

UNIVERSIDAD MOTOLINIA

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA DE QUIMICA

METABOLISMO LIPIDO Y SUS ALTERACIONES QUIMICAS EN SUJETOS OBESOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
TERESA DE JESUS MORENO QUIJANO

- 1 9 6 9 -



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PRESIDENTE: Q.F.B. MA. DEL CONSUELO HIDALGO M.

SECRETARIO: Q.F.B. MA. DE LOURDES BARRAZA.

JURADO ASIGNADO -
ORIGINALMENTE SE-
GUN EL TEMA

VOCAL: Q.F.B. MA. GUADALUPE CAMARENA TORRES.

1er. SUPLENTE: Q.F.B. ETELBINA MEIRANO DE JAIMES

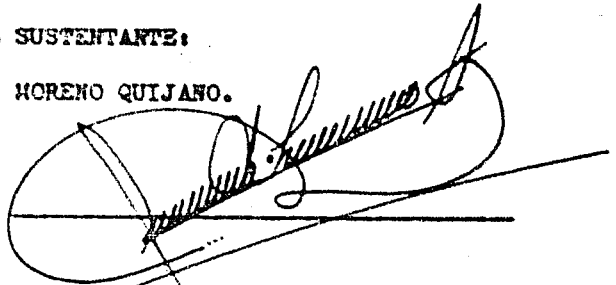
2do. SUPLENTE: Q.F.B. EMILIA FIERRO GONZALEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS DE PRUEBAS ESPECIALES DEL I.S.S.S.T.E.

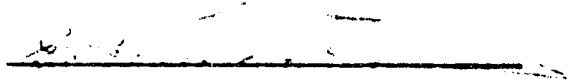
NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL SUSTENTANTE:

TERESA DE JESUS MORENO QUIJANO.



NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL ASESOR DEL TEMA:

Q.F.B. MA. GUADALUPE CAMARENA TORRES.



NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL SUPERVISOR TECNICO:

DR. CARLOS MANUEL VALVERDE RODRIGUEZ.



- A MIS QUERIDOS PADRES:

"COMO UN TRIBUTO A SUS SACRIFICIOS,
QUE HICIERON REALIDAD MIS ILUSIONES.
A ELLOS CON DEVOCION".

A MIS HERMANOS:

JOAQUIN AUGUSTO,

VICTOR MANUEL Y

SALOMON

"CON FRATERNAL CARIÑO".

AL SR. DR. CARLOS MANUEL VALVERDE RODRIGUEZ

"DIRECTOR DE ESTE ESTUDIO, A QUIEN
AGRADEZCO PROFUNDAMENTE, TANTO
SUS ENSEÑANZAS COMO SU AMISTAD."

A CARLOS Y MA. DE LOURDES:

CON GRATITUD Y RESPETO POR
SUS DESINTERESADOS CONSEJOS
QUE ALENTARON LA CULMINACION
DE MI PROFESION

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS.

CON RESPETO A MIS MAESTROS.

A MIS AMIGAS JULY Y MARY :

" CON ESPECIAL ESTIMACION "

A LOS SRRES. DOCTORES:

FRANCISCO DURAZO QUIROZ Y

MIGUEL ANGEL GUILLEN G.

DIRECTOR Y SUBDIRECTOR DEL

LABORATORIO DE PRUEBAS ESPECIALES

DEL I.S.S.S.T.E. POR HABERME

PERMITIDO REALIZAR ESTE TRABAJO.

AL HONORABLE JURADO.

CONTENIDO

	PAGS.
INTRODUCCION	1
CAPITULO I. LIPIDOS	
A). Metabolismo y Fisiología Normales.	3
Aspectos Químicos. Síntesis. Almacenamiento y Distribución. Aspectos bioenergéticos.	
B). Trastornos del Metabolismo.	19
Diabetes Mellitus. Esteatorrea y Esteatosis. Aterosclerosis y Arterioesclerosis. Errores Congénitos del Metabolismo.	
CAPITULO II. PARTE EXPERIMENTAL.	
A). Obesidad.	22
Aspectos bioenergéticos. Tipos y Clasifica- ción. Factores reguladores de la Ingesta. Importancia Médica.	
B). Fundamento y Objetivos.	24
Material y Métodos. Pacientes estudiados y secuencia experimental. Equipo. Reactivos. Técnicas empleadas. Análisis Estadístico.	
CAPITULO III. RESULTADOS	36
CAPITULO IV. DISCUSION Y CONCLUSIONES.	40
RESUMEN	42
BIBLIOGRAFIA	43

I N T R O D U C C I O N

Es indudable que a medida que se ha avanzado en disciplinas tan diversas como la Física, la Biología, etc., el hombre ha logrado adquisiciones de importante valor práctico en múltiples campos de su acción. Así, la rama Médica se ha visto enriquecida en aspectos tan importantes como la Fisiología, la Patología y la Terapéutica; con adquisiciones técnicas que derivan precisamente de las disciplinas anteriormente señaladas, pues el microscopio electrónico, la ultracentrifugación, la espectrofluorometría, la cromatografía de gas y una infinidad mas de métodos actualmente empleados por la Medicina, no son mas que consecuencia de esos avances.

Este acelerado avance ha condicionado que en la actualidad, gran parte del éxito médico en lo que a diagnóstico, control y pronóstico de ciertos padecimientos se refiere, descansa en los análisis químicos de diversos productos orgánicos como: sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, etc. Dentro del grupo de sustancias orgánicas y/o compuestos químicos que ayudan al médico, resulta difícil, casi imposible señalar que uno o más poseen mayor importancia que el resto, ya que ésto estará en íntima relación con el padecimiento de que se trate.

La importante participación de los lípidos en funciones tan diferentes como el formar parte fundamental de las citonembranas (28), o bien, el intervenir en el metabolismo energético de la materia viva, con características que confieren por sí solas elevada importan-

cia al estudio de los mismos.

A lo señalado anteriormente de una manera tan resumida, habría que agregar las condiciones patológicas en las que se conoce actualmente que están involucrados los Lípidos, todo lo cual se intentará resumir en el capítulo I. Las determinaciones químicas de este grupo de sustancias, son en la actualidad con mayor o menor grado, procedimientos rutinarios de laboratorio clínico o bien experimental cuyo uso está supeditado a la previa estandarización del método empleado, con lo cual se puede ofrecer al clínico un determinado índice de confiabilidad.

