[8,11,26]

Efectos en el colesterol-LDL

Similares efectos independientes de orlistat sobre el c-LDL, como variable de evaluación secundaria, también se han observado en pacientes normocolesterolémicos obesos durante el tratamiento con orlistat.[8,11,26,41] La inhibición del 25% de la absorción intestinal del colesterol por orlistat podría ser la responsable de esta acción.

En estudios activos comparativos con otro fármaco (sibutramina),[33,40] los pacientes que recibieron orlistat tuvieron un descenso consistente en los niveles basales de colesterol total y c-LDL, aunque estos descensos no fueron significativamente diferentes del fármaco a comparar (sibutramina),[40] excepto en el estudio de Derosa y cols.,[33] donde se observó que los pacientes obesos que recibieron tratamiento con orlistat tuvieron un descenso significativo (p< 0,05) en los niveles de colesterol total y colesterol LDL, que no fue visto en los que recibieron sibutramina (Tabla 4).

Los dos grandes estudios realizados con orlistat, el XXL[38] y el X-PERT,[39] también mostraron mejoría en los niveles plasmáticos de colesterol total y c-LDL, independientemente de la magnitud de la

Tabla 4. Efectos del orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día en los niveles de colesterol total y c-LDL en pacientes normocolesterolémicos con sobrepeso u obesidad

Estudio (semanas)	Tratamiento (n)	Colesterol total (mmol/L)		c LDL (mmol/L)	
		Basal	Final del estudio	Basal	Final del estudio
Derosa *et al.*[33]	ORL (n= 57)	5,0	-0,4*	3,2	-0,2*
	SIB (n= 58)	5,1	-0,2	3,3	-0,2
Golay *et al.*[1]	ORL (n= 44)	5,8	-0,5*	3,5	-0,1
	PL (n= 45)	5,8	-0,1	3,6	0,0
Hsieh *et al.*[19]	ORL (n= 51)	6,1	-1,7	4,1	-1,6
	Dieta sólo (n= 55)	6,0	-1,4	4,1	-1,3
Sari *et al.*[40]	ORL (n= 30)			3,6	-0,2*
	SIB (n= 29)			3,5	-0,4**^
	SIB + ORL (n= 30)			3,6	-0,4**
Swinburn *et al.*[18]	ORL (n= 170)	5,7	-0,08[++]	3,6	-0,1[++]
	PL (n= 169)	5,5	+0,16	3,5	+0,1
Torgerson *et al.*[4]	ORL (n=1.640)	5,8	-7,9[++a]	3,7	-12,8[++a]
XENDOS	PL (n=1.637)	5,8	-2,3[a]	3,8	-5,1[a]
Toplak *et al.*[39]	ORL - 500 kcal (n= 215)	5,49	-6,3***	3,36	-10,3***
X-PERT	ORL - 1.000 kcal (n= 215)	5,37	-7,3***	3,32	-11,0***

[a]Cambios en porcentaje,*p< 0,05 *vs.* basal, **p< 0,005 *vs.* basal, ***p< 0,001 *vs.* basal, [+]p< 0,05 *vs.* placebo, [++]p< 0,01 *vs.* placebo, ^p< 0,05 *vs.* ORL.
ORL: orlistat; PL: placebo; SIB= sibutramina.

restricción dietética prescrita a los pacientes (p< 0,001 *vs.* basal).

Más adelante, otros autores propusieron estudiar el efecto de orlistat sobre los lípidos plasmáticos de pacientes obesos con hipercolesterolemia en comparación con placebo. En estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, el tratamiento con orlistat en pacientes obesos con hipercolesterolemia generalmente produjo un descenso significativo (p< 0,05) del colesterol total y c-LDL comparado con pacientes que reciben placebo.[41,42] Entre estos estudios del tratamiento con orlistat en pacientes obesos con hipercolesterolemia, destacaremos, primero, el de Muls y cols.,[43] que estudiaron pacientes con valores de c-LDL entre 160 y 260 mg/dl, y con IMC entre 27 y 40 kg/m^2; un grupo estuvo en tratamiento con dieta y el otro en tratamiento farmacológico con orlistat. Al cabo de 24 semanas, la pérdida de peso fue mayor en el grupo tratado con orlistat que en el grupo control (−6,8% frente a −3,8%; p< 0,01), y lo mismo sucedió con la disminución del c-LDL (−17,6% frente a −7,6%; p< 0,001). Cuando los pacientes fueron agrupados de

acuerdo con la pérdida de peso, la disminución del c-LDL fue mayor en los que recibieron orlistat, lo que sugiere un efecto hipolipemiante independiente de la pérdida de peso. Y en segundo lugar el de Broom y cols.,[44] donde evaluaron 215 pacientes similares a los estudiados por Muls y cols. (IMC> 30 kg/m^2; c-LDL> 160 mg/dl o colesterol total> 250 mg/dl), obteniendo resultados similares: mayor disminución del c-LDL en el grupo tratado con orlistat comparado con el grupo control (−14,1% frente a −3,7%; p< 0,05) (Fig. 10).

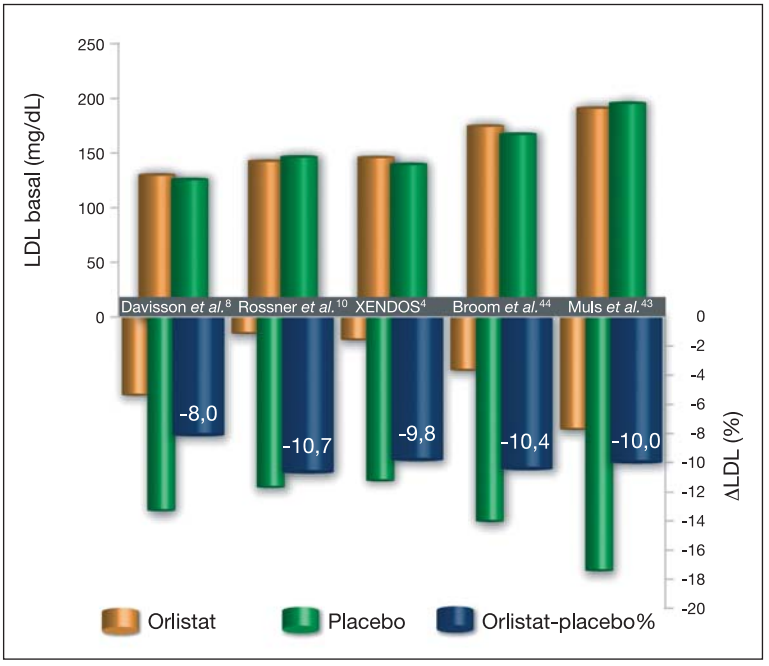


Figura 10. Efecto del orlistat sobre el c-LDL en pacientes obesos normocolesterolémicos e hipercolesterolémicos.

