

Revista Argentina de
LÍPIDOS

Volumen 2 - Número 2 | AÑO 2018

Hipertrigliceridemia grave en pacientes obesos

*Dr. Walter Masson, Dr. Emiliano Rossi, Dr. Daniel Siniawski, Dr. Juan Damonte,
Dr. Ana Halsband, Dr. Ramiro Barolo, Dr. Miguel Scaramal*

**Consecuencias de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo
de lipoproteínas ricas en triglicéridos**

Dr. Juan Patricio Nogueira

Efectos lipídicos del GLP-1 en estados de insulinoresistencia

Dr. Facundo Tornelli, Dr. Juan Patricio Nogueira

Artomey®

Rosuvastatin 5mg / 10 mg / 20mg / 40mg

Máxima prevención en la enfermedad cardiovascular.¹

- ▶ 44% de reducción de eventos cardiovasculares en prevención primaria.¹
- ▶ Control lipídico en alto riesgo cardiovascular.²
- ▶ Estabiliza placas coronarias ricas en lípidos.³
- ▶ Reduce la progresión del volumen de placa de ateroma.⁴
- ▶ Mayor eficacia para alcanzar las metas del NCEP ATP III.⁵



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Ridker P et al. Jupiter Trial N Eng J Med 2008; 359: 195-207
- 2- Shepherd J. Am J Cardiol 2003; 91 (Suppl): 11c-19c
- 3- Soeda T et al. Circ J 2011; 75: 2621-7
- 4- Nissen S et al. Estudio Asteroid. JAMA 2006; 295: 1556-65
- 5- Shepherd J. Am J Cardiol. 2003; 91 (Suppl): 11c-19c

Presentaciones

Artomey® 5 mg - 10 mg - 20 mg y 40 mg envases conteniendo 30 comp. recub.
Artomey® 10 mg envases conteniendo 60 comp. recubiertos



2

Volumen 2
Año 2018

Revista de la Sociedad Argentina de LÍPIDOS

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Directores adjuntos

Corral, Pablo
Elikir, Gerardo
Masson, Walter

Directores asociados

Aimone, Daniel
Berg, Laura
Brites, Fernando
Esteban, Eduardo
Lorenzatti, Alberto
Lozada, Alfredo
Rey, Ricardo
Rivas, Juan Carlos
Schreier, Laura
Siniawski, Daniel
Spitz, Bernardo
Vilariño, Jorge

Editores asociados

Berg, Gabriela
Brites, Fernando
Bañares, Virginia

Editores internacionales

Santos, Raúl (Brasil)
Alonso, Rodrigo (Chile)
Cuevas, Ada (Chile)
Badimon, Juan José (EE.UU.)
Valero, René (Francia)

Revista Argentina de Lípidos

Vol. 2 N° 2, año 2018

Propietario Editor Responsable

Sociedad Argentina de Lípidos

Directores

Cafferata, Alberto
Nogueira, Juan Patricio

Domicilio legal

Ambrosio Olmos 820, (X5000JGQ)
Ciudad de Córdoba, Argentina
Tel.: 351-400-0000
E-mail: info@lipidos.org.ar

ISSN

2545-837X

Edición: Junio 2018

Ciudad de Córdoba

Editada por

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)
Arias 2624 (C1429DXT)
Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Tel.: 54 11 4702 1011
www.siic.salud.com

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial en cualquier forma o por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica.

La veracidad de la información sometida y de los datos es responsabilidad exclusiva del autor y podría no expresar opinión o información alguna de IVAX Argentina S.A. o las empresas pertenecientes al mismo grupo. Este es un medio informativo sólo para los profesionales de la salud. Los datos presentados son meramente informativos, por lo que no deberán ser utilizados para fines diagnósticos ni terapéuticos. Distribución gratuita en Argentina.

Índice

| | | |
|--------------------------|----|---|
| COMENTARIO DEL EDITOR | 1 | Dr. Juan Patricio Nogueira |
| ARTÍCULO ORIGINAL | 3 | Hipertrigliceridemia grave en pacientes obesos <i>Dr. Walter Masson, Dr. Emiliano Rossi, Dr. Daniel Siniawski, Dr. Juan Damonte, Dr. Ana Halsband, Dr. Ramiro Barolo, Dr. Miguel Scaramal</i> |
| REVISIONES | 10 | Consecuencias de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos <i>Dr. Juan Patricio Nogueira</i> |
| | 21 | Efectos lipídicos del GLP-1 en estados de insulinoresistencia <i>Dr. Facundo Tornelli, Dr. Juan Patricio Nogueira</i> |

MINUSLIP®

Fenofibrato Micronizado 200 mg



El regulador del perfil lipídico líder.¹

- Eficacia comprobada en la regulación del perfil lipídico optimizando los niveles de TG, HDL y LDL.²
- Reduce el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en los pacientes diabéticos.³
- Disminuye la incidencia de eventos coronarios.⁴
- Excelente perfil de tolerancia y seguridad.⁵



*"Haber tomado conciencia de mi sobrepeso, de que tengo colesterol elevado y de que tengo diabetes me hizo cambiar muchos hábitos en mi vida."**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- IMS TAM (11-2016) venta en unidades y valores C10A2 y C10C0. 2- B. Idzior-Walus, et al (2000). Effects of micronized fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X. European Journal of Clinical Investigation, 30, 871-878. 3- Kate McKeage and Gillian M. Keating (2011). Fenofibrate A Review of its Use in Dyslipidaemia. Adis drug evaluation, 71 (14), 1917-1946. 4- David C. Burgess, et al (2010) Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. European Heart Journal, 31, 92-99. 5- G Steiner, et al (2001). Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. The Lancet, 357, 905-910.

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general. Especialidades medicinales de venta bajo receta autorizadas por el Ministerio de Salud. La información de prescripción completa se encuentra disponible a pedido en la Dirección Médica de IVAX Argentina S.A. o en www.teva.com.ar o en Suipacha 1111 Piso 18 (C1008AAW) Buenos Aires o llamando al 0800-666-3342

*La imagen y testimonio no corresponden a pacientes reales.



PRESENTACIONES

Minuslip® envases con 30 y 60 cápsulas

60%  **pami**  **IOMA**
Instituto de Obras Médicas Argentinas

teva | Cardiometabolismo

Estimados Lectores

Esta segunda edición de la Revista Argentina de Lípidos del año la dedicamos a actualizar el metabolismo de los triglicéridos en distintos cuadros clínicos. Comenzamos recordando que los triglicéridos son factores de riesgo cardiovascular independiente, tanto en ayunas como en estado posprandial.

El primer artículo trata sobre la conducta médica para con los pacientes obesos con hipertrigliceridemia grave, y muestra que la conducta médica ante este cuadro clínico ha sido insuficiente, lo que permitirá en un futuro cercano establecer campañas de educación terapéutica a los médicos que traten este tipo de afecciones. Recordamos que en la obesidad la dislipidemia se caracteriza por el aumento de los niveles de triglicéridos y la disminución de las lipoproteínas de alta densidad; estos dos factores lipídicos son conocidos como riesgo cardiovascular residual. La cirugía bariátrica es una intervención terapéutica no farmacológica muy eficaz para reducir la resistencia a la insulina, el peso y, sobre todo, la mortalidad cardiovascular.

Se presenta luego una revisión exhaustiva y actualizada de los distintos mecanismos que explican la reducción de triglicéridos en ayunas y posprandial en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, tanto con la técnica de manga gástrica como con la técnica de *bypass*. Se analizaron los factores o moduladores que regulan la disminución de triglicéridos, principalmente las hormonas intestinales como el GLP-1 y GLP-2.

En el último artículo se realiza una actualización y revisión de los efectos lipídicos del GLP-1. Es conocido que la dislipidemia del paciente con diabetes tipo 2 se caracteriza por un aumento de los valores de los triglicéridos, en ayunas y posprandiales, asociado con una disminución de los niveles de GLP-1. Los análogos de GLP-1 surgieron para normalizar los niveles de glucosa, pero pruebas recientes muestran un efecto regularizador del metabolismo de los triglicéridos.

Dr. Juan Patricio Nogueira
Director

Hipertrigliceridemia grave en pacientes obesos

Dr. Walter Masson,¹ Dr. Emiliano Rossi,¹ Dr. Daniel Siniawski,¹ Dr. Juan Damonte,¹ Dr. Ana Halsband,²
Dr. Ramiro Barolo,¹ Dr. Miguel Scaramal¹

¹Médico, Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

²Médica, Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: El manejo terapéutico de la hipertrigliceridemia grave en los pacientes obesos representa un desafío clínico.

Objetivos: Identificar las características clínicas de los pacientes obesos con hipertrigliceridemia grave y analizar el tratamiento instaurado por el médico en cada caso.

Métodos: Se realizó un estudio transversal a partir de la historia clínica electrónica. Se incluyeron pacientes obesos mayores de 18 años con una determinación de triglicéridos en sangre ≥ 1000 mg/dl entre el 1/1/2011 y el 31/12/2016. Se identificaron variables clínicas y de laboratorio. Se analizó la conducta de los médicos tratantes en los seis meses posteriores al hallazgo lipídico.

Resultados: Se incluyeron 98 pacientes (media de edad 46.9 ± 9.8 años; hombres: 83.7%). La mediana de triglicéridos fue 1407 mg/dl (rango intercuartiles: 1202-1687). La diabetes y el síndrome metabólico fueron las causas secundarias más frecuentemente asociadas.

Se les recomendó a los pacientes realizar actividad física y se los derivó a un nutricionista en el 59.7% y 58.3% de los casos, respectivamente. Las causas secundarias adicionales se identificaron y se intentaron corregir en el 66.7% de los casos. Los esquemas terapéuticos más indicados fueron fenofibrato 200 mg/día (44.1%) y gemfibrozil 900-1200 mg/día (20.6%). Pocos pacientes recibieron la indicación de ácidos grasos omega 3 o niacina.

Conclusión: Nuestro trabajo mostró las características de una población con hipertrigliceridemia grave en personas obesas. Las medidas terapéuticas instauradas por los médicos fueron insuficientes. Conocer las características en este particular escenario clínico podría mejorar el abordaje actual de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: hipertrigliceridemia, obesidad, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La obesidad se considera actualmente una epidemia a nivel mundial.¹ El aumento de peso se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, la dislipidemia, la diabetes o el síndrome metabólico.²

Las características del perfil lipídico en las personas obesas suele caracterizarse por un nivel elevado de triglicéridos, valores bajos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), y un mayor número de remanentes de colesterol y de partículas de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) pequeñas y densas.³

La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria⁴ y, además, cuando es grave (trigliceridemia ≥ 1000 mg/dl) se asocia con mayor riesgo de pancreatitis aguda.^{5,6} Entre las causas secundarias de hipertrigliceridemia, la obesidad, la diabetes, el síndrome metabólico, la insuficiencia renal crónica, ciertos fármacos o los trastornos tiroideos suelen ser los más frecuentes.

El manejo terapéutico de la hipertrigliceridemia en los pacientes obesos representa un desafío clínico. El tratamiento inicial se basa en mejorar

Recibido en abril de 2018 – Aceptado en mayo de 2018
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Dr. Walter Masson. E-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

los hábitos alimentarios (restricción de calorías, dieta hipograsa, abstinencia alcohólica), aumentar el ejercicio físico, controlar el peso corporal y eliminar todas las causas secundarias encontradas.⁷ Asimismo, los complementos de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico), los fibratos y la niacina constituyen las medidas farmacológicas más frecuentemente utilizadas en este contexto clínico.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, como suele suceder en otras enfermedades crónicas, podría observarse un subtratamiento en este grupo de pacientes; la conducta médica suele ser heterogénea en este grupo particular.^{11,12}

Teniendo en cuenta las consideraciones previamente comentadas, los objetivos de nuestro trabajo fueron: identificar las características clínicas de los pacientes con obesidad e hipertrigliceridemia grave, y analizar el tratamiento instaurado por el médico en cada caso.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal a partir de los datos recolectados de una base de datos secundaria (historia clínica electrónica) que constituye el repositorio único de datos hospitalarios. La historia clínica electrónica es un instrumento con adecuada sensibilidad para el registro de problemas, entendiendo como “problema” todo aquello que genera un contacto entre el paciente y el sistema de salud o que lleva al médico a tomar alguna conducta en particular.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con un índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ que hubieran tenido, en el período del 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2016, una determinación en sangre de triglicéridos de 1000 mg/dl o mayor.

Variables incluidas en el análisis

Se recolectó información de las siguientes variables al momento de la medición del perfil lipídico: edad, sexo, antecedente de tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, medicación, creatininemia, uremia, glucemia, última TSH

ultrasensible, colesterol total, C-HDL, C-LDL, HbA_{1c} (en pacientes con diabetes). Se obtuvo información sobre los antecedentes de pancreatitis y de enfermedad cardiovascular, caracterizando si la población se hallaba en prevención primaria o secundaria. Se analizó la conducta de los médicos tratantes, en los seis meses posteriores al hallazgo de hipertrigliceridemia grave según el siguiente algoritmo:

- 1) ¿Descartó otras causas secundarias más allá de la obesidad? Se analizaron específicamente el hipotiroidismo, la insuficiencia renal, la diabetes, el síndrome metabólico, el uso de fármacos y el consumo de alcohol.
- 2) ¿Derivó al paciente al servicio de nutrición?
- 3) ¿Recomendó ejercicio físico?
- 4) ¿Instauró alguna medida farmacológica? ¿Cuál?

Análisis estadístico

Se exploró la normalidad de las variables. Los datos continuos entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* si la distribución de las variables era normal o con la prueba de Mann-Whitney si no lo era. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de *chi* al cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, mientras que las variables categóricas se expresaron como frecuencias absoluta y relativa. Se definió estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$, trabajando con pruebas de dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata 13 (StataCorp LP, College Station, TX).

Consideraciones éticas

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y las normativas éticas vigentes. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución.