Por estas razones, en esta Tesis se determinan algunas fracciones Lipídicas en sujetos normales y obesos con dos propósitos fundamentales: comparar desde un punto de vista exclusivamente químico, - las técnicas empleadas por nosotros con otras dos técnicas reportadas en la literatura (26,30,40,41) y conocer por otra parte el efecto que sobre el metabolismo Lípido ejerce un fármaco de tipo anorexigénico.

En lo que al último punto se refiere, es importante señalar que se trataba de un estudio preliminar, el cual posteriormente iba a ser ampliado una vez que se hubiese juzgado si las técnicas empleadas tenían el mismo grado de confiabilidad que aquellas con las que fueron comparadas.

CAPITULO I.

A).- METABOLISMO Y FISIOLOGIA NORMALES.

El metabolismo Lípido, es un tema difícil de tratar debido a - que varía grandemente de tejido a tejido, siendo además, inconstante la proporción relativa de los diversos componentes lipídicos. Es importante, antes de examinar detalladamente el metabolismo lípido, revisar brevemente algunos de los aspectos químicos más sobresalientes de ellos.

Aspectos Químicos.

Los lípidos, son un grupo de sustancias orgánicas, cuya estructura fundamental está dada por los ácidos grasos superiores. Abarcan compuestos naturales y sustancias que en la naturaleza se encuentran en asociación química con dichos ácidos. Este grupo de sustancias - presentan fundamentalmente cuatro características:

- 1.- Son casi totalmente insolubles en agua,
- 2.- Son solubles en los solventes orgánicos, tales como el éter, cloroformo, benceno, etc.,
- 3.- Algunos son ésteres de los ácidos grasos, o tienen capacidad potencial de formarlos y,
- 4.- Son utilizados energéticamente en el metabolismo de los organismos vivientes; siendo ésto de vital importancia desde el punto - de vista clínico-médico.

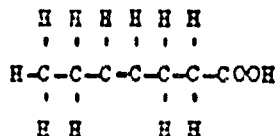
En la sangre y en los tejidos, existe una gran variedad de ácidos grasos, con un grado variante de insaturación, con cadenas largas de carbonos iguales, cadenas ramificadas, hidroxilación y otras

características. Estos ácidos grasos están presentes principalmente en forma de ésteres, incluyendo grasas neutras, fosfolípidos y ésteres de colesterol; y en la forma de ácidos grasos libres y jabones. Los ácidos grasos son derivados de hidrocarburos, en los cuales, uno o más de dos átomos de hidrógeno, han sido reemplazados por un grupo carboxilo, y pueden ser designados por el número de grupos carboxílicos presentes como: monocarboxílicos, dicarboxílicos, etc. La mayoría de los ácidos grasos comunes son monocarboxílicos.

Los ácidos grasos son agrupados en: ácidos grasos saturados y - ácidos grasos no saturados. Los ácidos grasos saturados son los que poseen una cadena de carbonos unidos entre sí por una sola valencia, lo cual deja libre las dos valencias restantes para los hidrógenos - correspondientes. Los ácidos grasos saturados mas comunes son:

<u>NOBRE GENÉRICO</u>	<u>FORMULA ESTRUCTURAL</u>
Butírico (n-butanoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$
Caproico (hexanoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$
Caprílico (octanoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$
Cáprico (decanoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$
Láurico (dodecanoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
Mirístico (tetradecanoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$
Palmítico (hexadecanoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$
Estearico (octadecanoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$
Lignocérico (tetracosanoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$

Cuando entre dos carbonos existe una doble ligadura, la pérdida de los dos hidrógenos crea para esas valencias de dos carbonos adyacentes una situación de insaturación, fenómeno que constituye la característica fundamental de los ácidos grasos no saturados, por ejemplo:



las dobles ligaduras, cuando son únicas, habitualmente se presentan en la posición 9:10, contando como carbono "Uno" el del carboxilo; - tal es el caso de los ácidos palmitoleico y oleico. A continuación, se presentan algunos de los ácidos grasos no saturados mas sobresalientes (17):

<u>NOMBRE GENÉRICO</u>	<u>FORMULA ESTRUCTURAL</u>
Palmitoleico (9-hexadecenoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Oleico (9-octadecenoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Nervónico (15-tetracosenoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOH}$
Linoleico (9,12-octadecadienoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Linolénico (9,12,15,octadecatrienoico)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Araquidónico (5,8,11,14-eicosatetraenoico)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=(\text{CHCH}_2\text{CH})_3\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$

Los ácidos grasos con cuatro o menos átomos de carbono son miscibles en agua en todas proporciones, mientras que, los que poseen - más de 10 átomos de carbono son insolubles.

Generalmente los ácidos grasos no se encuentran libres en las células vivas y su presencia indica hidrólisis parcial de los lípidos de que forman parte. Los ácidos grasos de bajo peso molecular son de olor y sabor desagradables, en tanto que los más condensados en átomos de carbono, son sólidos a la temperatura ambiente, inodoros e insípidos.

La mayor parte de las reacciones de los ácidos grasos son bien conocidas. El hidrógeno del grupo carboxilo puede ser reemplazado por un metal, dando jabones. Los ésteres se forman fácilmente perdiendo agua entre el ácido y la base con formación de ceras, si el alcohol es de elevado peso molecular, y grasas o aceites, si es la glicerina.

En base a estas características, se han propuesto diversas clasificaciones de los lípidos, siendo la de Bloer (3), la generalmente más aceptada.

Clasificación de los Lípidos

1.- Lípidos simples:

A.- Grasas neutras

B.- Ceras:

a).- Esteros del Colesterol

b).- Esteros de Vitaminas A y D

c).- Ceras verdaderas

2.- Lípidos Compuestos:

A.- Fosfolípidos:

a).- Lecitinas

- b).- Cefalinas
 - c).- Esfingocelinas
 - d).- Plasmalógenos
 - e).- Ácidos fosfatídicos
- B.- Glucolípidos:
- a).- Cerebrósidos
 - b).- Gangliósidos
- C.- Lipoproteínas.
- 3.- Lípidos derivados:
- A.- Ácidos grasos
 - B.- Alcoholes
 - C.- Hidrocarburos
 - D.- Tocoferoles
 - E.- Vitaminas D, E y K
 - F.- Esteroides

Cada uno de los grupos señalados en la clasificación anterior, - posee características propias y hasta cierto punto específicas; lo - cual es de gran valor en lo que a sus determinaciones químicas se refiere, razón por la que mencionaremos algunas de ellas (9).