Efectos en el colesterol-HDL

El efecto de orlistat en los niveles basales de colesterol-HDL en pacientes adultos obesos fue variable en los diferentes estudios realizados[1,18,19,33,40] (Tabla 5), aunque en los dos grandes estudios (X-PERT[38] y XXL[39]) los niveles de c-HDL fueron constantemente incrementados desde la basal después de 7 y 12 meses de tratamiento (Fig. 11). En otros estudios comparativos en adultos, el c-HDL no mostró diferencia significativa frente a su fármaco a comparar (sibutramina).[33,40]

Un reciente metaanálisis recopiló datos de los principales estudios aleatorizados y controlados con placebo, en los que se habían evaluado los lípidos plasmáticos. Fueron seleccionados 21 estudios, con un total de 10.041 pacientes. Los estudios fueron divididos de acuerdo con la población evaluada: pacientes obesos con riesgo cardiovascular bajo, pacientes obesos con diabetes *mellitus* tipo 2 y pacientes obesos con riesgo cardiovascular alto (múltiples factores de riesgo, incluyendo hipertensión e hiperlipidemia). Los resultados obtenidos se ilustran en la Fig. 12, donde se observa una reducción importante del colesterol total y c-LDL, disminución ligera o mantenimiento de las c-HDL (excepto en los pa-

Tabla 5. Efectos del orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día en los niveles de c-HDL en pacientes normocolesterolémicos con sobrepeso u obesidad.

Estudio (semanas)	Tratamiento (n)	c-HDL (mmol/L)	
		Basal	Final del estudio
Derosa *et al.*[33]	ORL (n= 57)	1,2	-0,05
	SIB (n= 58)	1,2	-0,03
Golay *et al.*[1]	ORL (n= 44)	1,5	-0,003
	PL (n= 45)	1,4	0,0
Hsieh *et al.*[19]	ORL (n= 51)	1,1	+0,2
	Dieta sola (n= 55)	1,1	+0,1
Swinburn *et al.*[18]	ORL (n= 170)	1,2	+0,04
	PL (n= 169)	1,1	+0,08
Torgerson *et al.*[4] XENDOS	ORL (n= 1.640)	1,2	+6,5*[a]
	PL (n= 1.637	1,2	+9,1[a]

[a]Cambios en porcentaje, *p< 0,05 *vs.* placebo.
ORL: orlistat; PL: placebo; SIB= sibutramina.

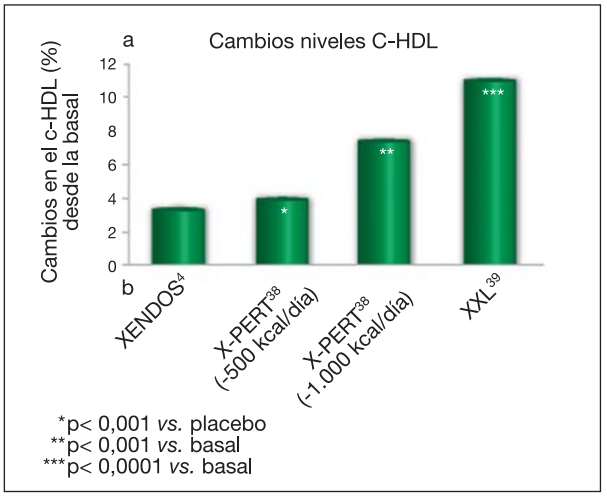


Figura 11. Efectos del orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día en los niveles de c-HDL en pacientes con obesidad durante un período de 7 y 12 meses.

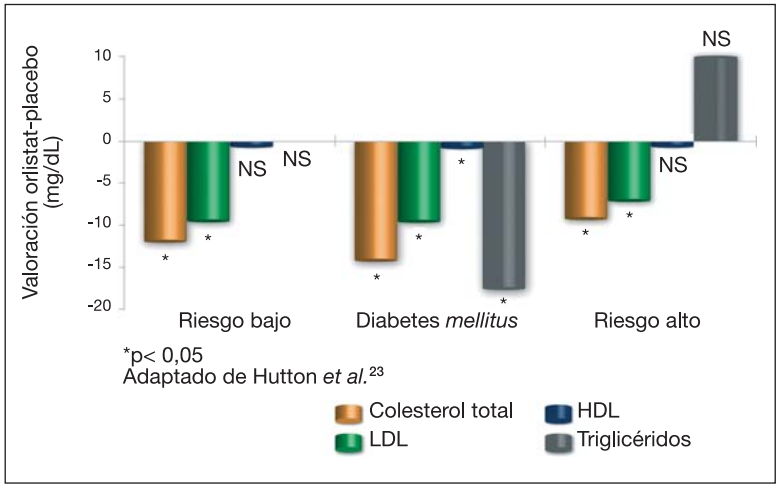


Figura 12. Resultados del metaanálisis de 21 estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, en los que se evaluaron los lípidos plasmáticos de pacientes obesos tratados con orlistat. Los estudios fueron divididos de acuerdo con la población analizada: pacientes obesos con riesgo bajo, diabéticos obesos y pacientes obesos con múltiples factores de riesgo cardiovascular.

cientes con diabetes tipo 2, en los que la disminución del c-HDL fue significativa) y poca variación de los triglicéridos (excepto en los pacientes con diabetes, en los que la disminución de la trigliceridemia fue significativa).

Efectos de orlistat sobre los marcadores de inflamación relacionados con el síndrome metabólico

Recientemente se ha aceptado que la inflamación desempeña un papel relevante en la aterogénesis, con participación de diferentes mediadores producidos por los adipocitos. La resistencia a la insulina es considerada un proceso subclínico inflamatorio, crónico y lento. Una posible explicación de esta asociación entre inflamación y resistencia a la insulina podría ser que los mecanismos de estrés e inflamación estén activados en cada órgano dependiente de insulina, causando una resistencia a la insulina local. La inflamación aumenta inicialmente en el tejido adiposo y como resultado se produce una secreción de ácidos grasos libres y adipocinas. Éstas tienen efecto endocrino, disminuyendo la sensibilidad a la insulina en hígado y músculo. Los macrófagos a su vez participan claramente en este proceso y, en algunos casos, posiblemente lo inicien. Los macrófagos elaboran una gran variedad de citocinas que podrían actuar localmente de una manera paracrina o sistemática. La resistencia a la insulina sistémica es el resultado de una combinación de efectos autocrinos y paracrinos, consecuencia del estrés metabólico, directamente sobre el hígado y músculo, así como del efecto endocrino de las citocinas, adipocinas y ácidos grasos libres procedentes del tejido adiposo. Entre los diferentes marcadores de inflamación descritos, la proteína C reactiva, la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α; *tumor necrosis factor*–α) merecen atención especial, ya que guardan relación adicional con la adiposidad corporal y contribuyen a la disfunción endotelial y a la resistencia a la insulina. La pérdida de peso se asocia con disminución de los niveles de esas citocinas y, en consecuencia, de la proteína C reactiva (Fig. 13).