RESULTADOS

Se incluyeron 98 pacientes con hipertrigliceridemia grave (media de edad 46.9 ± 9.8 ; sexo masculino: 83.7%). 26.5%, el 50.0% y el 40.8% de los pacientes

fumaban activamente, eran hipertensos o tenían el antecedente de diabetes mellitus, respectivamente. Sólo el 8.1% de la población tenía antecedentes cardiovasculares (prevención secundaria). El nivel promedio de triglicéridos fue de 1546 ± 491.1 mg/dl, la mediana fue de 1407 mg/dl (rango intercuartiles: 1202-1687). Las características de la población pueden observarse en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población.

| Variables continuas, media (DE) | |
|--|----------------|
| Edad, años | 46.9 (9.8) |
| Triglicéridos, mg/dl | 1546.0 (491.1) |
| Colesterol total, mg/dl | 303.5 (94.9) |
| C-HDL, mg/dl | 33.0 (18.9) |
| Colesterol no HDL, mg/dl | 264.0 (76.5) |
| Creatinemia, mg/dl | 1.08 (0.9) |
| Glucemia, mg/dl | 136 (79) |
| Índice de masa corporal, kg/m ² | 33.9 (3.1) |
| HbA _{1c} , % (diabéticos) | 8.8 (2.0) |
| Variables categóricas | |
| | % |
| Sexo masculino | 83.7 |
| Hipertensión arterial | 50.0 |
| Diabetes mellitus | 40.8 |
| Tabaquismo activo | 26.5 |
| Medicación hipolipemiente basal | |
| Estatinas | 16.3 |
| Fibratos | 21.4 |
| Niacina | 0 |
| Ácidos grasos omega 3 | 1.0 |
| Prevención secundaria | 8.1 |
| Antecedentes de pancreatitis | 3.1 |

Se encontró el antecedente de pancreatitis aguda sólo en el 3.1% de la población. En el 34.0% de los pacientes no se encontró otra causa secundaria (más allá de la obesidad) que justificara la hipertrigliceridemia. Las causas secundarias identificadas fueron diabetes (36 pacientes), síndrome metabólico (34 sujetos), fármacos (11 personas), insuficiencia renal crónica (8 individuos), hipotiroidismo (8 casos) y consumo de alcohol (1 paciente). Los fármacos más frecuentemente asociados con hipertrigliceridemia

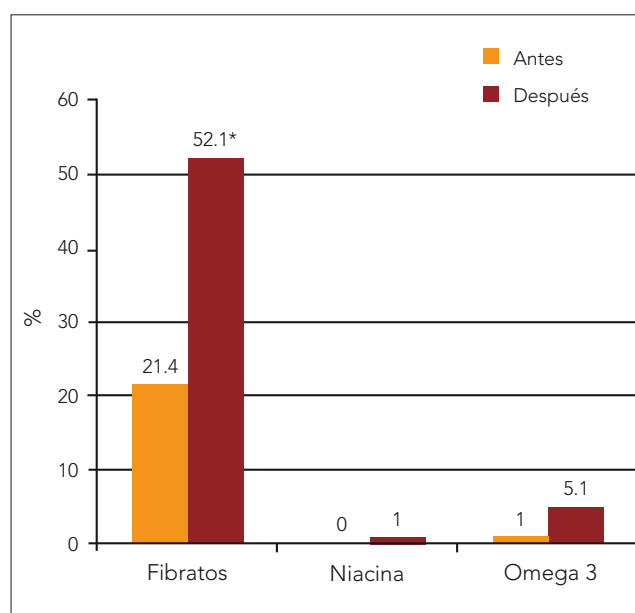
fueron los betabloqueantes, los corticoides y las tiazidas.

Al momento de la inclusión en el estudio, el 21.4% de los participantes estaba medicado con fibratos. De ellos, el fenofibrato (56.4%), el gemfibrozil (22.2%) y el bezafibrato (16.7%) fueron los más utilizados. Sólo un paciente recibía al momento de la determinación ácidos grasos omega 3, mientras que ningún individuo tomaba ácido nicotínico. El 16.3% de los pacientes recibía estatinas.

El 26.5% de la población evaluada no tuvo un control médico en los seis meses posteriores a la determinación de laboratorio. Al analizar a los pacientes que sí fueron controlados en dicho período, se observó una recomendación formal de actividad física en el 59.7% de los casos, mientras que se detectó una derivación al servicio de nutrición en el 58.3% de la población. Las causas secundarias adicionales a la obesidad se identificaron y, como consecuencia, se tomaron medidas para intentar corregirlas en el 66.7% de los casos.

Los cambios en la prescripción de medicamentos con eficacia demostrada en la hipertrigliceridemia, efectuados por los médicos tratantes luego de conocer el valor de triglicéridos, pueden observarse en la Figura 1.

Figura 1. Utilización de fármacos antes y después de conocerse el resultado de hipertrigliceridemia grave.



* $p < 0.001$.

Tabla 2. Características de la población según se le hubiera indicado o no fibratos luego de conocer el hallazgo de hipertrigliceridemia grave.

| | Indicó fibratos | No indicó fibratos | P |
|--------------------------------|-----------------|--------------------|------|
| Edad, media (DE) | 46.0 (9.9) | 47.8 (9.8) | 0.35 |
| Sexo masculino, % | 82.3 | 85.1 | 0.71 |
| Diabetes, % | 43.1 | 38.3 | 0.62 |
| Hipertensión, % | 54.9 | 44.7 | 0.31 |
| Fumadores, % | 27.5 | 25.5 | 0.83 |
| Insuficiencia renal, % | 7.8 | 8.5 | 0.90 |
| Hipotiroidismo, % | 11.7 | 4.3 | 0.09 |
| Alcoholismo, % | 3.7 | 4.3 | 0.17 |
| Estatinas, % | 15.7 | 17.0 | 0.85 |
| Prevención secundaria, % | 5.9 | 10.6 | 0.39 |
| Antecedentes de pancreatitis % | 3.9 | 2.1 | 0.60 |

DE: desviación estándar.

Tabla 3. Características de la población según hubiera tenido o no indicación de actividad física o consulta con nutrición.

| | Indicó actividad física | No indicó actividad física | p |
|---------------------------------|-------------------------|----------------------------|------|
| Edad, media (DE) | 45.3 (10.2) | 48.3 (9.4) | 0.14 |
| Sexo masculino, % | 87.2 | 80.4 | 0.36 |
| Diabetes, % | 44.7 | 37.3 | 0.46 |
| Hipertensión, % | 51.1 | 49.0 | 0.84 |
| Fumadores, % | 25.5 | 27.5 | 0.56 |
| Insuficiencia renal, % | 6.4 | 9.8 | 0.54 |
| Hipotiroidismo, % | 8.5 | 7.8 | 0.90 |
| Estatinas % | 12.8 | 19.6 | 0.26 |
| Prevención secundaria, % | 8.5 | 7.8 | 0.59 |
| Antecedentes de pancreatitis, % | 1.0 | 5.8 | 0.24 |

| | Indicó consulta con nutrición | No indicó consulta con nutrición | p |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|------|
| Edad, media (DE) | 45.2 (10.2) | 48.3 (9.4) | 0.12 |
| Sexo masculino, % | 78.3 | 88.5 | 0.17 |
| Diabetes, % | 39.1 | 42.3 | 0.75 |
| Hipertensión, % | 47.8 | 51.9 | 0.69 |
| Fumadores, % | 28.3 | 25.0 | 0.71 |
| Insuficiencia renal, % | 6.5 | 9.6 | 0.58 |
| Hipotiroidismo, % | 6.5 | 9.6 | 0.58 |
| Estatinas % | 10.8 | 21.1 | 0.17 |
| Prevención secundaria, % | 6.5 | 9.6 | 0.58 |
| Antecedentes de pancreatitis, % | 1.0 | 5.7 | 0.14 |

DE: desviación estándar.

En la población a la cual se le indicó fibratos luego de conocerse el resultado del análisis, los esquemas terapéuticos más prescritos fueron: fenofibrato 200 mg/d (44.1%) y gemfibrozil 900-1200 mg/d (20.6%). Pocos pacientes recibieron la indicación de ácidos grasos omega 3, la dosis más frecuentemente prescrita fue de 1 g/día (60%). Cuatro participantes recibieron terapia combinada con fibratos y ácidos grasos omega 3, un paciente fue medicado concomitantemente con niacina y ácidos grasos omega 3 y ninguno recibió la combinación de niacina y fibratos.

No se encontraron diferencias significativas entre las características clínicas de los pacientes según hayan o no recibido fibratos (Tabla 2) o según hayan o no recibido derivación formal al servicio de nutrición o indicación de actividad física (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Recientemente, nuestro grupo de trabajo describió por primera vez en nuestro país las características clínicas de una población con hipertrigliceridemia grave.¹³ En el presente estudio se describen las características clínicas y epidemiológicas del subgrupo de pacientes obesos con hipertrigliceridemia grave y las conductas terapéuticas instauradas por los médicos tratantes ante dicho cuadro clínico.

El tejido adiposo ha sido reconocido como un órgano endocrino activo más allá de su función de almacenamiento energético.¹⁴ El exceso de tejido adiposo y la disfunción del adipocito resultan en una desregulación de un amplio espectro de mediadores, como las adipocinas, generando alteraciones en la homeostasis de los lípidos y la glucosa.^{15,16} En ese contexto, la hipertrigliceridemia es frecuente en las personas obesas, fundamentalmente por una disminución en la función de las enzimas involucradas en la degradación de los triglicéridos.^{17,18}

En nuestro trabajo, más del 80% de la población de sujetos obesos con hipertrigliceridemia grave eran varones. Dichos resultados concuerdan con lo reportado en otros registros de Europa y los Estados Unidos, aunque dichos registros, a diferencia de nuestro trabajo, no incluyeron solo pacientes con obesidad.^{19,20} Existen mecanismos

genéticos, hormonales y metabólicos (por ejemplo, la capacidad de extraer grasa durante las fase posprandial) que podrían justificar la menor prevalencia en el sexo femenino.^{21,22}

El diagnóstico etiológico de la hipertrigliceridemia puede no ser fácil, entre otras cosas porque la aparición de dicha dislipidemia suele ser multifactorial. En los pacientes obesos, puede ser aún más difícil, ya que la obesidad *per se* genera hipertrigliceridemia, lo que puede llevar a un subdiagnóstico de otros factores o condiciones predisponentes o bien a no diagnosticar una hipertrigliceridemia primaria. En nuestro trabajo, en casi dos tercios de la población se pudo encontrar, más allá de la obesidad, otra causa potencialmente relacionada con el diagnóstico de hipertrigliceridemia secundaria. Del total de las causas secundarias, dos tercios fueron identificadas por los médicos tratantes, quienes consecuentemente adoptaron medidas para corregirlas. De este modo, en aproximadamente uno de cada tres pacientes no fueron detectados factores predisponentes.

A diferencia de otras publicaciones, en nuestro análisis se observó un bajo porcentaje de pacientes en los cuales el consumo de alcohol se asoció con la hipertrigliceridemia. Probablemente, el subregistro en la historia clínica de este hábito en nuestro ámbito podría explicar las diferencias.^{23,24} Asimismo, la proporción de sujetos con antecedentes de pancreatitis fue baja en nuestro estudio, en comparación con otros trabajos previamente publicados. Características propias de nuestra población, ya sea raciales, epidemiológicas o etiológicas (diferente proporción de hipertrigliceridemias genéticas, tratarse de una población exclusivamente de obesos) podrían explicar en parte dichos hallazgos.^{25,26}

La subutilización de fármacos con demostrada eficacia en la prevención cardiovascular, como las estatinas, los inhibidores de la enzima de conversión o la aspirina ha sido reportada previamente.^{27,28} Sin embargo, contamos con poca información sobre la utilización de fibratos en el contexto de hipertrigliceridemias graves, y menos en una población de obesos.

Los fibratos son las drogas de elección para el tratamiento de las hipertrigliceridemias.³⁰ En

nuestro estudio, un poco más de la mitad de los pacientes que tuvieron un control en los seis meses posteriores a la determinación lipídica recibieron dichas drogas, lo que demuestra una subutilización de dicho recurso farmacológico. Asimismo, nuestros hallazgos indican que una gran proporción de los participantes no recibieron indicación formal de actividad física o derivación al servicio de nutrición. Esto último es importante en todos los casos de hipertrigliceridemia, pero mucho más relevante cuando se trata de pacientes obesos. Del mismo modo, se observó una muy baja utilización de niacina y ácidos grasos omega 3. En el primer caso, los resultados negativos de los últimos ensayos clínicos y la escasa tolerancia a este fármaco, pudieron haber influido en los resultados.^{30,31} Sin embargo, la población incluida en dichos estudios eran pacientes en prevención secundaria que estaban tomando estatinas y no sujetos obesos con hipertrigliceridemia grave. Con respecto a los ácidos grasos omega 3, no sólo se utilizaron en muy pocos pacientes, sino que, además, se prescribieron dosis inferiores a las recomendadas.^{32,33}

Nuestro trabajo tiene algunas limitaciones: al utilizar una base de datos secundaria (historia clínica electrónica) podrían existir sesgos de información; no se pudo obtener retrospectivamente de forma confiable algunos datos sobre ciertas variables, como el perímetro de cintura, los antecedentes heredofamiliares o los niveles de apolipoproteína B, y, por consiguiente, no se pudieron incluir dichos datos en el análisis.

En conclusión, nuestro trabajo mostró las características de una población con obesidad e hipertrigliceridemia grave de nuestro país. Las medidas terapéuticas instauradas por parte de los médicos fueron insuficientes. Conocer las características de este particular escenario clínico podría mejorar el abordaje de estos pacientes, generando algoritmos diagnósticos y terapéuticos que se adapten a la realidad de cada región.

BIBLIOGRAFÍA

1. Imes CC, Burke LE. The obesity epidemic: The United States as a cautionary tale for the rest of the world. *Curr Epidemiol Rep* 2014; 1:82-8.
2. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP.

Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56:369-81.

3. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia: A metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician* 2013; 59:1169-80.

4. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115:450-8.

5. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:984-91.

6. Scherer J, Singh V, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis - An update. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:195-203.

7. Byrne A, Makadia S, Sutherland A, Miller M. Optimizing non-pharmacologic management of hypertriglyceridemia. *Arch Med Res* 2017 Dec 5. pii: S0188-4409(17)30250-3.

8. Vrablik M, Česka R. Treatment of hypertriglyceridemia: a review of current options. *Physiol Res* 2015; 64(Suppl. 3):S331-S340.

9. Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. *Int J Cardiol* 2013; 170:S16-20.

10. Bodort ET, Offermanns S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *Br J Pharmacol* 2008; 153:68-75.

11. Alvarez Guisasola F, Mavros P, Nocea G, Alemao E, Alexander CM, Yin D. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. *Diabetes Obes Metab* 2008 Jun; 10 Suppl 1:8-14.

12. Gaziano TA. Accurate hypertension diagnosis is key in efficient control. *Lancet* 2011; 378:1199-1200.

13. Masson W, Rossi E, Siniawski D, Damonte J, Halsband A, Barolo R, Scaramal M. Severe hypertriglyceridemia. Clinical characteristics and therapeutic management. *Clin Investig Arterioscler* 2018 May 19. pii: S0214-9168(18)30049-4.

14. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-56.

15. Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proc Nutr Soc* 2005; 64:163-69.

16. Halberg, N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:753-68.

17. Langin D, Dicker A, Tavernier G, Hoffstedt J, Mairal A, Rydén M, et al. Adipocyte lipases and defect of lipolysis in human obesity. *Diabetes* 2005; 54:3190-7.

18. Jocken JW, Langin D, Smit E, Saris WH, Valle C, Hul GB, et al. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase protein expression is decreased in the obese insulin-resistant state. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2292-9.

19. Pedragosa A, Merino J, Arandac JL, Galiana J, Godoy D, Panisello JM, et al. Perfil clínico de los pacientes con hipertrigliceridemia muy severa del Registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscler* 2013; 25:8-15.

20. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arc Internl Med* 2009; 169:572-8.

21. Horton TJ, Commerford SR, Pagliassotti MJ, Bessesen DH. Postprandial leg uptake of triglyceride is greater in women than in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:E1192-202.

22. Blaak E. Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4:499-502.

23. Meiklejohn J, Connor J, Kypri K. The effect of low survey response rates on estimates of alcohol consumption in a general population survey. *PLoS One* 2012; 7(4):e35527.

24. MacLennan B, Kypri K, Langley J, Room R.

Non-response bias in a community survey of drinking, alcohol-related experiences and public opinion on alcohol policy. *Drug Alcohol Depend* 2012; 126:189-94.

25. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:54-62.

26. Kota SK, Kota SK, Jammula S, Krishna SV, Modi KD. Hypertriglyceridemia-induced recurrent acute pancreatitis: A case-based review. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16:141-3.

27. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378:1231-43.

28. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:2007-18.

29. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9):2969-89.

30. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255-67.

31. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371:203-12.

32. Maki KC, Lawless AL, Kelley KM, et al. Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters on fasting lipid profile in subjects with primary

hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57:489-94.

33. Ito MK. Long-chain omega-3 fatty acids, fibrates and niacin as therapeutic options in the treatment of hypertriglyceridemia: a review of the literature. *Atherosclerosis* 2015; 242:647-56.

Consecuencias de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos

Dr. Juan Patricio Nogueira¹

¹Médico, PhD. Investigador Adjunto del CONICET, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina. Director de la Diplomatura Universitaria de Lipidología Clínica, Fundación Barceló, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y la obesidad se caracterizan por un aumento en las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) debido a la reducción del catabolismo de TRL de la circulación y al aumento de la producción hepática (ApoB-100, que contiene VLDL) e intestinal (ApoB-48, que contiene quilomicrones).

La cirugía bariátrica es actualmente el único tratamiento que provoca una pérdida de peso marcada y sostenida. Aquí repasaremos los efectos de la cirugía bariátrica en los triglicéridos circulantes/TRL. La cirugía bariátrica conduce a una marcada reducción de triglicéridos en ayunas y posprandial. Los datos disponibles sugieren que la cirugía bariátrica reduce la producción de triglicéridos y TRL intestinal y hepático con una mayor depuración de las partículas hepáticas de TRL.

Algunos estudios de cirugía bariátrica han reportado una correlación débil entre la pérdida de peso y las mejoras en triglicéridos/TRL, lo que sugiere que factores como GLP-1, más allá de la pérdida de peso, pueden contribuir a los cambios pronunciados en TRL que tiene lugar después de la cirugía bariátrica.

También se necesitan estudios adicionales para comparar los efectos de diversos procedimientos de cirugía bariátrica en la cinética de las TRL para dilucidar los mecanismos subyacentes.

PALABRAS CLAVE: obesidad, cirugía bariátrica, insulinoresistencia, triglicéridos, lipoproteínas ricas en triglicéridos

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una epidemia global que plantea un complejo problema sanitario. En los Estados Unidos, a lo largo de cuatro décadas, la prevalencia de la obesidad se duplicó en la población adulta, y se estima que para el año 2030 aproximadamente mil millones de personas padecerán esta enfermedad a nivel mundial.^{1,2} Una dificultad que presenta la obesidad es que las herramientas clásicas han demostrado ser inefectivas para enfrentarla. Ni los cambios higiénico-dietarios ni las terapias farmacológicas fueron útiles para lograr pérdidas de peso importantes y sustentables en el largo plazo. El estudio SOS (*Swedish Obese Study*) demostró en el seguimiento a diez años, en un grupo con dieta y tratamiento médico convencional, sin uso de fármacos, un incremento de peso del 1.6%.³ La cirugía bariátrica, mientras tanto, resultó ser una alternativa mucho más efectiva. Un metanálisis en el que se evaluaron 135 246 pacientes sometidos a este tipo de cirugías mostró una reducción de peso promedio de 38.5 kg, una disminución del porcentaje de exceso de peso perdido del 55.9% y una completa resolución de la diabetes (DBT) en el 78.1% de los pacientes.⁴ Desde el punto de vista médico estos resultados son muy esperanzadores, ya que la obesidad causa anualmente la muerte de tres millones de personas a nivel mundial.

Recibido en abril de 2018 – Aceptado en mayo de 2018
El autor declara no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Dr. Juan Patricio Nogueira. E-mail: nogueirajuanpatricio@gmail.com

Las principales causas de morbimortalidad relacionadas con la obesidad son la DBT tipo 2, la dislipidemia, la enfermedad cardiovascular (ECV), la hipertensión, la apnea obstructiva del sueño, varios tipos de cáncer y cuadros de depresión.^{5,6} Además, algunos trabajos atribuyen a la obesidad ser un factor independiente de riesgo de mortalidad.⁷

Una de las primeras causales de mortalidad entre los pacientes obesos es la ECV. Ello se debe a que la obesidad se encuentra estrechamente vinculada a estados de insulinoresistencia (IR), como la DBT o el síndrome metabólico (SM), los cuales presentan una dislipidemia típica caracterizada por un aumento plasmático de triglicéridos (TG) y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), y una disminución de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, se observa la aparición de partículas de LDL pequeñas y densas (LDLpd) y un significativo aumento de la hiperlipidemia posprandial. Estas anomalías constituyen un perfil lipídico extremadamente aterogénico y se relacionan con el elevado riesgo cardiovascular residual en estos pacientes, aun cuando hayan alcanzado los objetivos del LDL en el tratamiento con estatinas.^{8,9}

El aumento en la concentración plasmática de TG en ayunas es un factor de riesgo de ECV independiente. Posiblemente se deba a que es predictivo de un valor anormalmente elevado de TG en el estado posprandial. Esta hiperlipidemia posprandial se asocia con la presencia de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL) las cuales pueden ser de origen hepático (VLDL o TRL Apo B100) o de origen intestinal (quilomicrones o TRL Apo B48).¹⁰ Este aumento de la concentración de TRL puede deberse tanto a la sobreproducción de las TRL, como a un defecto en su depuración plasmática o a una combinación entre ambas causas.

Pero el aspecto de mayor importancia desde el punto de vista aterogénico es que, como consecuencia de ese incremento en la cantidad de partículas de TRL y de las dificultades que enfrenta el sistema metabólico para su remoción, se produce la acumulación de una cantidad elevada de remanentes de TRL. Estas partículas residuales son predictores importantes de eventos

cardiovasculares, ya que al ser mucho más pequeñas que las lipoproteínas originales, pueden ingresar con mayor facilidad en el espacio subendotelial y, de ese modo, desencadenar el proceso aterosclerótico.¹¹ Es razonable suponer que el metabolismo de las lipoproteínas en el estado posprandial debe jugar un papel muy importante tanto en la patogénesis como en la evolución de la ECV, especialmente si se considera que ese es el estado en el que las personas pasan la mayor parte de su tiempo a lo largo de la vida. Sin embargo, hasta la fecha es muy poco lo que se ha estudiado y la evidencia disponible sobre el tema.

Si bien en los últimos años se ha publicado una gran cantidad de trabajos que evaluaron los beneficios de la cirugía bariátrica sobre el perfil lipídico –especialmente la reducción de los niveles de colesterol total, LDL y TG, como también el incremento del HDL– esas publicaciones generalmente analizan los parámetros lipídicos de pacientes en ayunas. La hiperlipidemia posprandial rara vez ha sido analizada, y comparativamente es poco lo que sabemos acerca de cómo es afectada por este tipo de procedimientos. En esta revisión discutiremos resultados que apoyan la interpretación de que la cirugía bariátrica favorece la disminución de TG posprandiales y su aterogenicidad, como también hallazgos que sostienen que por ese medio reducen el elevado riesgo cardiovascular que esos pacientes mantienen pese a estar tratados con estatinas, incluso luego de haber alcanzado los objetivos terapéuticos de LDL. Además, revisaremos las hipótesis disponibles, a la luz de lo que la evidencia documentada permite, para intentar entender los mecanismos fisiológicos de estos procesos.

OBESIDAD, INSULINORRESISTENCIA Y RIESGO ATEROGÉNICO

La Organización Mundial de la Salud define como sobrepeso un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25 kg/m², y como obesidad, un IMC mayor de 30 kg/m². A su vez, dentro de ese rango subcategoriza el grado de obesidad en tres clases.¹² De todos modos, más allá de su utilidad epidemiológica, el IMC es un mal indicador desde el punto de vista clínico, ya que no brinda información sobre la cantidad ni composición de la masa grasa del individuo. La circunferencia de cintura se asocia

con la cantidad de grasa visceral y resulta ser un parámetro de mayor utilidad en ese sentido. Se considera que superar determinados valores de corte (101.6 cm en hombres y 89.9 cm en mujeres) es un fuerte predictor de IR.

El estudio de Framingham muestra una asociación muy fuerte entre el nivel de TG y la concentración de tejido adiposo visceral y subcutáneo, tanto en hombres como mujeres, aunque queda en evidencia que la contribución de la grasa visceral es mucho mayor que la de la subcutánea.¹³ Un mecanismo posible propuesto para explicar esta asociación sostiene que el tejido adiposo visceral tiene una intensa actividad lipolítica que es escasamente inhibida por la insulina, y como resultado de esto se observa una gran producción de ácidos grasos libres (AGL). La mayor exposición del flujo de AGL que llegan al hígado a través de la circulación portal produce el incremento en la secreción de VLDL (TRL Apo B100).^{14,15} Duez y col. examinaron por primera vez la tasa de producción de TRL Apo B48 en pacientes insulinoresistentes utilizando un protocolo de alimentación constante con leucina marcada radiactivamente ([D3]-L-leucina). En ese estudio los autores observaron que existe una correlación positiva entre la tasa de producción de quilomicrones y la concentración plasmática de insulina en ayunas. En casos de hiperinsulinemia la producción de TRL Apo B48 es mayor que en individuos normales o con mayor sensibilidad a la insulina.¹⁶

Otros estudios presentan evidencia que indica que en estados de IR los enterocitos, de manera análoga a las células hepáticas, también pueden utilizar sustratos endógenos para sintetizar TG *de novo*.¹⁷ De este modo, en estados de IR se observa un incremento de las TRL por sobreproducción, tanto de origen hepático como intestinal.

Una vez que ingresan en la circulación, estas TRL recién sintetizadas deben seguir una vía lipolítica común, que es compartida por todas las TRL (Apo B100 y Apo B48) produciendo una saturación competitiva de la enzima responsable de ese proceso, la lipoproteína lipasa (LPL). La LPL es responsable de la hidrólisis de los TG de las VLDL y de los quilomicrones, circula por el plasma y, además, se encuentra predominantemente en

la superficie de las células endoteliales de los capilares del tejido adiposo, del músculo cardíaco y del músculo esquelético.^{15,18,19}

La hipertrigliceridemia resultante también afecta el metabolismo y la composición de otras lipoproteínas. La sobreproducción hepática de VLDL activa a la enzima *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) que produce un enriquecimiento de TG de las partículas de LDL y HDL. Estas lipoproteínas enriquecidas en TG a su vez son más susceptibles de ser atacadas por la lipasa hepática (LH), la que las hidroliza dando lugar a la formación de moléculas pequeñas y densas. Este mecanismo fisiopatológico es el que explica la aparición de concentraciones anormalmente elevadas de partículas LDLpd, las que son altamente aterogénicas y responsables en gran medida del riesgo cardiovascular atribuido a la dislipidemia relacionada con la IR.

Además, la producción de HDL más pequeñas a partir de la hidrólisis por parte de la LH aumenta la depuración de estas lipoproteínas y explica en buena parte la disminución que se encuentra en los niveles de HDL en los estados de hipertrigliceridemia asociados con IR.²⁰ La disminución de HDL constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente debido a la capacidad de las partículas de HDL de eliminar el colesterol de las lesiones arteriales.²¹ Debe señalarse finalmente que en los pacientes portadores de IR suele también estar alterada la capacidad antioxidante del colesterol HDL, por modificación de sus apolipoproteínas A-1 (Apo A-1).²²

La concentración plasmática de TG elevada no es aterogénica *per se*, aunque sí es un importante marcador de riesgo de ECV. Estudios recientes sugieren que la hipertrigliceridemia posprandial es un predictor más poderoso de incidentes cardiovasculares que el valor de TG en ayunas.^{11,23} La razón de estos hallazgos radica en la presencia de una elevada concentración de remanentes de TRL. Experimentos *in vitro* en los que se trabajó con células endoteliales, monocitos y macrófagos, permitieron observar que estos, al ser expuestos a la presencia de TRL o sus remanentes, aumentaban la expresión de proteínas inflamatorias, moléculas de adhesión y factores de coagulación. Todos

hallazgos compatibles con el rol aterogénico que se les atribuye.