1.- Lípidos Simples:

Los lípidos de este grupo están constituidos por ácidos grasos y algún tipo de alcohol, con el cual se esterifican. El componente alcohólico es el glicerol, sustancia relacionada química y metabólicamente con los carbohidratos, el cual se combina por sus grupos -

hidroxilo con los ácidos grasos y pierde sus propiedades de carbohidrato, adquiriendo las de las grasas.

Pertenece a este grupo los triglicéridos, denominados también Grasas Neutras, que resultan de la unión del glicerol con ésteres de ácidos grasos (Fig. No. 1), y las ceras, que son la unión de ésteres de ácidos grasos con alcoholes de peso molecular elevado, diferentes al glicerol. Estos lípidos fueron llamados por antonomasia cuerpos grasos, y son estructuralmente los ésteres de la glicerina con los ácidos grasos. Como el alcohol que los forma posee 3 grupos hidroxilo, cabe lógicamente la posibilidad de que existan mono, di o tri — ésteres de ácidos grasos y por tanto, se denominan mono, di y triglicéridos. Los ácidos a los que se combinan pueden ser de cualquier tipo; en algunas ocasiones los 3 ácidos grasos son iguales, pero más a menudo son diferentes, de manera que se presenta un número muy grande de combinaciones. La nomenclatura de los glicéridos, se establece añadiendo el sufijo "ina" o "ido" al nombre de los ácidos que los constituyen; por ejemplo, la triolefina (trioleido), estearildipalmitina (estearildipalmítido).

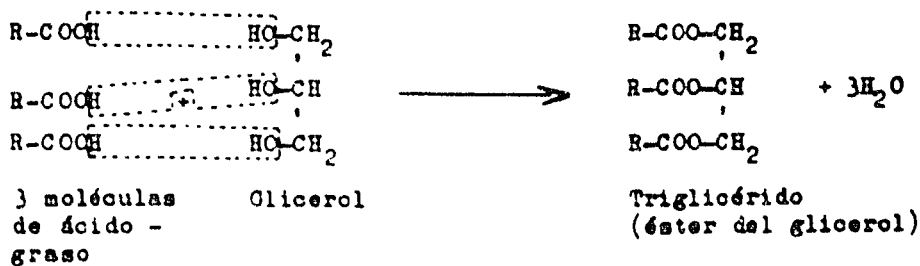
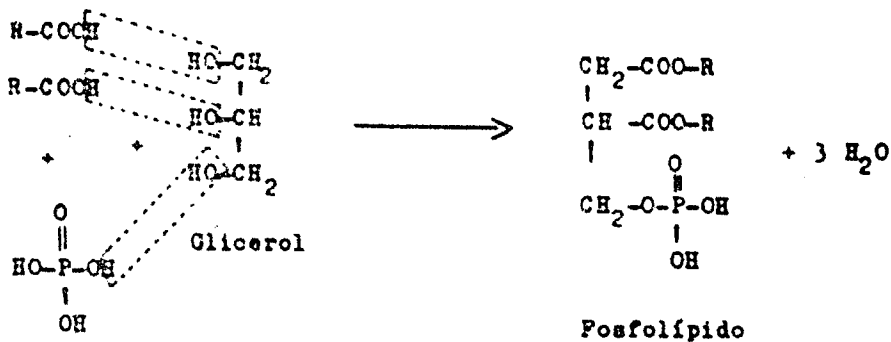


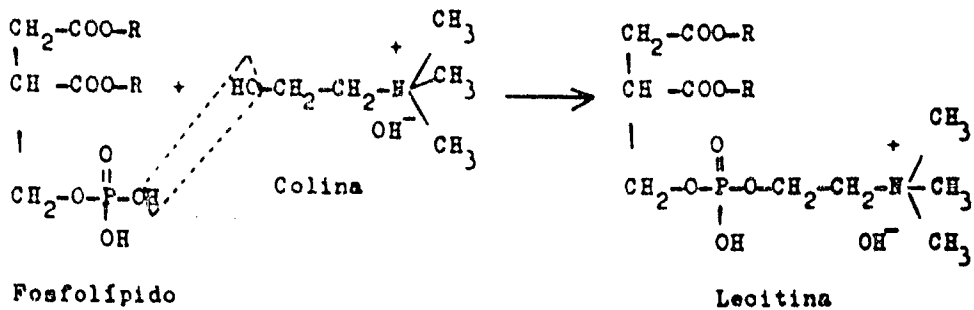
FIG. No.1. Representación esquemática del glicerol y su unión con ácidos grasos, con la consecuente formación de un Triglicérido.

2. Lípidos Compuestos:

Los lípidos de este grupo, incluyen en su estructura, además - del alcohol y los ácidos grasos, otras sustancias como son el ácido fosfórico, bases nitrogenadas y carbohidratos. (Fig. No. 2).



2 moléculas de
ácido graso +
ácido fosfórico



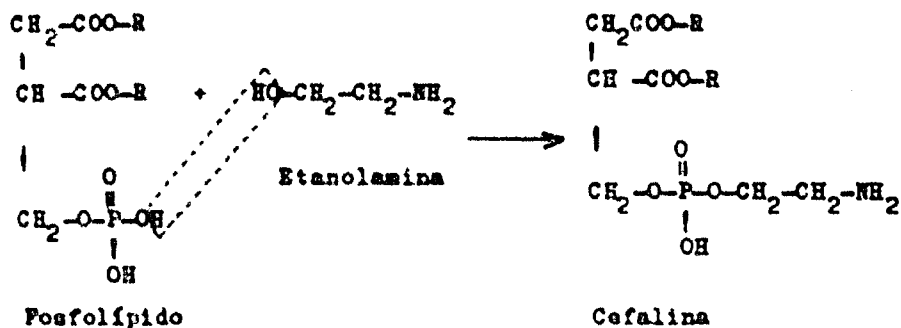


FIG. No. 2. Estructura Química y posibles derivaciones de un Lípido Compuesto.

3. Lípidos Derivados:

Este grupo incluye sustancias obtenidas por hidrólisis de los compuestos antes mencionados. Generalmente, cubren el requisito de - poseer en su estructura ácidos grasos, sin embargo, se acepta la inclusión en este grupo del Colesterol u otras sustancias que aunque no siempre contienen ácidos grasos en su estructura, si son solubles en solventes de grasas, o bien, suelen esterificarse con diversos - ácidos grasos. (Fig. No. 3).