Samuelsson y cols.[45] evaluaron las variaciones de las concentraciones séricas de IL-6 y TNF-α en pacientes obesos tratados con orlistat o placebo durante 12 meses. Se observó disminución de los valores de citocinas después de la pérdida de peso y una mayor disminución del TNF-α en el grupo tratado con orlistat. A pesar de que la pérdida de peso fue mayor en los pacientes tratados con orlistat comparados

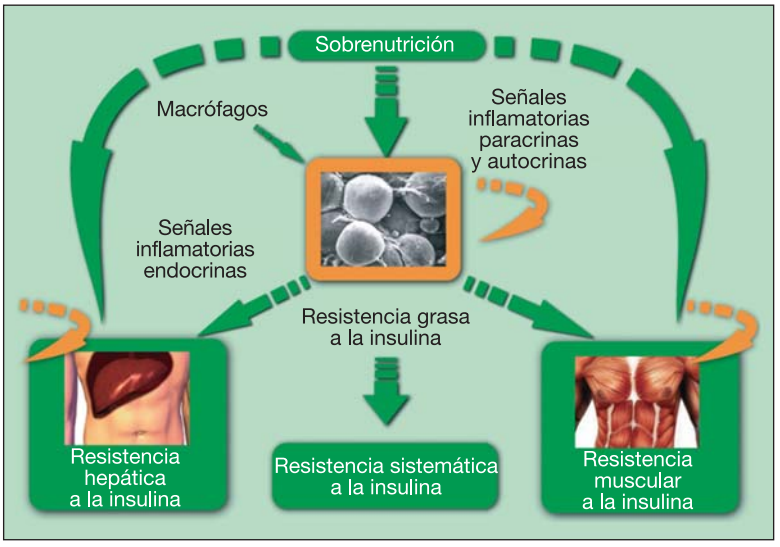


Figura 13. Desarrollo de la resistencia sistémica a la insulina en pacientes obesos inducida por la inflamación y el estrés.

con el grupo control, no se demostró correlación entre la magnitud de la pérdida de peso y la reducción del TNF-α, lo que sugiere un mecanismo independiente de orlistat, específico para las citocinas.

Hsieh y cols.[19] encontraron mayor disminución de la proteína C reactiva en pacientes tratados con orlistat hasta 12 meses, comparados con el grupo control, y ese efecto guardó relación directa con la pérdida de peso. El mismo estudio demostró también mayor disminución de los valores de leptina y mayor aumento de la adiponectina en el grupo tratado con orlistat, comparado con el grupo control. Esas diferencias fueron estadísticamente significativas incluso después de tener en cuenta el grado de pérdida de peso y la masa adiposa, lo que sugiere un efecto independiente de orlistat en el control de la secreción de tales hormonas (Fig. 14).

Efectos del orlistat en el síndrome metabólico

Varios estudios han examinado la eficacia de orlistat en pacientes con síndrome metabólico [generalmente usando para su diagnóstico los criterios del Tercer grupo de Expertos en la detección, evaluación y tratamiento del colesterol elevado en adultos (ATP III)[15]]. Los estudios incluyeron pacientes con sobrepeso[46,47] u obesidad.[15,46-49] Algunos estudios no incluyeron pacientes con diabetes[46,48,49] y en cambio en otros todos los pacientes tenían diabetes tipo 2.[15,47] Un estudio incluyó ambos tipos de pacientes, con y sin diabetes tipo 2.[50] En esta sección se discutirá el efecto del orlistat en la mejoría de todos los componentes del síndrome metabólico: adiposidad central, hiperglucemia y resistencia a la insulina, perfil lipídico desfavorable e hipertensión arterial sistémica. Su uso puede proporcionar una disminución de la prevalencia del síndrome metabólico, lo que indudablemente conducirá a una disminución del riesgo cardiovascular.

En estudios clínicos prospectivos de investigación, que valoran la eficacia de orlistat en pacientes obesos con síndrome metabólico, sólo un estudio tuvo como objetivo primario el cambio de los parámetros que integran la definición del síndrome metabólico.[46]

Efectos en el perfil lipídico

Efectos sobre el colesterol total y c-LDL

En estudios comparativos entre orlistat y fenofibrato se observó que ambos fármacos disminuían de forma significativa los niveles de colesterol total (p< 0,01; 1,2 y 1,1 mmol/L, respectivamente) y

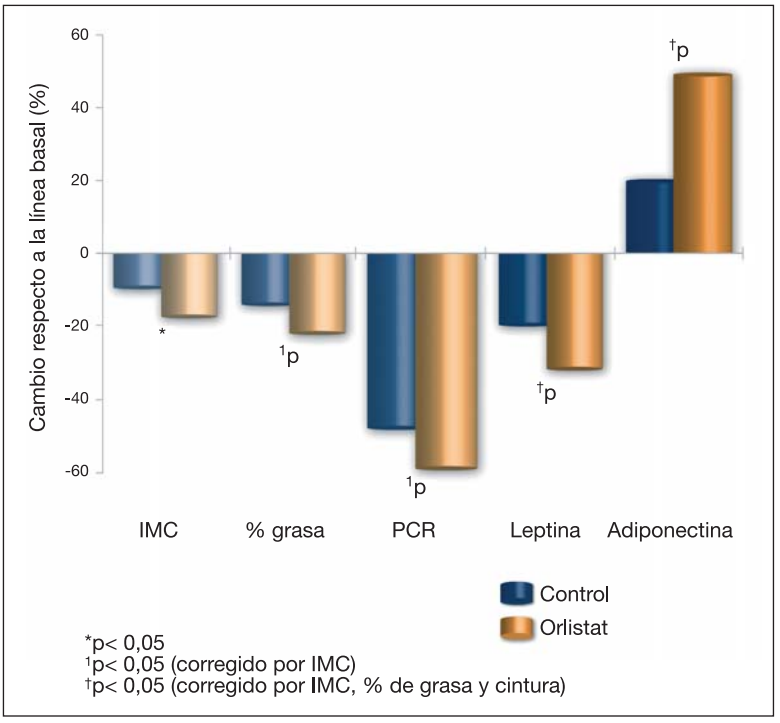


Figura 14. Variación del índice de masa corporal, el porcentaje de grasa corporal, la proteína C reactiva (PCR), la leptina y la adiponectina en pacientes obesos tratados con orlistat o placebo durante 12 meses.

c-LDL (p< 0,01; 0,7 y 0,4 mmol/L, respectivamente) desde el basal.[46] La combinación de ambos fármacos tuvo un efecto aditivo estadísticamente significativo (p< 0,01) en la disminución tanto del colesterol total (2,0 mmol/L) como en el c-LDL (1,3 mmol/L) mayor que cuando ambos se utilizaron por separado.[46]

En pacientes con síndrome metabólico y diabetes tipo 2, el tratamiento con orlistat comparado con placebo disminuyó desde los valores basales de manera estadísticamente significativa (p< 0,01), tanto el colesterol total (19,2% *vs.* 1,8%,

respectivamente) como el c- LDL (18,8% *vs.* 5%, respectivamente) tras 6 meses de tratamiento.[15]

Igualmente, Dimitrov y cols.,[50] en su estudio comparativo en 40 pacientes obesos con síndrome metabólico con y sin diabetes *mellitus* tipo 2, observaron que ambos grupos presentaban reducciones estadísticamente significativas, independientemente de las cifras de glucemia, tanto en los niveles plasmáticos de colesterol total (p< 0,001) como en los del c- LDL (p< 0,01).