Las TRL de origen hepático, como las de origen intestinal, contienen en su estructura molecular una cantidad variada de apoproteínas. Una de ellas es la apoproteína CIII (Apo C-III), una glucoproteína de 79 aminoácidos que actúa como un inhibidor fisiológico de la LPL. El aumento en la concentración plasmática de Apo C-III se asocia con la hipertrigliceridemia posprandial. Pero el rol aterogénico de la Apo C-III no solamente se debe a su participación en el catabolismo de las TRL, sino que va más allá. Un estudio reciente indica que la asociación de Apo C-III con LDL contribuye a aumentar el riesgo cardiovascular.^{24,25} Las bases bioquímicas de esa asociación se encuentran a nivel molecular: la afinidad de LDL y VLDL por los proteoglicanos de la íntima arterial se ve incrementada con el contenido de Apo C-III de la lipoproteína. De este modo se favorece la captura de las TRL en el espacio subendotelial, donde luego son modificadas por procesos enzimáticos y oxidativos, lo que a su vez desencadena el proceso inflamatorio proaterogénico. Estudios realizados utilizando análisis proteómico han demostrado que las LDLpd de individuos portadores de IR tienen un contenido mayor de Apo C-III y una mayor afinidad por proteoglicanos arteriales que las LDLpd de controles sanos.²⁶⁻²⁸

Kawakami y col.²⁹ demostraron que la Apo C-III contribuye por sí misma a provocar una respuesta inflamatoria aterogénica, ya que sola o unida a las TRL es capaz de estimular en el endotelio la expresión de proteínas de adhesión celular (VCAM, ICAM) necesarias para permitir la fijación de monocitos. También se ha observado que cuando HDL se enriquece en su contenido de Apo C-III, sus propiedades antiinflamatorias se reducen significativamente.³⁰

Los hallazgos discutidos anteriormente indican que la dislipidemia asociada con la IR, donde se observa un importante aumento en la concentración de Apo C-III, al actuar sobre las HDL para reducir sus propiedades antiinflamatorias y sobre las LDLpd para favorecer su acumulación en la íntima, contribuye notablemente a incrementar su capacidad aterogénica.

CIRUGÍA BARIÁTRICA: SU RELACIÓN CON LA HIPERTRIGLICERIDEMIA POSPRANDIAL

En la actualidad se dispone de varias técnicas quirúrgicas para la realización de la cirugía bariátrica. Estas fueron clasificadas originalmente sobre la base del mecanismo fisiológico mediante el cual se consideraba que ejercían sus efectos.³¹ Así, en un primer momento las distintas técnicas fueron categorizadas como restrictivas o malabsortivas. Dentro del primer grupo, luego de reducir el tamaño del estómago mediante un dispositivo, se consigue mayor saciedad con una menor ingesta alimentaria. En el segundo grupo se practica un *bypass* de ciertas porciones intestinales, lo que produce un fenómeno de malabsorción de nutrientes y la alteración en factores y hormonas del tracto gastrointestinal superior e inferior. Existe, además, una tercera categoría: las técnicas mixtas que involucran aspectos restrictivos como malabsortivos.

De todos modos, hoy se cuenta con suficiente evidencia para inferir que los mecanismos involucrados no son tan claros y unívocos, y por lo tanto esa clasificación no resultaría la más apropiada. Entre los procedimientos actualmente más utilizados, se destaca uno de tipo restrictivo, la manga gástrica ajustable, y el *bypass* gástrico en Y de Roux (RYGB), un procedimiento que se incluye dentro de la categoría de los mixtos. Los procedimientos restrictivos puros han caído en desuso.^{32,33}

El de la cirugía bariátrica es uno de los campos de la medicina en el que se ha desarrollado una intensa actividad en los últimos años,³⁴ no obstante, son relativamente pocos los estudios disponibles a la fecha que se hayan enfocado en investigar los efectos de estas intervenciones quirúrgicas sobre el metabolismo de las TRL y la hipertrigliceridemia posprandial.

En un trabajo pionero publicado por Dixon y O'Brien en 2002 se analizó el perfil lipídico de un grupo de pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía bariátrica y posterior seguimiento a lo largo de cuatro años.³⁵ El estudio confirmó que en este tipo de pacientes la dislipidemia estaba fuertemente asociada con la obesidad central, la IR y la alteración del metabolismo de la glucosa. Se observó que la

cirugía, además de producir una disminución de peso, también mejoraba los parámetros lipídicos (bajaba la concentración plasmática de TG en ayunas, mejoraba la relación colesterol/HDL y aumentaba la concentración de HDL). Los datos obtenidos mostraron resultados concordantes entre el metabolismo de la glucosa y el lipídico: valores altos de glucosa en ayunas fueron los mejores predictores de cambios en la concentración plasmática de TG en un año, sugiriendo así que la hipertrigliceridemia estaba fuertemente asociada con la IR y a la respuesta inadecuada a nivel de las células beta pancreáticas.

En un estudio retrospectivo en el que se analizaron las historias clínicas de 95 pacientes con obesidad mórbida sometidos a un procedimiento de RYGB, Nguyen y col. pusieron en evidencia que la pérdida de peso mejoraba notablemente el perfil lipídico. De hecho, el 82% de los pacientes que estaban bajo tratamiento farmacológico hipolipemiante pudo abandonarlo después de un año de haber sido intervenidos quirúrgicamente.³⁶

Uno de los primeros trabajos que se concentró estrictamente en analizar la relación entre la cirugía bariátrica y el metabolismo de las TRL fue llevado a cabo por Padilla y col.³⁷ Sobre una población de pacientes obesos no diabéticos que fueron sometidos a este tipo de procedimientos, se efectuó un estudio cinético con isótopos radiactivos para investigar el metabolismo de las lipoproteínas. El objetivo fue comparar los resultados obtenidos entre el mes previo a la cirugía y luego de seis meses de haber sido realizada. Los resultados que se obtuvieron pusieron en evidencia que la marcada pérdida de peso y la mejora en la sensibilidad a la insulina se asociaron de manera significativa con la reducción en la concentración plasmática de TRL Apo B100, que se explicó por la disminución de la tasa de producción y aumento en la depuración de las lipoproteínas. También se observó una reducción muy marcada en la concentración de TRL Apo B48, aunque se relacionó de manera más contundente con la menor producción de partículas lipoproteicas que con un incremento catabólico. Otro estudio³⁸ comparó la modificación del perfil lipídico en un grupo de pacientes con obesidad mórbida (IMC 51.4 kg/m²) a tres meses de haber sido sometidos a una cirugía bariátrica de tipo

restrictiva. Los resultados obtenidos no mostraron cambios estadísticamente significativos entre los distintos componentes del perfil lipídico, pero fueron particularmente significativos los hallazgos relacionados con la concentración de TG en ayunas y de los remanentes del TRL, tanto hepáticos como intestinales (disminuciones del 20% para ambos, aproximadamente). Cuando los autores analizaron los cambios en el área bajo la curva (ABC) y el incremento del área bajo la curva (iABC) para las TRL remanentes (Apo B100 y Apo B48), los valores que se obtuvieron fueron indicativos de descensos significativos (20.4% y 38.5%, respectivamente). Estos resultados sugieren que en un seguimiento posquirúrgico relativamente breve como es un lapso de tres meses se observa una reducción significativa de la concentración de TG en ayunas, y una mejora en la lipemia posprandial. Ambos hallazgos sugieren que luego del procedimiento quirúrgico se produce un cambio beneficioso en el metabolismo lipídico. El primer trabajo que publicamos de cinética posprandial de las TRL de origen intestinal y hepática en cirugía bariátrica mostramos una reducción de la producción de TRL Apo B48 y de TRL Apo B100 junto con un aumento del catabolismo de TRL Apo B100 con la técnica de manga gástrica; paradójicamente, no encontramos el mismo efecto con el *bypass* gástrico, el cual no modificó ni la producción ni el catabolismo de las TRL de origen intestinal ni hepática a seis meses de la cirugía.³⁹

Un aspecto que es particularmente interesante señalar es que ni los cambios en el perfil lipídico en ayunas, ni tampoco los valores de remanentes de TRL encontrados en el estado posprandial luego del procedimiento quirúrgico se correlacionan de manera directa con la cantidad de peso corporal perdido. No se ha podido demostrar una relación clara entre el IMC y la concentración plasmática de TG, lo que seguramente se relaciona con la escasa capacidad para discriminar la composición porcentual de grasa que tiene ese índice.^{34,40,41} Está bien documentado que la mejora en el riesgo de ECV para pacientes sometidos a procedimientos de cirugía bariátrica es más importante que la pérdida de peso lograda en sí misma. Se han conseguido correcciones significativas, por ejemplo, en los valores de presión arterial, concentración de insulina en ayunas o en el valor del HOMA-IR

aun con reducciones de peso corporal más bien limitadas (5%-10%).^{33,38} En estados de IR se ha observado una menor pérdida de peso posquirúrgica, pero acompañada de una mayor mejoría de la dislipidemia.^{34,42} Geltner y sus colegas demostraron que la DBT o la IR pueden llevar a una respuesta lipídica posprandial alterada, contribuyendo de esa manera al elevado riesgo cardiovascular que presentan esos pacientes.⁴³ La cirugía bariátrica induce una marcada disminución de los niveles de insulina plasmática, antes de que se produzcan cambios significativos en la concentración de glucosa. Así, la cirugía bariátrica sería responsable de una mejora significativa del índice HOMA-IR, lo cual explica la rápida mejora en la sensibilidad a la insulina que se observa en el período posquirúrgico.

Si el razonamiento que sostiene que el aumento de la concentración plasmática de TRL –y sus remanentes– en esta población es el resultado (aunque sea en parte) de la disminución de la sensibilidad a la insulina es válido, entonces no es sorprendente que la disminución del peso corporal y la mejora en la secreción de insulina que sigue a la cirugía bariátrica se asocie con la disminución en la tasa de producción de TRL de origen hepático e intestinal. También es posible que la mejora en el perfil lipídico se relacione con una mayor eficiencia en el metabolismo de las lipoproteínas, vinculadas a un aumento en la actividad de la LPL y CETP. Futuras investigaciones experimentales deberían profundizar este aspecto.

Finalmente, también debe señalarse que una mejora en la acción de la insulina a nivel hepático producirá una disminución de la Apo C-III que acompaña la secreción de VLDL. Esto se debe al hecho de que el gen que codifica la Apo C-III se encuentra bajo el control de un elemento regulador que responde a la insulina en el hígado.²⁴ Hemos publicado un artículo reciente sobre el efecto que tiene la cirugía bariátrica sobre el metabolismo de Apo C-III, mostrando una redistribución de Apo C-III desde la fracción de TRL a la fracción de HDL, tanto con manga gástrica como con *bypass* gástrico; en el análisis multivariado, la Apo C-III fue el predictor de la disminución de TG y del aumento de HDL a los seis meses de la cirugía; a su vez, el aumento de adiponectina se asoció positivamente con mayor

aumento de HDL, lo que constituye un factor modulador del metabolismo de HDL en la cirugía bariátrica.⁴⁴

Cambio en la insulinoresistencia como consecuencia de la cirugía bariátrica. Posibles mecanismos involucrados

La cirugía bariátrica corrige los valores anormales de TG posprandiales, porque mejora el metabolismo de las TRL. Los mecanismos involucrados deberían ser los mismos que participan en la normalización de los parámetros glucémicos que llevan a la importante tasa de remisión de la DBT. Rubino⁴⁵ postula tres mecanismos principales: restricción calórica, pérdida de peso y cambios hormonales inducidos directamente por los procedimientos quirúrgicos que dependen de sus propias características.

Restricción calórica

Los procedimientos habitualmente más utilizados en cirugía bariátrica, la manga gástrica y RYBG, incluyen en su técnica un importante componente restrictivo, lo cual contribuye a una disminución en la ingesta calórica. Para poder discriminar cuál es el aporte de la restricción calórica de los otros factores involucrados en la cirugía bariátrica se han realizado varios estudios. En uno de ellos se comparó la respuesta metabólica de un grupo de individuos obesos sometidos a RYBG *versus* un grupo control relacionado por el IMC, a los que se les suministró una dieta isocalórica equivalente a la posquirúrgica. A los cuatro días se observó que los dos grupos tenían los mismos niveles de glucosa en sangre, pero mientras en el grupo de RYBG presentaba un importante aumento de *glucagon like peptide-1* (GLP-1), el otro no. Los resultados sugieren que si bien la disminución en la ingesta calórica contribuye al control glucémico, hay un claro factor intestinal presente. Todavía no se cuenta con resultados con la suficiente solidez experimental para arribar a una conclusión categórica al respecto.

Pérdida de peso

La obesidad es un factor de riesgo perfectamente documentado para la aparición de IR. Por lo tanto, un simple razonamiento indicaría que una disminución en el peso debería ser beneficiosa para

lograr una mejora en las comorbilidades asociadas con ella. La cirugía bariátrica produce pérdidas de peso mucho más significativas que las obtenidas por medios no quirúrgicos, tanto en la aplicación de técnicas restrictivas como mixtas. Se han informado resultados de reducciones de IMC de 10 a 15 kg/m² y disminución de peso de 30 a 50 kg.⁴⁶ La pérdida de peso es el mecanismo predominante que explica muchos de los beneficios obtenidos por la cirugía bariátrica, especialmente la remisión de la DBT. Pacientes sometidos a manga gástrica mostraron tasas de mejoría de la DBT a los dos años mucho mayores que las que obtenidas en el primero, lo que se correlacionaba con la mayor pérdida de peso.^{32,46} Por otro lado, numerosos estudios muestran que pacientes que fueron sometidos a RYGB presentan niveles normales de insulina a los pocos días del procedimiento, cuando los cambios de peso aún no han tenido lugar.³² Estos hallazgos parecerían indicar que se pueden lograr resultados atribuibles a la baja de peso, pero existe un componente intestinal que indudablemente está presente.