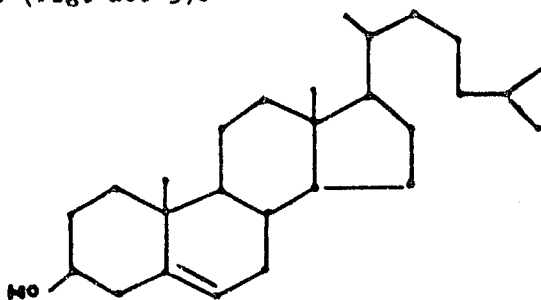


FIG. No. 3. Representación esquemática del Colesterol, cuyo nombre químico es 3-hidroxi-5,6-colesteno.

Síntesis

Los ácidos grasos libres y los triglicéridos, sirven principalmente para suministrar energía y para proporcionar los ácidos grasos necesarios en la formación de los fosfolípidos y la esterificación del colesterol.

La mayoría de los tejidos del organismo pueden fabricar ácidos grasos libres y triglicéridos. El hígado y el tejido adiposo constituyen las fuentes principales. Es importante hacer notar, que la sintesis de ácidos grasos en el hombre y diferentes mamíferos, se lleva a cabo, partiendo de compuestos no lípidos; efectivamente, se ha observado que existe un recambio constante, que puede llegar a ser total, de los ácidos grasos tisulares a partir de precursores no lipídicos. Los tejidos más activos en este sentido son: hígado, intestino, piel, riñón y el propio tejido graso o adiposo. Otros tejidos consumen como fuente de energía, algunos triglicéridos y ácidos grasos libres, pero con excepción del intestino, contribuyen relativamente poco a su aumento en la corriente sanguínea.

Aparentemente, todos los tejidos orgánicos pueden sintetizar el colesterol, pero el hígado lo sintetiza más que cualquier otro órgano.

Muchos tejidos pueden sintetizar los ácidos grasos a partir de la Acetil coenzima A; por razones desconocidas, este proceso se detiene cuando la cadena alcanza una longitud de 16 átomos de carbono y ninguna de más de 16 carbonos. Empleando ácido acético-C₁₄ (14), se

ha demostrado que éste constituye el principal y mas eficiente precursor de los fragmentos de carbón indispensables para la síntesis de ácidos grasos (ver Fig. No. 4).

Como ya se ha mencionado, los ácidos grasos se combinan con el glicerol para formar grasas neutras, requiriendo para la síntesis de éstas, TPNH (trifosfopiridín nucleótido reducido), el cual actúa como cofactor; iones de manganeso, ATP (adenosin trifosfato) y CO_2 . La oxidación requiere DPT (difosfopiridín nucleótido) y iones de magnesio.

La síntesis de las grasas ocurre en parte, en los microsomas, mientras que la combinación de ellos con el glicerol y la oxidación de las mismas, se lleva a cabo en las mitocondrias.

El factor más importante en lo que a concentración de Lípidos se refiere, está constituido por el aporte dietético y la absorción intestinal de los mismos, por esta razón, es indispensable señalar los siguientes aspectos:

Por ser solubles en agua para ser absorbidos necesitan la acción de la bilis y la de la lipasa pancreática. Los triglicéridos una vez hidrolizados se absorben como mono, di y triglicéridos para volver a formar grasas neutras en células intestinales. Los mayores de 12 carbonos, se absorben por vía linfática y los menores por vía sanguínea. Los fosfolípidos pueden absorberse íntegros o después de su hidrólisis parcial. El colesterol es esterificado parcialmente en forma previa a su absorción. En resumen, los factores que determinan la con-

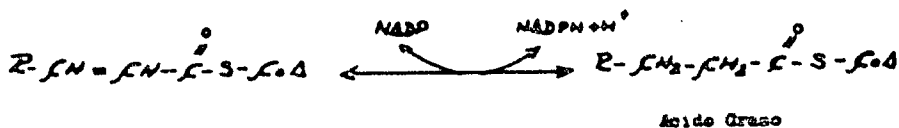
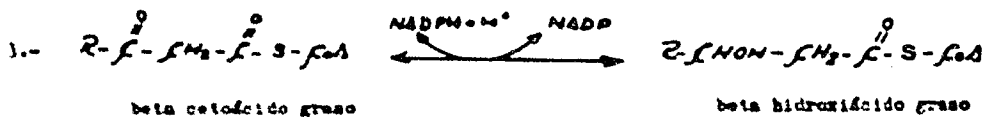
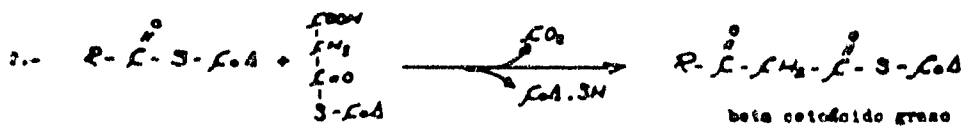
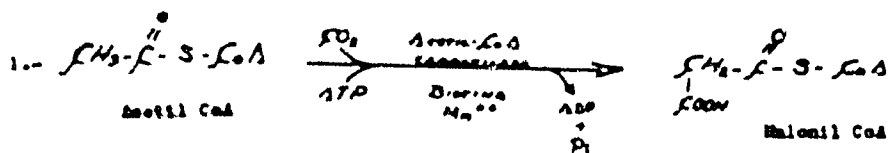


Fig. No. 4. Síntesis de ácidos grasos. Sistema no mitocondrial.

- 1o. Carboxilación de la acetil CoA por fijación de CO_2 , para formar malonil-CoA, reacción catalizada por la enzima acetil-CoA carboxilasa en presencia de ATP y Mn^{++} , así como de CO_2 y biotina.
- 2o. La malonil-CoA se une al derivado de CoA de una cadena de ácido graso, eliminándose por descarboxilación el CO_2 originalmente unido en el primer paso.
- 3o. Reducción, dependiente del NADPH, del beta-cetoácido producido en el segundo paso a un beta-hidroxilácido. La remoción de agua produce el ácido alfa-beta no saturado, el cual finalmente es reducido, en otra reacción dependiente del NADPH, al ácido graso saturado.

centración de Lípidos en el plasma son cinco, y se encuentran representados en la Fig. No. 5.

Almacenamiento

Desde el punto de vista de su significación biológica, los lípidos pueden dividirse en dos tipos principales: Lípidos de depósito y Lípidos celulares.