Sin embargo, en otros estudios comparativos donde se valoró una mejoría del patrón lipídico en los pacientes en tratamiento con orlistat estos cambios no siempre fueron estadísticamente significativos.

Efectos sobre los triglicéridos

Orlistat generalmente se asoció con reducciones significativas (*vs.* placebo o basal) en los niveles de triglicéridos en pacientes con síndrome metabólico en estudios aleatorizados[15,46,50] (Tabla 6). Sin embargo, en el estudio de Didangelos y cols.,[47] los pacientes con síndrome metabólico y diabetes tipo 2 no mostraron diferencias significativas en los niveles de triglicéridos entre el tratamiento con orlistat y la dieta sola. Igualmente, un análisis de un subgrupo de pacientes con síndrome metabólico en el estudio XENDOS no demostró cambios en los triglicéridos respecto al placebo después de 4 años de tratamiento.[50] Asimismo, se observaron similares resultados en un análisis retrospectivo de los pacientes con síndrome metabólico sin diabetes tipo 2 que participaron en 20 estudios aleatorizados doble-ciego, aunque un análisis de un subgrupo de respondedores (pérdida de peso≥ 5% en 3 meses) mostró una significativa mejoría en los niveles de triglicéridos comparado con placebo (p< 0,05) (Tabla 6).

Tabla 6. Efectos del orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día en los niveles de triglicéridos en pacientes con sobrepeso u obesidad con síndrome metabólico

Estudio (semanas)	Tratamiento (n)	Subgrupo	Triglicéridos (mmol/l)	
			Basal	Final de estudio
Dimitrov *et al.*[50]		Varón	15,7	-6,1**
	ORL (20 con DM 2)	Mujer	10,8	-3,5**
	ORL (20 sin DM 2)	Varón	6,5	-2,1
		Mujer	4,1	-1,8**
Filippatos *et al.*[46]	ORL (29)		2,3[b]	-0,3[b]*
	FEN (29)		2,8[b]	-1,0[b]**^
	FEN + ORL (28)		2,7[b]	-1,0[b]**^
Cocco *et al.*[15]	ORL (45)		2,9	-41,1[++d]
	PL (45)		2,8	-4,5[d]
Didangelos *et al.*[47]	ORL (94)		2,0	-0,3
	Dieta sola		1,8	-0,1

*p< 0,05 *vs.* basal, **p≤ 0,005 *vs.* basal, ++p< 0,001 *vs.* PL, ^p< 0,05 *vs.* ORL, [b]media, [d]cambio de porcentaje.
ORL: orlistat; DM 2: diabetes *mellitus* tipo 2; PL: placebo; FEN: fenofibrato.

Efectos sobre el c-HDL

Los resultados en los niveles de c-HDL en pacientes con síndrome metabólico que recibieron orlistat en estudios comparativos fueron discordantes (Tabla 7).[15,46,47,50] En algunos estudios en los que se administró orlistat se observó un incremento significativo en los niveles de c-HDL frente a placebo (p< 0,001)[15] y basal (p< 0,05),[50] mientras que en otros se observó un descenso respecto al basal;[46] un estudio no mostró cambios en el c-HDL con el tratamiento con orlistat o dieta sola[47] (Tabla 7). Un subgrupo de pacientes con síndrome metabólico que participaron en el estudio XENDOS,[4] que recibieron orlistat, tuvo un cambio en los niveles de c-HDL, desde los valores basales, similar al placebo (9% *vs.* 9,4%).[49] En un análisis retrospectivo de estudios aleatorizados, doble-ciego, se observó que los niveles de c-HDL incrementaron desde los valores basales, aunque menos que con placebo.[51]

Tabla 7. Efectos del orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día en los niveles de c-HDL en pacientes con sobrepeso u obesidad con síndrome metabólico.

Estudio (semanas)	Tratamiento (n)	Subgrupo	c-HDL (mmol/L)	
			Basal	Final de estudio
Dimitrov *et al.*[50]		Varón	0,8	+0,5*
	ORL (20 con DM 2)	Mujer	0,9	+0,4*
	ORL (20 sin DM 2)	Varón	0,6	+1,1*
		Mujer	0,9	+0,2
Filippatos *et al.*[46]	ORL (29)		1,3	-0,1*
	FEN (29)		1,3	+0,05^++
	FEN + ORL (28)		1,3	-0,1*
Cocco *et al.*[15]	ORL (45)		1,0	+0,08**
	PL (45)		1,0	-0,0003
Didangelos *et al.*[47]	ORL (94)		1,2	-0,0
	Dieta sola		1,2	-0,0

*p≤ 0,05 *vs.* basal, **p< 0,001 *vs.* PL, ++p< 0,05 *vs.* ORL, ^p< 0,05 *vs.* FEN.
ORL: orlistat. DM 2: diabetes *mellitus* tipo 2. PL: placebo. FEN: fenofibrato.

Efectos sobre la presión arterial

La presión arterial se redujo significativamente con orlistat en todos los estudios comparativos en pacientes obesos con síndrome metabólico.[15,46,47] Orlistat se asoció a disminuciones en la presión arterial respecto a basal[46,47] o placebo,[15] pero sin diferencias significativas respecto al tratamiento con fenofibrato (Tabla 8). La presión arterial sistólica también fue reducida significativamente ($p< 0,05$) con orlistat en comparación con dieta sola.[47] En un subgrupo de pacientes con síndrome metabólico del estudio XENDOS,[4] las reducciones en la presión arterial de los que recibieron orlistat fueron mayores, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,03$) frente a placebo.[49] Asimismo, en un análisis retrospectivo de 20 estudios aleatorizados se observó que orlistat mejoraba significativamente ($p< 0,05$) tanto la presión arterial sistólica como diastólica en los pacientes diagnosticados de síndrome metabólico[51] (Tabla 8).

Tabla 8. Efectos del orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día en la presión arterial en pacientes con sobrepeso u obesidad con síndrome metabólico

Estudio (semanas)	Tratamiento (n)	TAS		TAD	
		Basal	Final de estudio	Basal	Final de estudio
Filippatos *et al.*[46]	ORL (29)	140,0	-8,0*[c]	105,0	-6,0*[c]
	FEN (29)	142,0	-7,0*[c]	103,0	-7,0*[c]
	FEN + ORL (28)	141,0	-9,0*[c]	106,0	-5,0*[c]
Cocco *et al.*[15]	ORL(45)	145,8	-4,3[++]	87,8	-3,6[++]
	PL (45)	142,1	-0,9	85,3	-0,8
Didangelos *et al.*[47]	ORL (94)	138,0	-8,0*[ç]	81,0	-3,0*
	Dieta sola	139,0	-3,0	78,0	+1,0

*p< 0,05 *vs.* basal, [++]p< 0,05 *vs.* PL, [ç]p< 0,05 *vs.* dieta sola, [c]cambios en el porcentaje.
ORL: orlistat; DM 2: diabetes *mellitus* tipo 2; PL: placebo; FEN: fenofibrato; TAS: presión arterial sistólica; TAD: presión arterial diastólica.