Cambios hormonales (eje enteroinsular)

La homeostasis de la glucosa, así como el equilibrio energético del organismo, está fuertemente regulada por el intestino, el cual puede considerarse con justicia como uno de los principales órganos endocrinos del cuerpo. Las incretinas son hormonas que presentan efecto insulínico. Estas hormonas son producidas en el tracto gastrointestinal y liberadas a la circulación sanguínea cuando ingresan nutrientes. Una vez liberadas, las incretinas actúan sobre las células pancreáticas estimulando el aumento de la secreción de insulina en respuesta a la glucosa. La secreción de insulina estimulada por la glucosa enteral es mayor que si la misma dosis de glucosa se administra por vía intravenosa. Ese efecto se denomina efecto incretina y fue descrito originalmente por Creuzfeldt y Ebert.⁴⁷

Las importantes diferencias que existen, desde el punto de vista anatómico, entre las técnicas quirúrgicas de tipo restrictivo (donde el tracto gastrointestinal permanece intacto) y aquellas en las que mediante el *bypass* se excluyen porciones intestinales explican las diferencias observadas en relación con la liberación de factores endocrinos y

los diferentes resultados obtenidos en ese sentido entre las distintas técnicas empleadas. En la manga gástrica los cambios en la secreción de incretinas se deben exclusivamente a la pérdida de peso, y son menos pronunciados que los cambios observados en RYGB o en técnicas malabsortivas.⁴⁸⁻⁵³

GLP-1

La hormona GLP-1 es secretada por las células L intestinales, principalmente ubicadas en el íleon y en el colon, como respuesta al ingreso de nutrientes. Actúa como potente señal de saciedad y es un secretagogo de la insulina. La respuesta posprandial de la GLP-1 después de la cirugía bariátrica ha sido coincidente en todos los estudios que se han hecho, en los que se ha observado un incremento de su concentración en pruebas de tolerancia oral a la glucosa, tanto en pacientes obesos como diabéticos. Mientras que en los individuos operados con la técnica de RYGB se observan aumentos posprandiales de tres veces los valores basales, en aquellos pacientes sometidos a cirugía de manga gástrica permanecen en los mismos valores.⁵⁰

GIP

La secretina GIP (*gastric inhibitory peptide*) también actúa aumentando la secreción de insulina, aunque es menos potente que la GLP-1. La GIP es secretada en respuesta a la ingesta de carbohidratos y lípidos por las células K, localizadas predominantemente en el duodeno. Los estudios disponibles en relación con la variación en la concentración de esta hormona son muy escasos, y sus resultados discrepantes.

PYY

El péptido PYY (*peptide YY*) es una hormona cuya función fisiológica se relaciona con producir sensación de saciedad. Se dispone de evidencia experimental que indica que el PYY puede disminuir la sensación de apetito en los seres humanos, y en roedores está relacionado con la regulación del peso corporal. Esta incretina es cosecretada con la GLP-1 por las células L del íleon en respuesta a la llegada de alimentos. Se ha reportado que su concentración se encuentra elevada unas 10 veces luego de una cirugía de RYGB, en comparación con un grupo

control, en tanto que no se modifica en aquellos pacientes sometidos a procedimientos de manga gástrica.

Ghrelin

La ghrelin es un péptido de 28 aminoácidos producido principalmente en la mucosa gástrica y su función es orexigénica. Los niveles circulantes de ghrelin se relacionan con la ingesta de alimentos. Aumentan antes de comer y disminuyen luego de hacerlo. La ghrelin inhibe la secreción de insulina, aunque no está claro aún si lo hace mediante mecanismos autocrinos o paracrinos. La pérdida de peso por medio de dieta o cirugías de tipo restrictivas se asocia con incrementos en la circulación plasmática de esta hormona, lo que induce a una mayor ingesta alimentaria. Por el contrario, luego de cirugías bariátricas y a pesar de la considerable cantidad de peso que se pierde, los valores de la concentración plasmática de esta hormona no se ven modificados, lo que tiene su consecuencia en la homeostasis de la glucosa.

Las cirugías bariátricas, especialmente las malabsortivas y las mixtas, presentan una mejoría en el control glucémico mucho antes de que se consiga la pérdida de peso importante. Se han planteado dos teorías para tratar de explicar estos hallazgos.^{47,52}

Teoría del intestino distal. Las modificaciones inducidas por el *bypass*, al acortar el tránsito intestinal, producen una llegada rápida de los alimentos al intestino distal, lo que genera como respuesta una estimulación de las células L y una inmediata liberación de GLP-1 y PYY, mejorando la homeostasis glucémica al enriquecer la secreción de insulina dependiente de glucosa.

Teoría del intestino proximal. Esta segunda hipótesis propone que la exclusión del intestino proximal después del *bypass* evita que la llegada de alimentos a esa porción del tracto gastrointestinal actúe estimulando la liberación de un “péptido diabético”. En un trabajo experimental realizado por Rubino y col. con ratas GK (ratas diabéticas pero no obesas) se demostró con éxito esta hipótesis al inducir una remisión de DBT y luego revertir esos cambios al volver a permitir el paso normal de los alimentos por ese segmento intestinal. Evidencia

reciente sostendría que el glucagón intestinal y el GIP desempeñarían, en condiciones fisiológicas, el rol de “péptido diabético”.

CONCLUSIONES

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo de DBT, así como otras alteraciones relacionadas con estados de IR. Un componente importante de dicho riesgo puede atribuirse a la dislipidemia diabética, una agrupación de anomalías de los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas que están interrelacionadas metabólicamente. Aunque la administración de estatinas disminuye los valores de LDL, el riesgo residual de padecer algún evento cardiovascular sigue siendo muy elevado en esa población.

La hipertrigliceridemia en ayunas es un importante marcador de riesgo porque se asocia con una elevada concentración de partículas de TRL, tanto de origen hepático como intestinal, en condiciones posprandiales. Esta anormal acumulación de lipoproteínas presenta un marcado carácter aterogénico, ya sea por la presencia de una elevada cantidad de remanentes de las VLDL o de quilomicrones, así como por el incremento en la concentración de Apo C-III circulante y el carácter de factor de riesgo cardiovascular independiente que se le atribuye.

En este trabajo hemos discutido algunos resultados que indican que la cirugía bariátrica ha demostrado ser capaz de conseguir importantes mejoras del metabolismo de las TRL, disminuyendo su producción o mejorando su catabolismo, y que este mejoramiento resulta mucho más pronunciado cuanto mayor es el cuadro de dislipidemia del paciente. Los individuos sometidos a este tipo de procedimiento mejoraron significativamente su metabolismo lipídico posprandial, así como la sensibilidad a la insulina.

Los mecanismos propuestos para explicar estos hallazgos son la pérdida de peso, la restricción calórica y la acción de las incretinas, aunque todavía es mucho lo que se desconoce sobre estos aspectos.

La mejora observada en la dislipidemia (tanto en ayunas como posprandial) luego de la

cirugía bariátrica puede contribuir a reducir la morbilidad asociada con el riesgo cardiovascular residual, en la cual el objetivo a perseguir no debe ser solo el IMC sino también la IR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ogden CL. Disparities in obesity prevalence in the United States: black women at risk. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2009; 89(4):1001-1002.
2. Kelly T, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal of Obesity* 2008; 32(9):1431-1437.
3. Sjöström L, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(26):2683-2693.
4. Buchwald H, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2009; 122(3):248-256.
5. About obesity. London (UK): International Association for the Study of Obesity; 2002. Available: www.iaso.org/policy/aboutobesity/ (accessed 2014 Oct. 3).
6. Yanovski SZ. Overweight, obesity, and health risk: National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160(7):898-904.
7. Fontaine KR, et al. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289(2):187-193.
8. Dandona P, et al. Metabolic syndrome a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111(11):1448-1454.
9. Knopp RH, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29(7):1478-1485.
10. Twickler TB, et al. Elevated remnant-like particle cholesterol concentration a characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype. *Circulation* 2004; 109(16):1918-1925.
11. Nordestgaard BG, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298(3): 299-308.
12. Obesity and overweight. Fact Sheet No 311. Geneva (Switzerland): World Health Organization; March 2011. Available: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/print.html (accessed 2012 Oct. 3).
13. Fox CS, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116(1):39-48.
14. Dunn FL. Hyperlipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1990; 6(1):47-61.
15. Couillard C, et al. Evidence for impaired lipolysis in abdominally obese men: postprandial study of apolipoprotein B-48-and B-100-containing lipoproteins. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002; 76(2):311-318.
16. Duez H, et al. Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2006; 26(6):1357-1363.
17. Shojaei-Moradie F, et al. Prandial hypertriglyceridemia in metabolic syndrome is due to an overproduction of both chylomicron and VLDL triacylglycerol. *Diabetes* 2013; 62(12):4063-4069.
18. Rashid S, et al. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clinical Biochemistry* 2003; 36(6):421-429.
19. Mero N, et al. Postprandial metabolism of apolipoprotein B-48-and B-100-containing particles in type 2 diabetes mellitus: relations to angiographically verified severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 150(1):167-177.

20. Greene DJ, Skeggs JW, Morton RE. Elevated triglyceride content diminishes the capacity of high density lipoprotein to deliver cholesteryl esters via the scavenger receptor class B type I (SR-BI). *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276(7):4804-4811.
21. Skeggs JW, Morton RE. LDL and HDL enriched in triglyceride promote abnormal cholesterol transport. *Journal of Lipid Research* 2002; 43(8):1264-1274.
22. The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012; 307(23):2499-2506.
23. Miller M, et al. Triglycerides and cardiovascular disease a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(20):2292-2333.
24. Berroeta GC, Davidsson P. Contribución de la apolipoproteína CIII a la aterogenicidad de las dislipidemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 2012; 24(5):252-260.
25. Mendivil CO, Rimm EB, Furtado J, Chiuve SE, Sacks FM. Low density lipoproteins containing apolipoprotein C-III and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2011; 124:2065-72.
26. Ooi E, et al. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clinical Science* 2008; (114):611-624.
26. Ooi EM, Barrett PH, Chan DC, Watts GF. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114:611-624.
27. Caron S, Staels B. Apolipoprotein CIII a link between hypertriglyceridemia and vascular dysfunction? *Circulation Research* 2008; 103(12):1348-1350.
28. Davidsson P, Hulthe J, Fagerberg B, Olsson B, Hallberg C, Dahllof B, et al. A proteomic study of the apolipoproteins in LDL subclasses in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Lipid Res* 2005; 46:1999-2006.
29. Kawakami A, Aikawa M, Alcaide P, Luscinskas FW, Libby P, Sacks FM. Apolipoprotein CIII induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells. *Circulation* 2006; 114:681-7.
30. Kawakami A, Yoshida M. Apolipoprotein CIII links dyslipidemia with atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb (Japan)* 2009; 16:6-11.
31. Steinbrook R. Surgery for severe obesity. *New England Journal of Medicine* 2004; 350(11):1075-1078.
32. Noria SE, Grantcharov T. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Canadian Journal of Surgery* 2013; 56(1):47.
33. Poirier P, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(15):1683-1701.
34. Guo X, et al. The effects of bariatric procedures versus medical therapy for obese patients with type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Bio Med Research International* 2013 (2013).
35. Dixon JB, O'Brien PE. Lipid profile in the severely obese: changes with weight loss after lap-band surgery. *Obesity Research* 2002; 10(9):903-910.
36. Nguyen NT, et al. Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Journal of the American College of Surgeons* 2006; 203(1):24-29.
37. Padilla N, et al. Effects of bariatric surgery on hepatic and intestinal lipoprotein particle metabolism in obese, non diabetic humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2014; 34(10):2330-2337.
38. Waldmann E, et al. Effect of sleeve gastrectomy on postprandial lipoprotein metabolism in morbidly obese patients. *Lipids Health Dis* 2013; 12:82.
39. Padilla N, Maraninchi M, Béliard S, Berthet B, Nogueira JP, Wolff E, Nicolay A, Bégu A, Dubois N, Grangeot R, et al. Effects of bariatric surgery on hepatic and intestinal lipoprotein particle metabolism in obese, nondiabetic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:2330-2337.

40. Lebovitz HE. Metabolic surgery for type 2 diabetes with BMI < 35 kg/m². *Obesity Surgery* 2013; 23(6):800-808.
41. Sjöström L, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012; 307(1):56-65.
42. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—A prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *Journal of Internal Medicine* 2013; 273(3):219-234.
43. Geltner C, et al. Insulin improves fasting and postprandial lipemia in type 2 diabetes. *European Journal of Internal Medicine* 2002; 13(4):256-263.
44. Maraninchi M, Padilla N, Béliard S, Berthet B, Nogueira JP, Dupont-Roussel J, Mancini J, Bégu-Le Corroller A, Dubois N, Grangeot R, et al. Impact of bariatric surgery on apolipoprotein C-III levels and lipoprotein distribution in obese human subjects. *J Clin Lipidol* 2017; 11:495-506. e3.
45. Rubino F. Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2006; 9(4):497-507.
46. Buchwald H, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292(14):1724-1737.
47. Ponce J, et al. Effect of Lap-Band®-induced weight loss on type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Obesity Surgery* 2004; 14(10):1335-1342.
48. Ebert R, Creutzfeldt W. Gastrointestinal peptides and insulin secretion. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1987; 3(1):1-26.
49. Bose M, et al. Do incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obesity Surgery* 2009; 19(2):217-229.
50. Basso N, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surgical Endoscopy* 2011; 25(11):3540-3550.
51. Karamanakos SN, et al. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Annals of Surgery* 2008; 247(3):401-407.
52. Scott WR, Batterham RL. Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: understanding weight loss and improvements in type 2 diabetes after bariatric surgery. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2011; 301(1):R15-R27.
53. Kashyap SR, et al. Bariatric surgery for type 2 diabetes: weighing the impact for obese patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010; 77(7):468-476.
54. Hady R, et al. Original paper. Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on body mass index, ghrelin, insulin and lipid levels in 100 obese patients. 2012.
55. Vetter ML, et al. Comparison of bariatric surgical procedures for diabetes remission: efficacy and mechanisms. *Diabetes Spectrum* 2012; 25(4):200-210.