Los lípidos de depósito son aquellos que fundamentalmente constituyen acúmulos de reserva calórica, prestando además, protección y cierta función estética. Estos lípidos se acumulan selectivamente en ciertos órganos y tejidos, como sería el caso de tejido subcutáneo, tejido conectivo, etc.

Los lípidos celulares, que como ya señalamos en un principio, - son constituyentes indispensables del citoplasma, se encuentran ligados a proteínas, constituyendo las llamadas "conapass lipoproteicas" las cuales confieren las características a la membrana y citomembrana celulares. Es importante hacer notar, que estos lípidos, a diferencia de los de depósito no disminuyen con el ayuno.

Distribución

Este aspecto abarca fundamentalmente a los lípidos de depósito; es decir al tejido adiposo, el cual se encuentra distribuido de la siguiente manera: Pánfoulo adiposo 50%, mesenterio, región perirre-

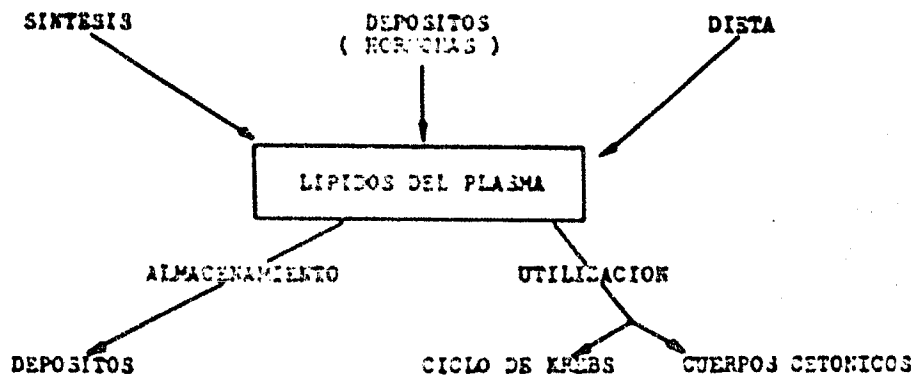


Fig. No. 5. Factores que determinan la concentración de los Lípidos en el plasma (2) .

nal y epíplones 15% tejido conectivo y muscular 5% y la fracción restante en otros tejidos.

Es interesante señalar que la composición del tejido adiposo varía con la edad y que de ninguna manera constituye un medio inerte; pues como ya se había mencionado, el recambio de los ácidos grasos - que constituyen los triglicéridos de depósito, es un proceso al que en términos generales se puede conceder un 47% de sustitución periódica independiente del aporte alimenticio (31).

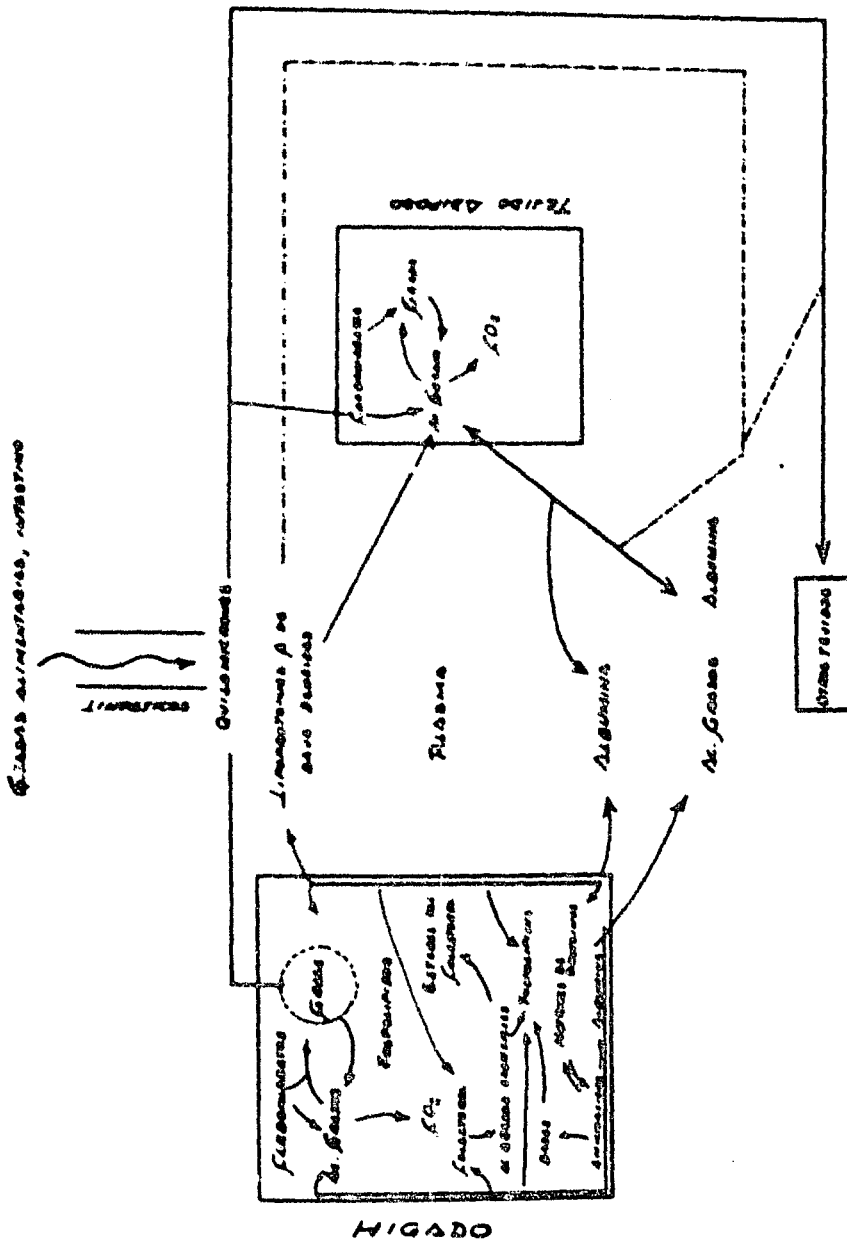
Actualmente se conoce, la composición y porcentaje de las grasas que constituyen el tejido adiposo del hombre (31).

En lo que respecta a la distribución de los lípidos celulares como su nombre lo indica y como ya se ha señalado; todas las células del organismo contienen grasas protoplasmáticas que son específicas para un tipo celular dado, como sería el caso de las células nerviosas, las cuales están caracterizadas por contener el mayor porcentaje de fosfolípidos. (ver Fig. No. 5).