Efectos sobre el control glucémico

Los pacientes con síndrome metabólico, con o sin diabetes tipo 2, que recibieron orlistat, tuvieron descensos significativos en los niveles plasmáticos de glucosa, comparados con su basal, placebo o el tratamiento con fenofibrato (Tabla 9). En los pacientes sin diabetes *mellitus* tipo 2, el descenso de la glucemia en los que recibieron orlistat varió entre 7 y 86,5 mg/dl ($p< 0,05$ *vs.* basal).[46,50] Los pacientes que recibieron orlistat, solo o en combinación con fenofibrato, también tuvieron descensos significativos ($p< 0,05$) en las cifras de glucemia en comparación con el fenofibrato solo.[50] En pacientes con diabetes tipo 2 que tomaban orlistat, las cifras basales de glucemia disminuyeron significativamente entre 28,8 y 45,0 mg/dl después de 3-6 meses de tratamiento, en comparación con basal, placebo o dieta sola (Tabla 9).

Efectos del orlistat sobre el perímetro de cintura (grasa abdominal)

La obesidad, especialmente la visceral, confiere un aumento del riesgo de morbimortalidad no sólo de origen cardiovascular, sino también de otras causas como es el caso del cáncer o la diabetes y sus complicaciones. El perímetro de cintura es un excelente indicador de la grasa visceral o intraabdominal.

El menor flujo de lípidos y ácidos grasos libres desde el intestino se ha asociado a una reducción del contenido de grasa visceral un 44% superior a la apreciada para la misma pérdida de peso sin orlistat.[52]

En la pérdida de peso obtenida con orlistat se produce una importante reducción de los depósitos de grasa corporales cuando se compara con la realización de dieta sola, especialmente de la grasa visceral, lo que se traduce en una reducción significativa del perímetro de la cintura y en la mejoría subsiguiente de muchas de las comorbilidades concomitantes.

En otro estudio[53] se analizó el efecto de orlistat sobre la composición corporal y el consumo de energía en reposo en un programa de reducción de peso de 2 años de duración con 72 pacientes obesos. Al año, el tratamiento con orlistat se asoció a modificaciones beneficiosas de la composición corporal, con pérdidas de 9,3 cm de perímetro de cintura (63,2% más respecto a placebo) y pérdidas del 23% de grasa corporal total (71,2% más que placebo) (Fig. 15).

Orlistat ha demostrado en diversos estudios su eficacia en la pérdida de perímetro de cintura (Fig. 16).

En 2003, en un subanálisis del Xendos, Brandberg y cols.[54] estudiaron los cambios en la composición corporal durante 4 años de tratamiento con

Tabla 9. Efectos del orlistat a dosis de 120 mg tres veces al día en el control glucémico en pacientes con sobrepeso u obesidad con síndrome metabólico

Estudio (semanas)	Tratamiento (n)	Subgrupo	Glucosa (mg/dl)	
			Basal	Final de estudio
Dimitrov *et al.*[50]		Varón	171,1	-66,7**
	ORL (20 con DM2)	Mujer	172,9	-86,5**
	ORL (20 sin DM 2)	Varón	113,5	-28,8**
		Mujer	106,3	-37,8**
Filippatos *et al.*[46]	ORL (29)		105,0	-8,0*^
	FEN (29)		103,0	-1,0
	FEN + ORL (28)		106,0	-7,0*^
Cocco *et al.*[15]	ORL (45)		197,0	-31,4^^
	PL (45)		186,1	-11,1
Didangelos *et al.*[47]	ORL (94)		180,2	-45,0**
	Dieta sola		174,7	-1,8

*p≤ 0,05 *vs.* basal, **p≤ 0,005 *vs.* basal, ^p < 0,05 *vs.* FEN, ^^p< 0,05 *vs.* PL. ORL: orlistat; DM 2: diabetes *mellitus* tipo 2; PL: placebo; FEN: fenofibrato.

orlistat respecto al placebo. Tras 4 años, el grupo orlistat perdió mayor cantidad de tejido adiposo visceral comparado con los cambios en el estilo de vida (Tabla 10).

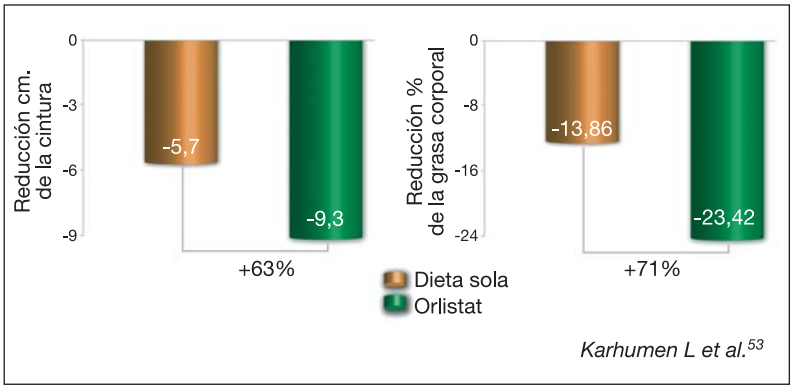


Figura 15. Reducción del perímetro de cintura y de grasa visceral tras el tratamiento con orlistat. Adaptación gráfica de un corte transversal a nivel de L4.

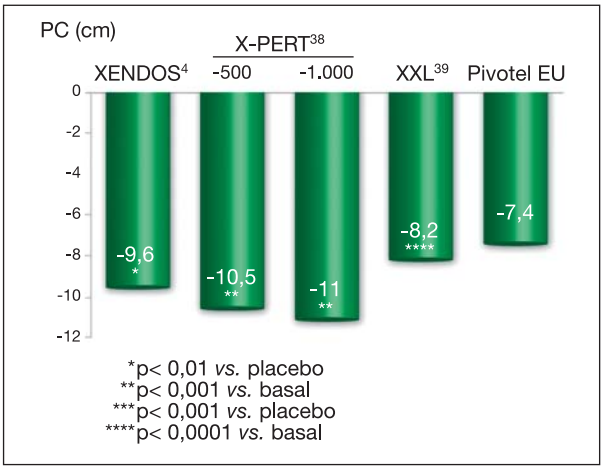


Figura 16. Reducción del perímetro de cintura (PC) con tratamiento con orlistat.