Efectos lipídicos del GLP-1 en estados de insulinoresistencia

Dr. Facundo Tornelli,¹ Dr. Juan Patricio Nogueira²

¹ Médico Nutricionista, Diabetólogo, Diplomado Universitario en Lípidos - Médico Internista, Hospital Parmenio T. Piñero, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

² Médico, PhD. Investigador Adjunto del CONICET, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina. Director de la Diplomatura Universitaria de Lipidología Clínica, Fundación Barceló, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

La hormona incretina, conocida como péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) libera insulina y suprime al glucagón en respuesta a la ingesta de nutrientes, también retrasa el vaciamiento gástrico y aumenta la saciedad. En dosis suprafisiológicas se usa el GLP-1 en la diabetes tipo 2 para normalizar la glucemia. Recientes estudios han mostrado que los análogos de GLP-1 pueden reducir los parámetros lipídicos tanto en ayunas como posprandiales, en sujetos sanos como en individuos con diabetes tipo 2.

Las señales del GLP-1 reducen la producción de quilomicrones, principalmente la Apo B-48 proveniente del intestino. Aparte de estos efectos directos del GLP-1 sobre el metabolismo lipídico, también puede reducir los eventos arteroscleróticos por inhibición de los mediadores inflamatorios. Estos efectos han mostrado reducir los eventos cardiovasculares en los grandes ensayos clínicos.

PALABRAS CLAVES: GLP-1, quilomicro, inflamación, eventos cardiovasculares

INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo XX se descubrieron hormonas intestinales que estimulaban la secreción de insulina en las células beta del páncreas, y se les dio el nombre de incretinas. Dentro de esta familia de hormonas encontramos al péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), que ha mostrado efectos dependientes de la secreción pancreática y efectos extrapancreáticos, como disminución del apetito, pérdida de peso, mejoría en la insulinoresistencia y disminución de los niveles de triglicéridos (TG). El conocimiento, el desarrollo y la terapéutica de los análogos del GLP-1 en la diabetes tipo 2, su participación en estados de insulinoresistencia y su vínculo con el enterocito y el impacto de riesgo a nivel cardiovascular, los han convertido en importantes moléculas de estudio. Esta revisión destaca conceptos establecidos y emergentes, preguntas sin respuesta y desafíos futuros para el desarrollo y la optimización de esta nueva terapia con análogos de GLP-1.

FISIOLOGÍA DEL GLP-1

El GLP-1, al igual que el GLP-2, son productos biológicamente activos que surgen del procesamiento postraducciona del proglucagón, liberados en forma equimolar a partir de las células L enteroendocrinas

Recibido en abril de 2018 – Aceptado en mayo de 2018
Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia

Dr. Facundo Tornelli. E-mail: facunditotornelli@gmail.com

del intestino distal, predominantemente en íleon y colon, en respuesta a la ingesta de alimentos (fundamentalmente carbohidratos y grasas); dicha liberación de carácter bifásico tiene lugar en forma primaria mediante una fase temprana (15 a 30 minutos) y una fase tardía (1 a 2 horas), con una vida media de menos de 2 minutos, dada por una rápida degradación debida a la acción de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), enzima ubicada tanto a nivel endotelial en células epiteliales como en el plasma.^{1,2}

Una de las principales funciones del GLP-1 es regular las excursiones glucémicas relacionadas con la ingesta por medio del aumento insulínico y la inhibición de la secreción de glucagón;³ en cambio, la acción de GLP-2 no estaría vinculada al metabolismo glucémico, pero sí tiene un gran compromiso en el trofismo y la motilidad intestinal.⁴ El GLP-1, además, inhibe el vaciamiento gástrico y la ingesta de alimentos, dichas acciones maximizan la absorción de nutrientes al tiempo que limitan el aumento de peso, incrementando la saciedad a nivel central.⁵

El descubrimiento, la caracterización y el desarrollo clínico del GLP-1 abarca más de 30 años; el tamizaje del perfil de riesgo *versus* beneficio de las terapias basadas en GLP-1 para el tratamiento de la diabetes y la obesidad ha estimulado características propias y de desarrollo de agonistas biodisponibles, en su totalidad dirigidos al receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1R) como diana terapéutica, dada su amplia distribución tanto a nivel pancreático como extrapancreático.

Se resaltan las acciones de GLP-1 que controlan la función de los islotes, el apetito, la inflamación y la fisiopatología cardiovascular.⁶

FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS

Debido a que una de las características de los lípidos plasmáticos es su insolubilidad en el agua, estos se transportan en el plasma unidos a proteínas de carácter anfipático, como las apolipoproteínas, creando así la llamada lipoproteína. Se describen cuatro grupos principales:

Los quilomicrones (QM) (100-1200 nm), son partículas sintetizadas a nivel intestinal, ricas

en triglicéridos (más del 90% de su contenido), su principal apolipoproteína es la Apo B48, además de la (Apo A-I, Apo A-II, Apo C-II, Apo E) que transportan lípidos absorbidos (TAG) a los tejidos, preponderantemente musculoesquelético y adiposo.⁷

Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), en cambio, son producidas a nivel hepático, con un diámetro menor (45-100 nm), pero al igual que los QM, poseen un rico contenido en TG (aproximadamente 90%), además cuentan con Apo B100, apoproteína constitutiva del VLDL, junto con Apo C-I, Apo C-II y Apo C-III.⁷

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con un diámetro de (20-25 nm) son en cambio ricas en colesterol, y su principal apolipoproteína es la Apo B100, si bien son consideradas de tipo aterogénico en su fracción pequeña y densa.

Las lipoproteínas de alta densidad HDL (25-10 nm) tienen como principal componente los fosfolípidos y su principal apoproteína es la Apo A-I, al igual que Apo A-II, Apo C-I y Apo C-II, Apo C-III y Apo E.

La evidencia indica que la acumulación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos antes mencionadas (LRT), QM remanentes y VLDL son aterogénicas, por lo cual se las considera en la actualidad un factor de riesgo cardiovascular independiente.

Existe una relación inversa entre el tamaño de la lipoproteína y su capacidad para atravesar el endotelio a través de la capa íntima. Aunque los QM y las VLDL grandes no tienen la capacidad de atravesar el endotelio, sí lo pueden hacer sus remanentes productores de la placa aterosclerótica. La disfunción del endotelio que permite el paso de estas moléculas, es de origen multifactorial sumado a factores de tipo quimiotáctico así como de adhesión.⁸

Es por ello de vital importancia el control de los niveles lipídicos séricos, ya que podemos inferir la movilización de este tipo de lipoproteínas de accionar aterogénico.

GLP-1 CARDIOVASCULAR

Más allá del conocido efecto glucotóxico a nivel cardiovascular, la amplia distribución del GLP-1R

en los tejidos extrapancreáticos abrió un canal de investigación considerable sobre sus acciones no glucémicas. Tomando al sistema cardiovascular como diana terapéutica, en los últimos años se desarrolló una marcada línea de investigación en cuanto a cardioprotección, ya que los GLP-1R se expresan en gran medida en los cardiomiocitos auriculares (no así en los ventriculares), las arterias coronarias y las células endoteliales vasculares y las plaquetas, con producción de óxido nítrico.⁹ Por otra parte, el GLP-1R se encuentra presente en núcleos del tracto solitario y el área postrema, que son regiones del sistema nervioso central que regulan la función cardiovascular.

Los datos provenientes principalmente de estudios con animales indican que tanto los agonistas del GLP-1 como el GLP-1R tienen efectos cardioprotectores (mediados directamente por GLP-1R e indirectamente por sus metabolitos en el miocardio).

En seres humanos, Nikolaidis y col. fueron pioneros en demostrar los primeros resultados de una mejora de la fracción de eyección (FEY) del ventrículo izquierdo (VI) luego de la infusión de GLP-1; esto se puso de manifiesto en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM).¹⁰

Si bien no es claro el mecanismo por el cual mejoraría el flujo con el posterior beneficio, Subaran y col. lograron resultados similares mediante infusiones de GLP-1 en modelos humanos reclutando microvasculatura del músculo cardíaco, con el consiguiente aumento de flujo sanguíneo.¹¹

El GLP-1 atenuaría así el llamado “atontamiento miocárdico”, actuando favorablemente en el tamaño de la lesión y en la cinésia parietal regional al infarto, por lo que se podría concluir que esta molécula puede ser beneficiosa en estos casos. Además, el GLP-1 mejora tanto la lesión aterosclerótica como la función endotelial a partir de una acumulación monocitaria y de macrófagos en la pared arterial.¹²

Efecto del GLP-1 sobre la presión arterial

Los efectos sobre la presión arterial no son tan claros: algunos estudios no informaron cambios significativos mientras que otros indicaron una

pequeña disminución de los niveles de presión arterial.¹³

En el estudio LEADER, en la rama liraglutide, en la semana 36, los pacientes experimentaron un descenso de 1.2 mm Hg en la presión arterial sistólica, y en la misma semana una merma de 1.6 mm Hg de la presión arterial diastólica.¹³

GLP-1 y riesgo cardiovascular

En los pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2), los análogos de GLP-1 demostraron disminución del criterio de valoración primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal [MACE]). En el estudio LEADER (liraglutide *versus* grupo placebo) la reducción de los eventos fue del 13%¹⁴ y en el estudio SUSTAIN-6 (semaglutide *versus* placebo) la reducción de riesgo cardiovascular fue de 26%, con gran significación estadística¹⁵

En un análisis posterior del estudio LEADER (subtipos IAM) publicado recientemente se mostró que liraglutide también redujo el riesgo de primer IAM (292 eventos con liraglutide frente a 339 con placebo).

En el grupo liraglutide se obtuvo mayor beneficio en los pacientes mayores de 50 años y con una tasa de filtrado glomerular (TFG) menor de 60 ml.

Con respecto a MACE expandido (insuficiencia cardíaca [IC], hospitalización por angina inestable), el liraglutide lo redujo 22% en comparación con placebo y la hospitalización por angina inestable fue 13% menos frecuente (no fue significativo *versus* placebo).

En el SUSTAIN-6, la disminución del riesgo de ACV no fatal con semaglutide fue significativo (39%), a diferencia de los resultados con liraglutide, que logró un descenso del 14% (no significativo).

Actualmente se encuentran en investigación los mecanismos que proporcionan beneficio en la ECV, haciendo mayor hincapié en el potencial efecto antiapoptótico del GLP-1 en los cardiomiocitos, mediante la activación de genes cardioprotectores, los factores endoteliales implicados en la prevención de la fragmentación mitocondrial, la depresión

Tabla 1. Grandes ensayos clínicos con análogos de GLP-1.

| Autor | Población | Nombre y tipo de estudio, seguimiento | Intervención y comparación | Criterios de valoración | Resultados principales |
|------------------------------|--|---|----------------------------|--|--|
| Marso S ¹⁴ | N = 9340 con DBT2 | LEADER (a adoble ciego vs. placebo a 56 semanas) | Liraglutide | MACE (IAM no fatal y ACV no fatal, hospitalización por insuficiencia cardíaca) | No inferioridad vs. placebo. Superioridad frente a placebo. Reducción 13% riesgo ECV |
| Marso S ¹⁵ | N = 3297 con DBT2 | SUSTAIN-6 (estudio aleatorizado, a doble ciego, seguimiento) | Semaglutide | MACE | Reducción significativa del 26% en el riesgo de la variable compuesta primaria |
| Holman R ¹⁶ | N = 14752 | EXSCEL (estudio pragmático aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo) | Exenatide QW | MACE | Exenatide fue no inferior a placebo. No significativo |
| Pfeffer M ¹⁷ | N = 6068 (evento CV previo) | ELIXA (aleatorizado, a doble ciego) | Lixisenatide | MACE | No inferioridad-sin diferencia en ICC |
| Kapitza C ¹⁸ | N = 75 con DBT2 | A doble ciego vs. placebo a 12 semanas | Semaglutide | Función celular β | Mejora significativa función celular β y control glucémico |
| Chen W ¹⁹ | N = 26 con DBT2 y disfunción VI | Estudio aleatorizado con caso control | Exenatide | Perfusión miocárdica | Sin efecto sobre la funcionalidad cardíaca |
| Ahrén B ²⁰ | N = 1231 con DBT2 | SUSTAIN-2 (aleatorizado, a doble ciego, seguimiento) | Semaglutide | Cambio en HbA _{1c} | Superioridad frente a sitagliptina |
| Pozzilli P ²¹ | N = 300 con DBT2 | AWARD-9 (aleatorizado, a doble ciego, seguimiento) | Dulaglutide + glargina | Cambio en HbA _{1c} | Superioridad frente a placebo |
| Smits M ²² | N = 55 con DBT2 | (aleatorizado, a doble ciego vs. placebo) | Liraglutide | Cambio en la función exocrina pancreática | Sin significación estadística |
| Preiss D ²³ | N = 173 sin DBT2 | CAMERA (aleatorizado, a doble ciego, seguimiento). | Metformina | Influencia de metformina en secreción insulínica | Metformina aumenta el GLP-1 circulante independientemente de modificación del peso corporal |
| Nauck M ²⁴ | N = 16 con DBT2 | Ensayo aleatorizado controlado a 12 semanas. | Liraglutide | Excursión glucémica –medición incretínica y reserva | Sitagliptina, en pacientes que ya habían sido tratados con un agonista del receptor de GLP-1 (liraglutide), aumentó las concentraciones intactas de GLP-1 y GIP, pero no significativos sobre glucemia |
| Frías JP ²⁵ | N = 695 con DBT2 | DURATION-8 (estudio aleatorizado a 28 semanas, multicéntrico, a doble ciego) | Exenatide | Eficacia y seguridad aGLP-1/iSGLT2 en DBT2 | La adición de iSGLT-2 de exenatide y dapagliflozina mejoró variables glucémicas y factores de riesgo CV |
| Tonneijck L ²⁶ | N = 52 con sobrepeso y DBT2 | Estudio de 28 paralelo (aleatorizado a 12 semanas, seguimiento) | Liraglutide | Eficacia en esteatosis hepática | Liraglutide/ sitagliptina no redujeron esteatosis ni fibrosis hepática |
| Kumarathurai P ²⁷ | N = 41 con DBT2 y enfermedad coronaria estable | Estudio cruzado, controlado con placebo | Liraglutide | Cambios en la fracción de eyección en VI | Liraglutide no mejoró función sistólica del VI |
| Smits M ²⁸ | N = 57 con DBT2 | Aleatorizado a 12 semanas, controlado con placebo, ensayo a doble ciego | Liraglutide | Evaluar los efectos de aGLP-1 en la función microvascular de DBT2 | GLP-1 no tuvo efecto sobre perfusión capilar |