Se ha sugerido que los lípidos celulares provengan de la transformación de los glúcidos, ya que la inyección de adrenalina o de cualquier otra sustancia gluconeogénica, provoca hiperglucemia por la incorporación y transformación de los lípidos en glucosa (14,35).

En conclusión, puede señalarse que la multiplicidad de funciones de los lípidos orgánicos, es evidente, si se considera que lo mismo forman parte del pánículo adiposo, desempeñando en tal caso funciones de recubrimiento y reserva, o, en última instancia, actuando como medio de soporte y aislante, como sucede con diversos cere-

Fig. 16.6. Vías Generales del Transporte y Deposito de Lípidos en el Corazón Murino



brósidos.

Desde el punto de vista energético, los lípidos son de gran importancia pues como puede observarse en la Fig. 7, existe una estrecha relación entre el ciclo de Krebs y el adecuado aporte de Acetil-CoA que constituye la encrucijada metabólica del organismo. La comprensión de estos procesos que en términos generales se denominan bioenergéticos, ha permitido la integración de un todo en lo que a lípidos, carbohidratos y proteínas se refiere. Tratar en esta breve revisión los aspectos actualmente conocidos sobre las interrelaciones nerviosas, hormonales y dietéticas que regulan los mecanismos bioenergéticos, abarcaría una considerable porción de la misma, razón por la cual haremos mención exclusivamente de los aspectos relacionados con los lípidos.

El metabolismo lípido puede considerarse regulado por centros nerviosos de localización tálamo-hipotalámica principalmente, sistema endocrino —en el que destacan la hipófisis anterior, la glándula tiroides, las gónadas, la corteza suprarrenal— el hígado, la ingesta y utilización y finalmente el tejido adiposo por sí mismo en el que se han descrito filetes nerviosos parasimpáticos.

El conocimiento en mayor o menor grado de los mecanismos íntimos de estos procesos reguladores, ha conducido a una mejor comprensión y lo que es más importante, a una terapéutica más racional de ciertas condiciones patológicas en las que el metabolismo lípido es el "substratum".

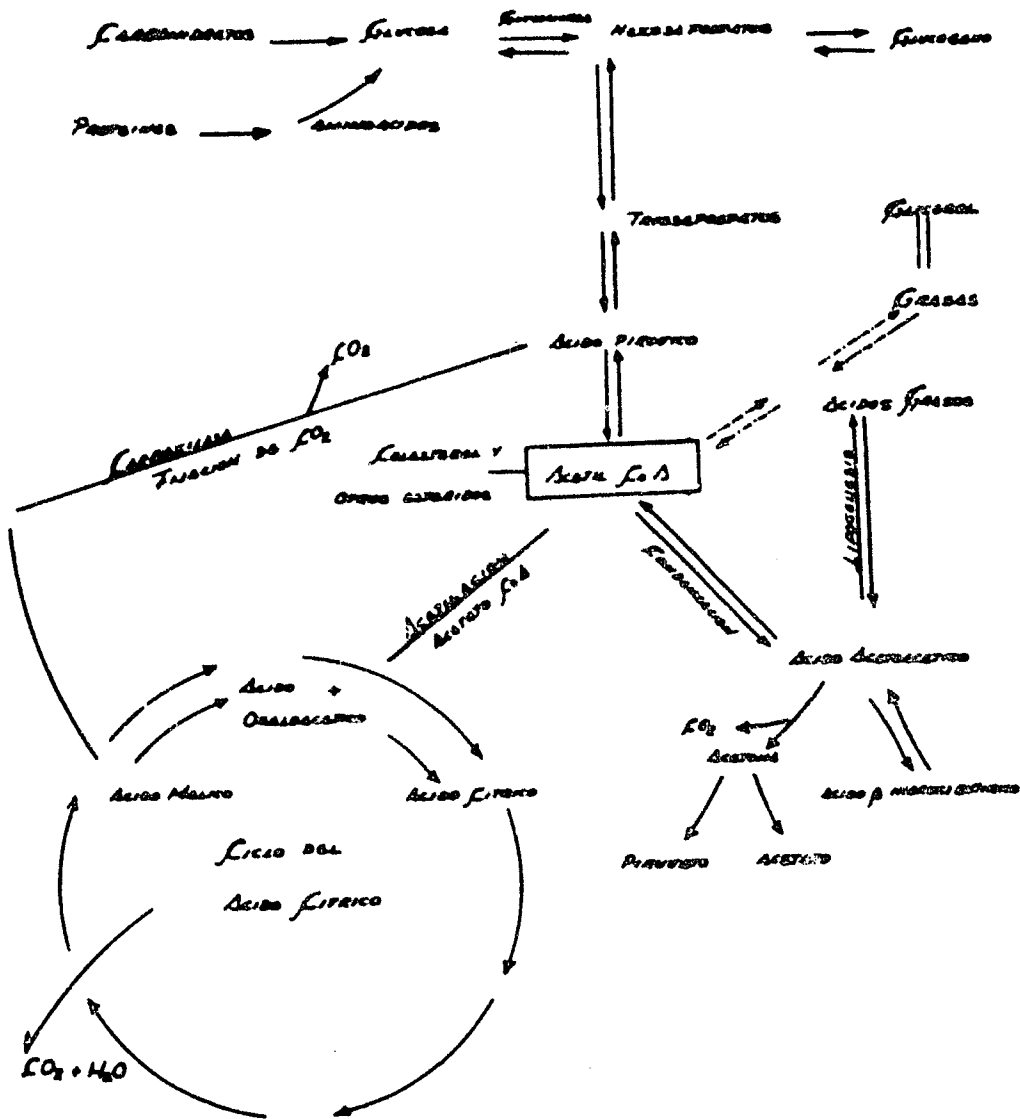


FIG. No 7. LA VIA COMUN FINAL DEL METABOLISMO ENERGÉTICO

Metabolismo Energético

Desde el punto de vista estrictamente químico, la palabra "Meta**bolismo**" abarca todos los procesos físicos y químicos que ocurren en el organismo. Estos procesos se han dividido por razones de tipo didáctico, en energético e intermedio, mas no debe olvidarse que el - proceso constituye una secuencia integral.

Si se toma en cuenta que la materia viva se encuentra formada - por los mismos elementos que constituyen el medio ambiente, y si se recuerda que, la única diferencia estriba en su organización; resulta ser, que el logro y mantenimiento de esta diferencia requiere el gasto de energía. Este concepto permite considerar que el estado de enfermedad y la muerte en última instancia, sobrevienen cuando la - producción de energía cesa y cuando la organización propia de la materia viva se pierde.