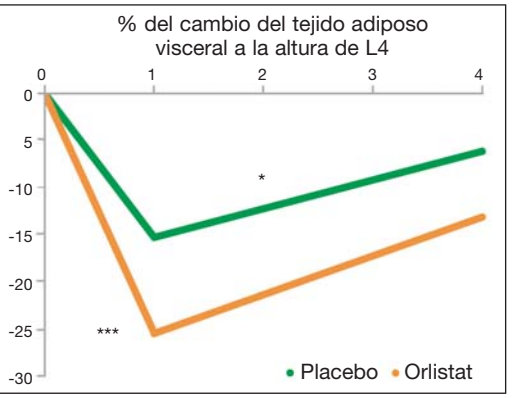
Tikkainen y cols. (2004)[55] analizaron cómo un mismo porcentaje de pérdida de peso influenciaba la composición corporal y la resistencia a la insulina en 47 mujeres obesas. Tras 6 meses de tratamiento se comprobó que un descenso en la absorción de la grasa influencia favorablemente la relación entre grasa intraabdominal y grasa subcutánea, lo que sugiere que la grasa exógena influye en su distribución. Para la misma pérdida de peso, orlistat redujo un 42% más la grasa visceral que la dieta sola.

En otro estudio, Aydin y cols. (2004)[56] compararon orlistat, sibutramina o la combinación de ambos para ver cuál aportaba mayor pérdida de cintura en relación con el IMC en 86 pacientes obesos en un período de 12 semanas.

El tratamiento con orlistat correlacionó mejor el descenso del IMC con

Tabla 10. Cambios en la composición corporal durante un período de cuatro años

% de cambio en L4	Año 1			Año 2		
	Placebo n= 103		Orlistat n= 141	Placebo n= 47		Orlistat n= 83
Tejido adiposo total	-12,9	***	-19,7	-1,5	ns	-4,1
Tejido adiposo subcutáneo	-11,6	**	-17,5	-4,5	ns	-8,7
Tejido adiposo intramuscular	-16,3	***	-25,5	-5,9	*	-14,6
Músculo esquelético	-1,6	**	-4	-4	ns	-5,3



*p< 0,05, **p> 0,01, ***p< 0,001.

el perímetro de cintura, lo que sugiere que la pérdida de peso con orlistat está principalmente dirigida a la zona abdominal, relacionada directamente con el riesgo cardiovascular.

En un metaanálisis reciente[57], Bellido y cols. analizaron datos de 7 estudios realizados en más de 7.000 pacientes con distintas patologías, pero todos con sobrepeso tipo II u obesidad, tratados con orlistat. Se observó un descenso medio del IMC de 2,7kg/m^2 acompañado de descensos de 20,8 cm^2 de tejido adiposo visceral.

En la Fig. 17 se presenta un caso real de un paciente varón incluido en el estudio que en tres meses redujo de forma significativa el tejido adiposo visceral.

La relación entre la pérdida de perímetro abdominal y el tejido adiposo visceral fue intensa y lineal (Fig. 18).

Más recientemente, Richelsen y cols.[58] investigaron la eficacia de orlistat en el mantenimiento del peso perdido durante 3 años tras una pérdida de peso inducida con una dieta de muy bajo contenido calórico en 383 pacientes obesos con factores de riesgo metabólico como dislipidemia, glucosa alterada en ayunas y diabetes tipo 2 tratada con dieta. El grupo de orlistat se asoció a un mantenimiento de −2,4 kg después de 3 años, y el perímetro de cintura se redujo en 2-3 cm más que en el grupo placebo ($p< 0,05$).

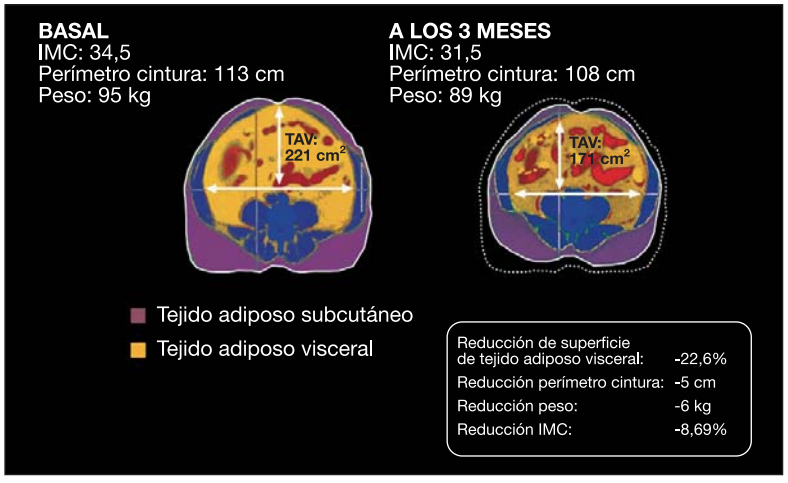


Figura 17. Paciente varón incluido en el estudio: cortes TAC a nivel de L4.

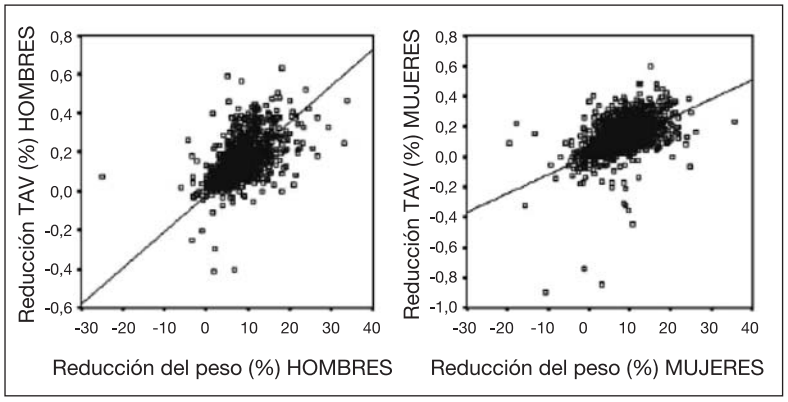


Figura 18. Relación entre la reducción de peso y la reducción de tejido adiposo visceral (TAV) en hombres y mujeres.

Efectos del orlistat en la enfermedad hepática grasa no alcohólica

El término de enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se utiliza para describir un espectro de hallazgos histológicos, que comprende desde un simple acúmulo de triglicéridos en el hepatocito (esteatosis hepática) a una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), término empleado para describir una entidad clínica caracterizada por inflamación, acúmulo de grasa y de tejido fibrótico en el hígado hasta el estado progresivo de cirrosis y fallo hepático (Fig. 19).