Continúa en página 25

| Autor | Población | Nombre y tipo de estudio, seguimiento | Intervención y comparación | Criterios de valoración | Resultados principales |
|----------------------------|--------------------------------------|--|----------------------------|--|--|
| Van Raalte D ²⁹ | N = 69 con DBT2 | Estudio comparativo aGLP-1 vs. glargina a 3 años | Exenatide | Evaluar tratamiento con aGLP-1 mejora la función de las células β , y su mantenimiento a 3 años | Exenatide mejoró secreción insulínica y sensibilidad glucémica en células β vs. glargina, manteniéndose por 3 años |
| Savvidou S ³⁰ | N = 49 con NAFLD | Estudio aleatorizado a doble ciego, de 24 semanas de seguimiento | Exenatide | Eficacia de aGLP-1 en NAFLD | El aporte /glargina vs. glargina fue eficaz para pérdida de peso, no inferior en reducción de HbA _{1c} y en aumento de la adiponectina circulante |
| Odawara M ³¹ | N = 492 de etnia asiática y con DBT2 | Estudio aleatorizado de fase III, de 52 semanas (criterio de valoración primario a 26 semanas) | Dulaglutide - Liraglutide | Examinar eficacia y seguridad de aGLP-1 semanal vs. aGLP-1 diario. | Dulaglutide semanal fue más efectivo y seguro vs. liraglutide diario |
| Tanaka K ³² | N = 30 de etnia asiática y con DBT2 | Estudio aleatorizado (subgrupo estudio Keio) aGLP-1 vs. metformina a 24 semanas | Liraglutide | Explorar efectos de liraglutide en la función de células β . | Liraglutide mejoró la capacidad de respuesta de las células β sin cambios en el peso corporal ni en la distribución de la grasa |
| Dungan K ³³ | N = 599 con DBT2 | Estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto de 26 semanas | Dulaglutide Liraglutide | Comparar seguridad y eficacia de dulaglutide semanal con liraglutide diario una vez | Dulaglutide no es inferior a liraglutide en perfil similar de seguridad y tolerabilidad |
| Rizzo M ³⁴ | N = 64 con DBT2 y sin ECV | Estudio prospectivo a 32 semanas | Liraglutide | Efecto sobre el grosor (IMT) como marcador subclínico aterosclerosis | Liraglutide disminuyó IMT carotídeo independientemente de su efecto glucémico como lipídico |
| Niswender K ³⁵ | N = 340 con DBT2 | 26 semanas de siete ensayos aleatorizados de fase III en programa de desarrollo de liraglutide | Liraglutide | Relación entre modificación del peso corporal y factores de DBT (IMC, HbA _{1c} , EA) con tratados con liraglutide vs. terapias comparativas | La rama liraglutide en relación con comparador activo, experimentó mayor pérdida de peso |

del estrés oxidativo inducido secundario al efecto deletéreo glucémico y la estimulación de la producción de óxido nítrico, entre algunas de las posibilidades más relevantes.

METABOLISMO LIPÍDICO Y GLP-1

Estudios recientes han sugerido que GLP-1 y posiblemente GLP-2 podrían estar involucrados en la organización y biogénesis de QM, lo que apuntaría a un papel regulador en el metabolismo lipídico posprandial.

Esto tiene repercusiones en estados de insulinoresistencia (IR), como la DBT2, la obesidad y el síndrome metabólico.

Tanto el GLP-1 como el GLP-2 pueden ser beneficiosos o deletéreos a la hora de actuar en la lipemia posprandial, pero no está dilucidado exactamente cómo se entrecruzaría este accionar biológico por parte de estas enterohormonas.

Por esto es importante el estudio del enterocito como un blanco activo, tanto de desarrollo como de impacto lipídico, y a partir de ahí implementar un nuevo concepto de IR intestinal e hiperproducción de QM en dichos estados metabólicos.

Los análogos del GLP-1 parecen reducir significativamente los niveles de lípidos posprandiales, TG, ácidos grasos libres (AGL), posiblemente debido al retraso del vaciamiento

gástrico o la inhibición de la lipólisis mediada por insulina.³⁶

Se describen dos estudios en la asociación de estas moléculas con la lipemia posprandial. Adeli y col. desarrollaron ensayos experimentales en los que se investigaron los efectos de GLP-1 y GLP-2 en coinfección y su repercusión en el metabolismo del QM posprandial en hámster dorados sirios (modelo aceptado para estudiar metabolismo glucémico y de lípidos-glucosa).^{37,38}

La coinfección aguda de ambos péptidos resultó en un aumento neto en índices de lipemia posprandial, pero esto se revirtió a un efecto dominante por parte de GLP-1 cuando éste se administraba por más de 30 minutos, disminuyendo aun más la secreción de partículas de QM en relación con GLP-2.

Además, el GLP-1 mejoró el efecto madurativo del QM, mejorando así su absorción; ambos hallazgos fueron fisiológicamente significativos.

Enfocado en el receptor de GLP-2, aun sin tener expresión en el enterocito, Jeppesen y col. demostraron que el GLP-2 nativo administrado dos veces al día durante 35 días aumentaba la absorción de nutrientes, con el posterior impacto en la lipemia posprandial.³⁹

Más allá de los efectos benéficos de GLP-1 sobre el riesgo cardiovascular enfocado a la glucemia como situación metabólica desencadenante, el estudio de ambas enterohormonas y su vínculo con la IR de tipo intestinal abren una interesante línea de estudio para el metabolismo lipídico a nivel posprandial.

GLP-1 E INFLAMACIÓN

Al comprender el concepto de inflamación, y lo que ésta conlleva en el organismo, encontramos entidades como la obesidad en la cual hay un aumento de los niveles circulantes tanto de inmunocitoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleuquina 6, sino también de proteínas de fase aguda como la proteína C-reactiva y la haptoglobina en sujetos obesos sanos. Dentro de este conjunto de escenarios dismetabólicos se halla, además, el proceso de

aterosclerosis, en el cual se reconoce una cascada de eventos de tipo inmunoinflamatorio en la que los monocitos se adhieren al endotelio vascular y migran al espacio subendotelial para convertirse en células espumosas, con lipoproteínas asociadas y formación de placa aterogénica.⁶

Por último, y como una manifestación mayormente asintomática, encontramos en la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) un modelo de entidad de tipo inflamatoria de origen multifactorial, dado por:

- IR a nivel del tejido adiposo, y por lo tanto un incremento en la lipólisis que conduce a un aumento del flujo de AGL y glicerol hacia el órgano con la consiguiente acumulación ectópica;
- deterioro en la oxidación de ácidos grasos en el hígado y una disminución de las proteínas que inducen la oxidación de lípidos como la adiponectina;
- aumento de la lipogénesis *de novo* como consecuencia de la hiperinsulinemia y la excesiva ingesta de hidratos de carbono;
- alteración en la secreción de VLDL (esteatosis benigna).

Esta sumatoria de eventos nocivos desencadena especies reactivas de oxígeno (ROS) con mayor producción de inmunocitoquinas proinflamatorias, y agravamiento hepático.

Las acciones de los agonistas de GLP-1R para reducir la esteatosis hepática, disminuir la inflamación hepática y atenuar la lesión de los hepatocitos en modelos preclínicos de EHNA pueden ser secundarias a la pérdida de peso o reflejar otros mecanismos indirectos que regularían la síntesis y la velocidad de oxidación lipídica en los hepatocitos.⁶

El liraglutide (1.8 mg una vez al día durante 48 semanas) mejoró la histología hepática, aumentando la resolución de EHNA y disminuyendo la tasa de progresión a fibrosis en pacientes con sobrepeso y obesos con EHNA comprobada por biopsia.⁴⁰

Los estudios *in vitro* han demostrado que los hepatocitos humanos expresan GLP-1R y que los agonistas de GLP-1R activan las vías del receptor

de insulina sustrato-2 y disminuyen el contenido de triglicéridos de los hepatocitos cargados con ácidos grasos libres y glicerol, mejorando los biomarcadores hepáticos de inflamación.

Ello se puso en manifiesto con la administración de exenatide a largo plazo, con efectos positivos adicionales en términos de mejoría en los marcadores de daño hepático (las aminotransferasas disminuyeron significativamente con respecto al valor inicial en sujetos con niveles elevados al inicio; $p < 0.001$).

El GLP-1, a su vez, puede mediar un subconjunto de acciones metabólicas a través de las células inmunes, aumentando el número y la actividad de las células invasoras naturales asesinas T (iNKT), desencadenando la producción de factor de crecimiento de fibroblastos y la inducción de pérdida de peso en ratones.⁴¹

La secreción de GLP-1 aumenta rápidamente en respuesta a las citoquinas, especialmente interleuquina 6.⁴²

La administración de agonistas de GLP-1R a animales y seres humanos con DBT2 u obesidad se asocia frecuentemente con la reducción de la inflamación local o sistémica. El GLP-1, a su vez, puede mediar un subconjunto de sus acciones metabólicas a través de las células inmunes, aumentando el número y la actividad de las iNKT, desencadenando la producción del factor de crecimiento de fibroblastos y la inducción de pérdida de peso en ratones. La interpretación de las acciones antiinflamatorias del GLP-1 puede complicarse por cambios concomitantes en el estado glucémico, reducción de la ingesta calórica y pérdida de peso, y la ausencia de GLP-1R funcionales en la mayoría de los subtipos de células inmunes, incluidas las células iNKT.

En el reciente programa SCALE, que utilizó liraglutide 3 mg para evaluar seguridad y eficacia en pérdida de peso luego de 56 semanas, los pacientes en el grupo de liraglutide habían perdido una media de $8.0 \pm 6.7\%$ (8.4 ± 7.3 kg) de su peso corporal versus grupo placebo con una media de $2.6 \pm 5.7\%$ (2.8 ± 6.5 kg), con significación estadística.

La pérdida de peso con liraglutide se mantuvo durante 56 semanas y fue similar, independientemente del estado de prediabetes basal de los pacientes; dicho tratamiento se asoció con reducciones en los factores de riesgo cardiovascular que incluyeron circunferencia de la cintura, presión arterial y marcadores inflamatorios.

Actualmente se acepta que existe una red de circuitos diferenciados o “ejes neuroendocrinos” reguladores del apetito y la saciedad que se interrelacionan entre sí y que controlan las funciones hipotalámicas y actúan sobre las neuronas para producir señales orexígenas o anorexígenas moduladas por el medio interno y por otras regiones cerebrales, como el núcleo arcuato, la amígdala, el núcleo *accumbens* y la corteza cerebral, que establecen un determinado patrón de conducta alimentaria que también está influenciado por las señales del medio externo, las emociones, la cognición y las expectativas de recompensa e impacto en el sistema gastrointestinal.

CONCLUSIONES

La alarmante incidencia y prevalencia de las enfermedades estrechamente vinculables al estado de IR llevó a un aumento drástico en la morbilidad y mortalidad a nivel global, exteriorizado en la actual pandemia de obesidad, DBT2, las condiciones comórbidas al hígado graso no alcohólico, y la enfermedad aterosclerótica.

Más allá de los conocimientos actuales y su eficacia en la terapéutica glucémica se abre un interesante camino a recorrer a partir del accionar fisiopatológico de las enterohormonas y su impacto en los estados proaterogénicos antes mencionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nauck MA, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:492-498.
2. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87:1409-1439.
3. Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. Additive insulinotropic

effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:912-917.

4. Mulvihill EE. Regulation of intestinal lipid and lipoprotein metabolism by the proglucagon-derived peptides glucagon like peptide 1 and glucagon like peptide 2. *Curr Opin Lipidol* 2018; 29:95-103.

5. Lu K, et al. The effect of feeding behavior on hypothalamus in obese type 2 diabetic rats with glucagon-like peptide-1 receptor agonist intervention. *Obes Facts* 2018; 11:181-194.

6. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab* 2018; 27:740-756.

7. Ooi EMM, Ng TWK, Watts GF, Barrett PHR. Dietary fatty acids and lipoprotein metabolism: new insights and updates. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24:192-197.

8. Nogueira JP, Brites FD. Role of enterocytes in dyslipidemia of insulin-resistant states. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr* 2013; 60:179-189.

9. Lingvay I, Leiter LA. Use of GLP-1 RAs in cardiovascular disease prevention: a practical guide. *Circulation* 2018; 137:2200-2202.

10. Nikolaidis LA, et al. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 312:303-308.

11. Subaran SC, et al. GLP-1 at physiological concentrations recruits skeletal and cardiac muscle microvasculature in healthy humans. *Clin Sci Lond Engl* 1979 2014; 127:163-170.

12. Vinué Á, et al. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype. *Diabetologia* 2017; 60:1801-1812.

13. Mikhail N. Cardiovascular effects of liraglutide. *Curr Hypertens Rev* 2018; doi:10.2174/1573402114666180507152620.

14. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-322.

15. Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-1844.

16. Holman RR, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228-1239.

17. Pfeffer MA, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247-2257.

18. Kapitza C, Dahl K, Jacobsen JB, Axelsen MB, Flint A. Effects of semaglutide on beta cell function and glycaemic control in participants with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2017; 60:1390-1399.

19. Chen WJY, et al. Effects of exenatide on cardiac function, perfusion, and energetics in type 2 diabetic patients with cardiomyopathy: a randomized controlled trial against insulin glargine. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16:67.

20. Ahrén B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:341-354.


21. Pozzilli P, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:1024-1031.

22. Smits MM, et al. The effects of GLP-1 based therapies on postprandial haemodynamics: Two randomised, placebo-controlled trials in overweight type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 124:1-10.