El estudio de los mecanismos de producción y utilización de e-nergía en el organismo vivo (32), ha demostrado que existen 4 formas importantes de energía: mecánica, química, eléctrica y calórica. El estudio de estos fenómenos por otra parte, ha permitido conocer que se necesitan 4 etapas para constituir un mecanismo bioenergético, e-llas son: 1) Una fuente de energía, 2) Un mecanismo que libere esta energía, 3) Algún modo de almacenamiento y 4) La conversión de la e-nergía en trabajo.

Estas 4 etapas puede decirse, están constituidas por:

10.- El alimento.

20.- Sistemas enzimáticos.

30.- Compuestos fosforilados (ATP, DNP, etc.) y

40.- Trabajo mecánico, como concentración muscular.

Trabajo químico, como reacciones anabólicas, etc.

Con base a estos estudios, se han clasificado los alimentos por la cantidad de energía calórica que libera durante su combustión (oxidación) observándose que es la misma "in vivo" que "in vitro". La unidad usada es la Caloría, la cual se define como la cantidad de calor necesaria para aumentar en un grado centígrado la temperatura de 1 gramo de agua (de 15° a 16°C). Cada tipo de alimento tiene un valor calórico característico, para los carbohidratos y las proteínas, se considera de 4.1 Kcal/gr. y para las grasas de 9.3 Kcal/gr. siendo la kilocaloría o "caloría grande" la cantidad de calor necesaria para aumentar en un grado centígrado la temperatura de 1 kg. de agua.

En base a lo señalado en los párrafos anteriores, puede establecerse la siguiente ecuación:

$$\text{Valor Calórico de Alimentos} = T + E_a + C$$

donde:

T = trabajo

E_a = energía almacenada

C = calor

Esto nos permite considerar que si un sistema bioenergético se encuentra en reposo y ayuno; la energía liberada, será igual a calor menos energía almacenada, todo ello basado en la primera ley de la -

Termodinámicas: La cantidad total de energía en un sistema dado, es - constante.

En condiciones normales, el organismo produce 1 kilocaloría por Kg. de peso por hora; es decir, 38-40 kcal. x m² de superficie corporal x hora. Todas las cuales derivan de los alimentos y la acción dinámica específica de los mismos, que para las proteínas es de 30%, - grasas 6% y carbohidratos 4%.

Metabolismo Intermedio

El estudio de las transformaciones químicas que sufren los alimentos en el organismo, y la consiguiente formación de compuestos individuales, se denominan generalmente: Metabolismo Intermedio. En la actualidad, gracias al empleo de isótopos, ha sido posible establecer las vías metabólicas y la velocidad con que se presentan dichas transformaciones.

Como se ha señalado anteriormente, cada uno de los tres grupos principales de alimentos, sufre una serie de transformaciones pecu-
liares que los llevan hasta un fragmento de 2 carbonos, forma en la cual se integra a una vía final común denominada Ciclo de Krebs.

(Ver Fig. No. 8)

B). TRASTORNOS DEL METABOLISMO.

Considerando al metabolismo como el total de cambios químicos - que se presentan en el organismo vivo, los procesos patológicos implican la vida en condiciones anormales y en consecuencia, todas las enfermedades son o tienen trastornos en el metabolismo.

El concepto anterior posee indudable importancia biológica, pero su aplicación práctica en medicina es escasa, razón por la cual - el término "enfermedades del metabolismo", exclusivamente abarca aquellos procesos en los que la alteración principal o "Substratum" - comprende una fase del metabolismo.

Estas enfermedades se han dividido para una mejor comprensión a su estudio en: trastornos del metabolismo energético y trastornos del metabolismo intermedio.

El enfoque fundamental de esta tesis, es el estudio de las fracciones lipídicas. Los trastornos del metabolismo de estas fracciones se ve complicado por diversos factores entre los que destaca por su importancia: las amplias y variables fluctuaciones que se presentan en las fracciones lipídicas, que en ocasiones, caen dentro de la normalidad observada en padecimientos no estrictamente metabólicos.

Indudablemente el hecho más importante que dificulta una clara exposición de los trastornos metabólicos de los lípidos, radica en - la íntima relación, ya descrita anteriormente, que existe entre las proteínas, carbohidratos y grasas. Tal caso sería el de la Diabetes Mellitus, trastorno crónico hereditario del metabolismo de los hidra

tos de carbono, producido por una deficiencia relativa o absoluta de insulina. En la tabla No. 1, se encuentran señalados los mecanismos de las alteraciones metabólicas más importantes en la Diabetes.(23)

Existen por otra parte, trastornos como el de la esteatorrea o diarrea grasa, en los cuales se presenta una deficiencia de absorción de las grasas. Las causas de estos fenómenos pueden ser múltiples y se han clasificado en primarias y secundarias. En la tabla No. 2 se encuentra esta clasificación.

Es indispensable aclarar que tanto la diarrea grasa como la esteatosis hepática y algunos otros trastornos, no son más que el síntoma de diversos padecimientos que interfieren con el metabolismo intermedio y actúan predominantemente, sobre la fracción lipídica impidiendo su absorción; o bien, favoreciendo su depósito y en ciertas ocasiones evitando su oxidación y transporte.

Por su importancia cada vez mayor, el problema de la aterosclerosis y arterioloesclerosis, merece considerarse aparte, sobre todo en lo que a su asociación con Lípidos Plasmáticos se refiere. Las evidencias médicas tanto clínicas como experimentales, (24) han permitido relacionar estrechamente parámetros como hipercolesterolemia, aumento en beta lipoproteínas, aumento en relación colesterol-fosfolípidos, presencia de lipoproteínas anormales. dietas ricas en grasa etc., con la presencia de aterosclerosis. Por otra parte, la incidencia de este trastorno es más elevada en padecimientos como la Diabetes no controlada, la Xantomatosis y el Hipotiroidismo.

TABLA No. 1.

MECANISMO DE LAS ALTERACIONES METABOLICAS EN LA DIABETES (23).