Los objetivos del tratamiento son enlentecer la progresión de la enfermedad hepática grasa no alcohólica a formas más severas y prevenir las enfermedades y la mortalidad relacionada. Los tratamientos están enfocados a intentar revertir la resistencia a la insulina y a proteger la susceptibilidad del hígado esteatósico al estrés oxidativo. Hasta la fecha actual, no hay grandes estudios clínicos aleatorizados que demuestren la eficacia terapéutica para alcanzar estos objetivos.[59]

Entre las distintas opciones terapéuticas empleadas para el tratamiento de la EHGNA comentaremos el efecto del orlistat.[60,61] En una pequeña serie de casos, en pacientes con EHGNA, orlistat, durante un período de tratamiento de 6-9 meses, mejoró los patrones de función hepática, esteatosis, inflamación y fibrosis.[62]

Y, más recientemente, Zelber-Sagi y cols.[63] realizaron un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con

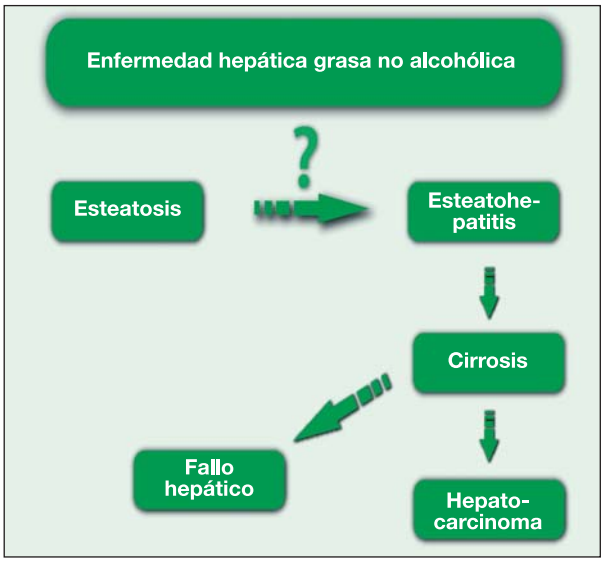


Figura 19. Enfermedad hepática grasa no alcohólica.

placebo en 52 pacientes diagnosticados de EHGNA por ecografía y confirmado el diagnóstico en 40 pacientes por biopsia hepática. Los pacientes fueron aleatoriamente distribuidos respecto a recibir orlistat a dosis de 120 mg/3 veces al día o placebo durante 6 meses. Todos los pacientes participaron en un programa idéntico de pérdida de peso. Al final del estudio se observó que los niveles plasmáticos de alanina transaminasa disminuyeron significativamente en cada grupo, con una reducción 2 veces mayor en el grupo de tratamiento con orlistat (48% *vs.* 26%). Asimismo, hubo también una reversión estadísticamente significativa de la grasa hepática diagnosticada por ecografía, aunque sólo en el grupo en tratamiento con orlistat ($p < 0,05$) (Fig. 20).

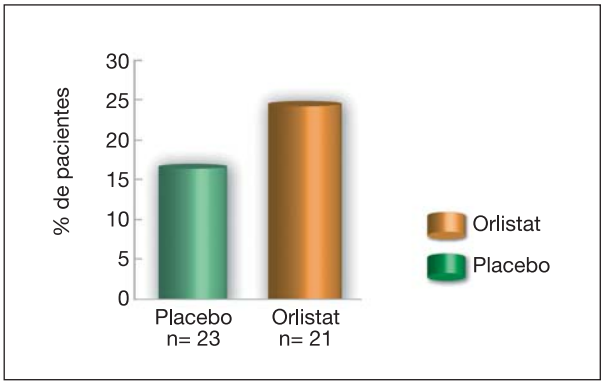


Figura 20. Porcentaje de pacientes con EHGNA, que presentan una reversión estadísticamente significativa de la grasa hepática diagnosticada por ecografía al final del tratamiento con orlistat frente a placebo.

Bibliografía

1. Golay A, Laurent-Jaccard A, Habicht F, Gachoud JP, Chabloz M, Kammer A, *et al.* Effect of orlistat in obese patients with binge eating disorder. *Obes Res* 2006; **13:** 1701-8.
2. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; **293:** 2873-83.
3. Maahs D, de Serna DG, Kolotkin RL, Ralston S, Sandate J, Qualls C, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract* 2006; **12:** 18-28.
4. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; **27:** 155-61.
5. Broom I, Wilding J, Stott P, Myers N; UK Multimorbidity Study Group. Randomised trial of the effect of orlistat on body weight and cardiovascular disease risk profile in obese patients: UK Multimorbidity Study. *Int J Clin Pract* 2002; **56:** 494-9.
6. 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.
7. Krempf M, Louvet JP, Allanic H, Miloradovich T, Joubert JM, Attali JR. Weight reduction and long-term maintenance after 18 months treatment with orlistat for obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; **27:** 591-7.
8. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, *et al.* Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; **281:** 235-42.
9. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long- term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000; **9:** 160-7.
10. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, Meinders AE, Noseda G. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res* 2000; **8:** 49-61.
11. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, 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. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet* 1998; **352:** 167-72.
12. Bakris G, Calhoun D, Egan B, Hellmann C, Dolker M, Kingma I; orlistat and resistant hypertension investigators. Orlistat improves blood pressure control in obese subjects with treated but inadequately controlled hypertension. *J Hypertens* 2002; **20:** 2257-67.
13. Shi YF, Pan CY, Hill J, Gao Y. Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; **22:** 1737-43.
14. Berne C. The Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study Group. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* 2005; **22:** 612-8.
15. Cocco G, Pandolfi S, Rousson V. Sufficient weight reduction decreases cardiovascular complications in diabetic patients with the metabolic syndrome: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes (diet and exercise). *Heart Drug* 2005; **5:** 68-74.
16. Grilo CM, Masheb RM, Salant SL. Cognitive behavioral therapy guided self-help and orlistat for the treatment of binge apy guided self-help and orlistat for the treatment of binge eating disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2005; **57:** 1193-201.

17. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, *et al.* A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; **4:** 639-44.
18. Swinburn BA, Carey D, Hills AP, Hooper M, Marks S, Proietto J, *et al.* Effect of orlistat on cardiovascular disease risk in obese adults. *Diabet Obes Metab* 2005; **7:** 254-62.
19. Hsieh CJ, Wang PW, Liu RT, Tung SC, Chien WY, Chen JF, *et al.* Orlistat for obesity: benefits beyond weight loss. *Diabet Res Clin Pract* 2005; **67:** 78-83.
20. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001; **344:** 1343-50.
21. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med* 2002; **346:** 393-403.
22. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; **359:** 2072-7.
23. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, *et al.* Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; **51:** 2796-803.
24. Richelsen B, Tonstad S, Rossner S, Toubro S, Niskanen L, Madsbad S, Mustajoki P, *et al.* Effect of Orlistat on Weight Regain and Cardiovascular Risk Factors Following a Very-Low-Energy Diet in Abdominally Obese Patients: A 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2007; **30:** 27-32.
25. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, *et al.* Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 23; **368:** 1096-105.
26. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, *et al.* Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; **21:** 1288-94.
27. Hanefeld M, Sachse G. The effects of orlistat on body weight and glycemic control in overweight patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diab Obes Metab* 2002; **4:** 415-23.
28. Miles JM, Leiter L, Hollander P, Wadden T, Anderson JW, Doyle M, *et al.* Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabetes Care* 2002; **25:** 1123-8.
29. Klug D, Jarwe M, Messaoudene SA, Kouakam C, Marquie C, Gay A, *et al.* Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25:** 1033-41.
30. Rowe R, Cowx M, Poole C, McEwan P, Morgan C, Walker M. The effects of orlistat in patients with diabetes: improvement in glycaemic control and weight loss. *Curr Med Res Opin* 2005; **21:** 1885-90.
31. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, Klein S, Hill J, Miles J, Hollander P. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; **25:** 1033-41.
32. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwege E, Gin H, Joubert JM, Valensi P, *et al.* Effects of orlistat on obesity-related diseases: a six-month randomized trial. *Diabet Obes Metab* 2004; **6:** 375-83.
33. Derosa G, Cicero AF, Murdolo G, Piccinni MN, Fogari E, Bertone G, *et al.* Efficacy and safety comparative evaluation of orlistat and sibutramine treatment in hypertensive obese patients. *Diabet Obes Metab* 2005; **7:** 47-55.
34. Rodrigues AM, Radominski RB, Suplicy HL, Almeida SM, Niclewicz PA, Boguszewski GL. The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87:** 1621-6.
35. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; **26:** 2929-40.
36. Elahi D, McAloon-Dyke M, Fukagawa NK, Meneilly GS, Sclater AL, Minaker KL, *et al.* The insulinotropic actions of glucose dependent insulinotropic peptide (GIP) and glucagonlike peptide (7-37) in normal and diabetic subjects. *Regul Pept* 1994; **51:** 63-74.
37. Jones DW, Miller ME, Wofford MR, Anderson DC Jr, Cameron ME, Willoughby DL, *et al.* The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Am J Hypertens* 1999; **12:** 1175-80.
38. Toplak H, Ziegler O, Keller U, Hamann A, Godin C, Wittert G, *et al.* X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabet Obes Metab* 2005; **7:** 699-708.
39. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL-Primary Health Care Trial. *Diabet Obes Metab* 2005; **7:** 21-7.
40. Sari R, Balci MK, Cakir M, Altunbas H, Karayalcin U. Comparison of efficacy of sibutramine or orlistat versus their combination in obese women. *Endocr Res* 2004; **30:** 159-67.
41. Erdmann J, Lippl F, Klose G, Schusdziarra V.Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment: efficacy and limitations. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19:** 1173-9.
42. Curran MP, Scott LJ. Orlistat: a review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs* 2004; **64:** 2845-64.
43. Muls E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal L and ObelHyx Study Group. The effects of orlistat on weight and lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes Metab Disord* 2001; **25:** 1713-21.
44. Broom I, Wilding J, Stott P, Myers N; UK Multimorbidity Study Group.The role of orlistat in the treatment of obese patients with mild to moderate hypercholesanterolaemia: consequences for coronary risk. *Br J Cardiol* 2002; **9:** 460-8.
45. Samuelsson L, Gottsäter A, Linfgärde F. Decreasing levels of tumour necrosis factor and interleukin 6 during lowering of body mass index with orlistat or placebo in obese patients with cardiovascular risk factors. *Diabet, Obes Metab* 2003; **5:** 195-201.
46. Filippatos TD, Kiortsis DN, Liberopoulos EN, Georgoula M, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Effect of orlistat, micronised fenofibrate and their combination on metabolic parameters in overweight and obese patients with the metabolic syndrome: the FenOrli study. *Curr Med res Opin* 2005; **21:** 1997-2006.
47. Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, Sambanis CL, Athyros VG, Spanou EA, *et al.* The ORLIstat and CArdiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIAbetes (ORLICARDIA) study. *Curr Med Res Opin* 2004; **20:** 1393-401.
48. Rössner S, Sjöstrom L, Boldrin M. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of Swedish obese patients [abstract no. P4-095]. Plus poster presented at the 12th European Congress on Obesity; 2003 May 29-Jun 1; Helsinki.
49. Bray GA, Torgerson J, Sjöström L. Effect of orlistat in obese patients with the metabolic syndrome as defined by the NCEP (ATPIII) [abstract no. 1703-P]. 63rd Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association; 2003 Jun 13- 17; New Orleans, LA.

50. Dimitrov D, Bohchelian H, Koeva L. Effect of orlistat on plasma leptin levels and risk factors for the metabolic syndrome. *Metabolic Syndrome & Related Disorders* 2005; **3:** 122-9.
51. Krempf M, Laville M, Basdevant A. Effect of orlistat on NCEP ATP-III-defined metabolic syndrome in obese or over weight patients: meta-analysis from 20 randomised doubleblind studies worldwide [abstract no. P587]. *Obes Rev* 2005 Jun; 6 Suppl. **1:** 166. Plus poster presented at the 14th European Congress on Obesity, Athens, Jun 1-4 2005.
52. Salas J, Rubio M, Barbany M, Moreno (en representación de la SEEDO y del grupo colaborador) Aranceta J, Bellido D, *et al.* Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin* (Barc) 2007; **128:** 184-96.
53. Karhunen L, Franssila-Kallunki A, Rissanen P, Valve R, Kolehmainen M, Rissanen A, *et al.* Effect of orlistat treatment on body composition and resting energy expenditure during a two-year weight-reduction programme in obese Finns. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; **24:** 1567-72.
54. Brandberg J, Lönn L, Peltonen M, Torgerson JS, Sjöström L. Body composition changes during 4 years of treatment with orlistat vs. placebo (The XENDOS study) *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; **27** (Suppl 1): S110.
55. Tiikkainen M, Bergholm R, Rissanen A, Aro A, Salminen I, Tamminen M, *et al.* Effects of equal weight loss with orlistat and placebo on body fat and serum fatty acid composition and insulin resistance in obese women. *Am J Clin Nutr* 2004; **79:** 22-30.
56. Aydin N. Orlistat, Sibutramine, or Combination Therapy: Which Performs Better on Waist Circumference in Relation with Body Mass Index in Obese Patients? *Tohoku J Exp Med* 2004; **202:** 173-80.
57. Muñoz Torres M. Orlistat reduce la obesidad abdominal. Un metaanálisis. *Rev Esp Obes* 2006; **4:** 295-300.
58. Richelsen B. Effect of orlistat on weight regain and on cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients. *Diabetes Care* 2007; **30:** 27-32.
59. Harrison SA, Kadakia S, Torgerson S, Hayashi P, Schenker S. Vitamin E and vitamin C in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. A prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. A preliminary report. *Gastroenterology* 2002; **122** (4): A669-A669.
60. Harrison SA, Ramrakhiani S, Brunt EM, Anbari MA, Cortese C, Bacon BR. Orlistat in the treatment of NASH: a case series. *Am J Gastroenterol* 2003; **98:** 926-30.
61. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. Aliment Pharmacol Ther 2004; **20:** 623-8.
62. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol* 2003; **12:** 189-92.
63. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, *et al.* A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4:** 639-44.
64. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, *et al.* Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; **20:** 5375-44.
65. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T, *et al.* Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; **21:** 1288-94.
66. Rosenfalck AM, Hendel H, Rasmussen MH, Almdal T, Anderson T, Hilsted J, *et al.* Minor long-term changes in weight have beneficial effects on insulin sensitivity and β-cell function in obese subjects, diabetes. *Obes Metab* 2002; **4:** 419-28.
67. Karhunen L, Franssila-Kallunki A, Rissanen P, Valve R, Kolehmainen M, Rissanen A, *et al.* Effect of orlistat treatment on body composition and resting energy expenditure during a 2-year weight-reduction program in obese Finns. *Int J Obes* 2000; **24:** 1567-72.