23. Preiss D, et al. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:356-363.

24. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 2017; 136:849-870.
25. Frías JP, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4:1004-1016.
26. Tonneijck L, et al. Effect of immediate and prolonged GLP-1 receptor agonist administration on uric acid and kidney clearance: Post-hoc analyses of four clinical trials. *Diabetes Obes. Metab* 2018; 20:1235-1245.
27. Kumarathurai P, et al. Effects of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on 24-h ambulatory blood pressure in patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Hypertens* 2017; 35:1070-1078.
28. Smits MM, et al. GLP-1-based therapies have no microvascular effects in type 2 diabetes mellitus: an acute and 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36:2125-2132.
29. Van Raalte DH, et al. Exenatide improves β -cell function up to 3 years of treatment in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2016; 175:345-352.
30. Savvidou S, et al. Circulating adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus patients with or without non-alcoholic fatty liver disease: Results of a small, open-label, randomized controlled intervention trial in a subgroup receiving short-term exenatide. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 113:125-134.
31. Odawara M, et al. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18:249-257.
32. Tanaka K, et al. Effects of liraglutide monotherapy on beta cell function and pancreatic enzymes compared with metformin in Japanese overweight/obese patients with type 2 diabetes mellitus: a subpopulation analysis of the KIND-LM randomized trial. *Clin Drug Investig* 2015; 35:675-684.
33. Dungan KM, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 2014; 384:1349-1357.
34. Rizzo M, et al. Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: an 18-month prospective study. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15:162.
35. Niswender K, et al. Weight change with liraglutide and comparator therapies: an analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:42-54.
36. Xiao C, Bandsma RHJ, Dash S, Szeto L, Lewis GF. Exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, acutely inhibits intestinal lipoprotein production in healthy humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32:1513-1519.
37. Higgins V, Adeli K. Postprandial dyslipidemia: pathophysiology and cardiovascular disease risk assessment. *EJIFCC* 2017; 28:168-184.
38. Adeli K, Lewis GF. Intestinal lipoprotein overproduction in insulin-resistant states. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19:221-228.
39. Geloneze B, Lima MMO, Pareja JC, Barreto MRL, Magro DO. Association of insulin resistance and GLP-2 secretion in obesity: a pilot study. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013; 57:632-635.
40. Armstrong MJ, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Lond Engl* 2016; 387:679-690.

41. Hogan AE, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia* 2011; 54:2745-2754.
42. Ellingsgaard H, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med* 2011; 17:1481-1489.



*"Hay muchas cosas
que te brindan salud
como el bienestar
emocional.
Eso se encuentra en el
tiempo con la familia, en
salir a correr y escuchar
buen jazz.
Es una combinación."*

Artomey® duo

Rosuvastatin + Ezetimibe



Más eficaz que duplicar la dosis de estatina.¹



Reduce la aterosclerosis coronaria.²



Excelente perfil de seguridad y tolerancia.^{1,3,4}



Mejora la adherencia.⁵

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Bays, H.E., et al. (2011). Safety and Efficacy of Ezetimibe added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patient with Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am. J. Cardiol; 108, 523-530. 2-Masuda J., et al. (2015). Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Int. Heart J.;56(3):278-85. 3-Cannon, C.P.; et al. (2015) Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. NEJM Vol. 372(25):2387-2397. 4-Ballantyne CM.; et al. (2014). GRAVITY Study Investigators: Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. Atherosclerosis Vol. 232(1):86-93. 5- Thom, Simon; et al (2013): Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. JAMA 310(9):918-29.

Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general. Especialidades medicinales de venta bajo receta autorizadas por el Ministerio de Salud. La información de prescripción completa se encuentra disponible a pedido en la Dirección Médica de IVAX Argentina S.A. o en www.teva.com.ar o en Suipacha 1111 Piso 18 (C1008AAW) Buenos Aires o llamando al 0800-666-3342

*La imagen y testimonio no corresponden a pacientes reales.

PRESENTACIONES:

- Artomey® Duo 30 comprimidos recubiertos de rosuvastatin 5 mg + 30 comprimidos de ezetimibe 10 mg.
- Artomey® Duo 30 comprimidos recubiertos de rosuvastatin 10 mg + 30 comprimidos de ezetimibe 10 mg.
- Artomey® Duo 30 comprimidos recubiertos de rosuvastatin 20 mg + 30 comprimidos de ezetimibe 10 mg.

50%  pami

teva | Cardiometabolismo

Reglamento de publicaciones

La Revista Argentina de Lípidos, de publicación semestral, constituye la revista oficial de la Sociedad Argentina de Lípidos. Su principal objetivo es promocionar la investigación de todos los aspectos relacionados con la lipidología entre las diferentes especialidades médicas. En ella se publican artículos científicos originales, editoriales, originales breves, actualizaciones bibliográficas, revisiones, casos clínicos, así como cualquier información relevante para la lipidología y las áreas relacionadas.

Los manuscritos pueden enviarse, en español, a: revistaargentinadelipidos@gmail.com

La Revista Argentina de Lípidos no cobra cargo alguno por costos de procesamiento de los artículos ni por el envío de artículos a los autores.

SECCIÓN I

a) Tipo de estudios

Artículos Originales: En esta sección se incluirán investigaciones originales en etiología, fisiopatología, patología, epidemiología, aspectos clínicos, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Se considerarán para la publicación estudios transversales, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, ensayos controlados aleatorizados y metanálisis. El artículo deberá tener las siguientes secciones: Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusión. El texto puede tener, como máximo, 3500 palabras, sin incluir la bibliografía y el resumen. Todo artículo original deberá tener un resumen con un máximo de 250 palabras con las siguientes secciones: Introducción y objetivos, Métodos, Resultados, Conclusión. Deberá también tener un resumen en inglés. Se aceptarán un máximo de 30 referencias. Se aceptarán un máximo de seis tablas o figuras.

Artículos Originales Breves: En esta sección se aceptan artículos originales con un número restringido de pacientes o muestra. El artículo debe tener los mismos encabezados que los mencionados para los artículos originales. El texto puede tener, como máximo, 1200 palabras, sin incluir la bibliografía y el resumen. Las características del resumen serán similares a las detalladas para los artículos originales. La cantidad máxima de citas será de 12. Las tablas y figuras no pueden ser más de tres en total.

Casos clínicos: Para esta sección podrán enviarse casos o serie de casos que por sus características adquieren relevancia académica. Se describirá el caso clínico (texto libre no estructurado), en un máximo de 800 palabras, seguido de una discusión con un máximo de 500 palabras. Se podrán incluir hasta un máximo de tres tablas o figuras y 10 citas para la discusión. No debe incluirse un resumen.

Editoriales: Tendrán como referencia alguno de los artículos publicados en el mismo número de la revista. Siempre se encargan por el Comité Editorial. Tendrá un máximo de 1500 palabras y 20 citas bibliográficas. No incluyen tablas o figuras.

Actualizaciones bibliográficas: Esta sección solo se desarrollará por invitación del Comité Editorial. Los autores deberán resumir en un máximo de 500 palabras los resultados principales de un artículo científico previamente publicado, seguido de un comentario con un máximo de 500 palabras. Se podrán utilizar hasta seis citas para el comentario.

Revisiones: Las revisiones sobre temas actuales que reflejen un progreso en diferentes ámbitos relacionados con la lipidología se solicitarán por parte del Comité Editorial a especialistas reconocidos. Tendrán un máximo de 5000 palabras, 40 citas bibliográficas y seis tablas o figuras. Incluirá un resumen en español y en inglés con un máximo de 250 palabras.

Cartas al Editor: Para esta sección se considerarán las cartas relacionadas con artículos publicados en la revista. Las cartas deben recibirse en un plazo de cuatro semanas desde la publicación del artículo. Pueden tener un máximo de 600 palabras, una tabla o una figura, y no más de cinco referencias bibliográficas.

Artículos Especiales: El comité Editorial se reserva la invitación para desarrollar artículos especiales que no encuadren en las categorías anteriormente descritas. La publicación de guías de práctica clínica o artículos de consenso también se incluyen en esta sección.

b) Duplicación de una publicación

Una publicación duplicada es aquella cuyo material coincide sustancialmente con una publicación previa. La Revista Argentina de Lípidos no recibirá trabajos cuyo contenido se haya publicado previamente, en su totalidad o en parte, o cuyo contenido se haya enviado a otro sitio para publicación. Cuando así suceda, el trabajo presentado será rechazado.

c) Privacidad de los pacientes

No pueden incluirse en los manuscritos, fotografías u otros detalles que contribuyan a identificar al paciente, a menos que esta información sea indispensable para la publicación, en cuyo caso el paciente o el padre o el tutor, en el caso de menores de edad, deben expresar su consentimiento por escrito.

d) Autoría

El máximo número de autores será de ocho para los artículos originales y originales breves. En el caso de los casos clínicos, el número máximo de autores será de seis. Asimismo, para las cartas al editor, se aceptarán hasta tres autores. En los artículos enviados por invitación (editoriales, revisiones, artículos especiales), el Comité Editorial se reserva la determinación de la cantidad de autores para cada publicación. Cada autor deberá haber participado suficientemente en el trabajo para estar en condiciones de hacerse responsable públicamente de su contenido. Los participantes que no cumplan con dicho criterio, podrán optar por ser nombrados en los agradecimientos.

e) Arbitraje

El Comité Editorial de la Revista Argentina de Lípidos evaluará si el trabajo enviado es de interés. En el caso de que así lo fuera, el artículo, sin el nombre de los autores ni del centro/organización participante, se enviará a dos o tres árbitros expertos en el tema, quienes en un plazo máximo de 30 días deberán realizar sus análisis y enviar los comentarios. El trabajo puede ser rechazado o aprobado por ambos revisores; si el artículo necesitara cambios, los comentarios de los árbitros serán enviados al autor responsable para la corrección por sus autores. Los comentarios escritos del árbitro serán anónimos. Los autores deberán enviar la versión corregida acompañada de una carta con las respuestas detalladas a los comentarios de los revisores. Una vez recibida estas correcciones serán reenviadas nuevamente a los árbitros para evaluar o no su aceptación final.

SECCIÓN II

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Carta de presentación

Esta deberá explicar las razones del trabajo, destacando lo novedoso o el interés académico. Deberá incluir el formato en el cual se quiere publicar el artículo. Del mismo modo, aclarar que todos los autores han participado y están de acuerdo con la publicación, que el artículo no fue publicado previamente o se encuentra en proceso de evaluación en otro sitio y, si existieran, los conflictos de intereses.

Manuscrito

a) **Cuestiones de estilo:** utilizar como fuentes Arial o Times New Roman 10 o 12; interlineado doble; numerar las hojas.

b) **Unidades de medida:** se empleará el sistema métrico decimal, usando puntos para los decimales. Abreviaturas, siglas o acrónimos: Se evitará su uso en el título y en el resumen. Sólo se emplearán abreviaturas estándar. La primera vez que se empleen irán precedidos por el término completo, salvo que se trate de unidades de medida estándar.

c) **Primera hoja:** Todo manuscrito deberá incluir una primera hoja en la cual figurará el título en español y en inglés. El título debe ser conciso e informativo. A continuación, se enumerarán los autores: nombre y apellidos completos, con los datos de filiación (servicio, hospital, institución, etc.). Finalmente, deberá colocarse en la primera hoja los datos del autor que recibirá la correspondencia: Nombre completo, teléfono, dirección postal y correo electrónico.

d) **Segunda hoja:** En el caso que corresponda, se incluirá un resumen en español, con un máximo de 250 palabras. Deben evitarse las abreviaturas y no deben colocarse citas bibliográficas. El resumen será estructurado (véase Sección I). Al finalizar el resumen, se colocarán entre tres y ocho palabras clave. Estas deberán ser consultadas en el Medical Subject Heading (MeSH) de la National Library of Medicine (disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi) o su versión en español, DECS disponible en www.decs.bvs.br/E/homepagee.htm.

e) **Tercera hoja:** Resumen y palabras clave en inglés. Deberá representar fielmente el resumen en español. El máximo número de palabras es 250. Deberá tener los mismos apartados del resumen en español y al final las palabras clave en inglés.

f) **Manuscrito:** A continuación, se desarrollará el manuscrito. Véanse los apartados correspondientes para las publicaciones estructuradas en la Sección I. Al final del texto, podrán colocarse, si los hubiere, los agradecimientos y los conflictos de intereses.

g) **Bibliografía:** Se limitará a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencione en el trabajo, colocándolas en el texto como superíndice. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, se completará con la expresión “et al.”. Los títulos de las revistas serán abreviados de acuerdo al Index Medicus (en www.nlm.nih.gov). En el caso de capítulos de un libro, se deberá citar: autores, título del capítulo, editores, título del libro, ciudad, editorial y páginas. De utilizarse una cita correspondiente a material electrónico, deberá citarse autores, nombre del artículo, nombre del sitio, año, seguido de la expresión “disponible en: <http://www>”.

h) **Tablas:** Deberán ser presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, según el orden en que sean citadas en el texto. Las tablas no deben duplicar información que ya está presente en el texto principal. Deben poseer un título explicativo y notas aclaratorias al pie. Todas las abreviaturas de la tabla no estandarizadas deben explicarse.

i) **Figuras:** Deben tener buena calidad de definición y ser editables (que permitan corregirse). Serán numeradas correlativamente con una leyenda explicativa en hoja aparte. Los títulos y las explicaciones detalladas se colocan en el texto de las leyendas y no en la ilustración misma. Las figuras o ilustraciones deberán enviarse en archivos aparte. Se recomiendan los formatos TIFF o JPEG, preferentemente, con una resolución no inferior a 300 dpi. Al final del manuscrito, deberá identificarse las leyendas de las figuras.

Nos inspira la salud

En metabolismo:

> Artomey®

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg, 20 mg y 40 mg

> Artomey® Duo

Rosuvastatin 5 mg + Ezetimibe 10 mg

Rosuvastatin 10 mg + Ezetimibe 10 mg

Rosuvastatin 20 mg + Ezetimibe 10 mg

> Lipibec®

Atorvastatin 10 mg, 20 mg y 40 mg

> Lipibec® Plus

Atorvastatin 10 mg + Ezetimibe 10 mg

Atorvastatin 20 mg + Ezetimibe 10 mg

> Hiposterol®

Atorvastatin 10 mg + Fenofibrato 134 mg

Atorvastatin 20 mg + Fenofibrato 134 mg

> Minuslip®

Fenofibrato Micronizado 200 mg

> Minuslip® Duo

Fenofibrato Micronizado 200 mg + Ezetimibe 10 mg



XXXXXXXXXXXX