ALTERACION	MECANISMO
HIPERGLUCEMIA Y GLUCOSURIA	<ol style="list-style-type: none"> 1o. Gluconeogénesis exagerada a partir de proteínas y grasas. 2o. Glucólisis aumentada en el hígado. 3o. Incapacidad para aprovechar la glucosa por falta de insulina.
HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERLIPIDEMIA	<ol style="list-style-type: none"> 1o. Aumento en la síntesis de Colesterol y Acidos Grasos.
HIPERAMINOACIDEMIA	<ol style="list-style-type: none"> 1o. Bloqueo en la síntesis de Proteínas. 2o. Aumento en el catabolismo Protéico.
HIPERCETONEMIA Y CETONURIA	<ol style="list-style-type: none"> 1o. Formación exagerada de cuerpos cetónicos a partir de las grasas.
ACIDOSIS CON DESHIDRATACION	<ol style="list-style-type: none"> 1o. Acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre, con eliminación de base y agua por el RINÓN.

TABLA No. 2.

CLASIFICACION DEL SINDROME DE ABSORCION INTESTINAL DEFICIENTE (23).

I. PRIMARIO.

a). Por disminución de la longitud funcional del intestino :

1. Resecciones quirúrgicas
2. Fístula Intestinal Interna
3. Inflammaciones extensas
4. Amiloidosis
5. Esclerodermia

b). Por obstáculos mecánicos en la luz intestinal :

1. Obstrucción intestinal
2. Diverticulosis

c). Por obstrucción linfática :

1. Carcinoma
2. Linfoma

d). Por trastornos en el mecanismo de la absorción :

1. Enfermedad celíaca
2. Esprue no tropical
3. Esprue tropical
4. Enfermedad de Whipple

II. SECUNDARIO.

a). Por mezcla inadecuada de alimentos con lipasa :

1. Resecciones gástricas
2. Insuficiencia pancreática

b). Por mezcla inadecuada de alimentos con sales biliares :

1. Obstrucción biliar
2. Insuficiencia hepática grave

Un capítulo aparte en los trastornos metabólicos de las fracciones lipídicas, lo constituyen los trastornos congénitos. Error congénito del metabolismo, se define como: una condición permanente y hereditaria que obedece a una anomalía enzimática primaria. Su traducción clínica es que uno o más compuestos químicos, siguen una vía metabólica alterada y pueden encontrarse en cantidades muy elevadas o bien reducidas.

Los errores metabólicos congénitos de los lípidos se conocen con el nombre genérico de Lipoidosis. En la tabla No. 3 se encuentran las características más sobresalientes de estos padecimientos. (23).

TABLA No. 3.

CARACTERÍSTICAS DE ALGUNAS LIPOIDOSIS (23)

ENFERMEDAD	LÍPIDO ALMACENADO	ORGANOS AFECTADOS	EDAD	SEXO	CAUSA DE LA FUENTE
Enfermedad de Gaucher	Querasina (con glucosa en lugar de galactosa)	Hazo, Hígado, Ganglios Linfáticos, Huesos, Pulmones.	Niños y Adultos.	Igual	Infecciones Respiratorias.
Enfermedad de Niemann-Pick	Esfingomielina y Lecitina	Hígado, Bazo, Pulmones, Suprarrenales, Cerebro, Médula Ósea.	Niños (menos de 6 meses).	Igual	Infecciones Inter-currentes.
Idiocia Anaurótica, o Enfermedad de Tay-Sachs.	Acido Neuramínico	Cerebro y Retina Bazo, Miocardio	Niños (menos de 6 meses).	Igual	Infecciones Inter-currentes.
Enfermedad de Hand-Schüller-Christian	Colesterol	Huesos del Cráneo Bazo, Ganglios, Hígado, Piel.	Niños (entre 2 y 5 años).	Masculino	Infecciones Inter-currentes.
Lipogranulomatosis lisésina d. (Glicolipoproteinosis).	Esfingomielina y otros Fosfátidos	Pleura, Pericardio Sinovial, Hígado, Bazo, Cerebro, Médula	Niños (menos de 1 año).	Igual (2 niñas y 1 niño).	?
Lipocondrodis-trofia, o enfermedad de Köhler.	Lipomucina de tipo no determinado	Huesos, Bazo, Piel Hígado, Córnea, Cerebro, Leucocitos.	Niños y Jóvenes (de 2 a 15 años).	Igual	Insuficiencia Cardíaca, Bronconeumonía.

CAPITULO II.

A).- OBESIDAD

Aunque no se conoce totalmente la etiología de la Obesidad, ésta se puede considerar como "El aumento anormal de peso, debido a la acumulación de grasas". Desde un punto de vista exclusivamente bioenergético, podría definirse como "La pérdida del equilibrio, entre el aporte energético que se obtiene de los alimentos con el gasto que se hace de dicha energía, desequilibrio que conduce al almacenamiento de la energía en la forma de tejido graso".

Existe una clasificación de este padecimiento, que hasta el momento parecer abarcar los aspectos mejor establecidos y estudiados de la obesidad. En la tabla No. 4, se han señalado los dos grandes tipos de obesidad y sus causas (23).

Aunque clásicamente se ha considerado que en un elevado porcentaje de sujetos, la Obesidad no radica en un trastorno metabólico, existen ciertas evidencias que sugieren lo contrario (25). Efectivamente, se ha mencionado que el balance energético positivo que caracteriza al sujeto obeso, obedece a una transformación anormal de los alimentos ingeridos hacia grasa y a su consecuente inmovilización en los depósitos. El substratum bioquímico de este trastorno, estaría dado por una menor oxidación del ácido pirúvico, que se acumula en forma de ácido láctico. Este exceso de ácido pirúvico, inhibe la transformación de ácidos grasos en cuerpos cetónicos, la oxidación de los ácidos grasos por los tejidos y la del acetato; todo lo cual, reduce al metabolismo energético a su mínima expresión. En razón a -

TABLA No. 4.

CLASIFICACION DE LA OBESIDAD (23)

A. OBESIDAD REGULADORA (SIN ANOMALIA METABOLICA PRIMARIA) :

1o. Psicológica :

- a). Neurótica
- b). No neurótica (cultural)

2o. Fisiológica :

- a). Aumento de la ingestión
(lesión hipotalámica)
- b). Disminución de la eliminación
(inmovilidad forzada)

B. OBESIDAD METABOLICA :

- 1o. Enzimática (genética, ratones obesos)
 - 2o. Hormonal (Síndrome de Cushing)
 - 3o. Neurológica (Lipodistrofia)
-

este trastorno que se perpetuaría en forma de círculo vicioso, se instala "la fase dinámica de la obesidad" que se caracteriza porque la ingesta del material energético excede al gasto.

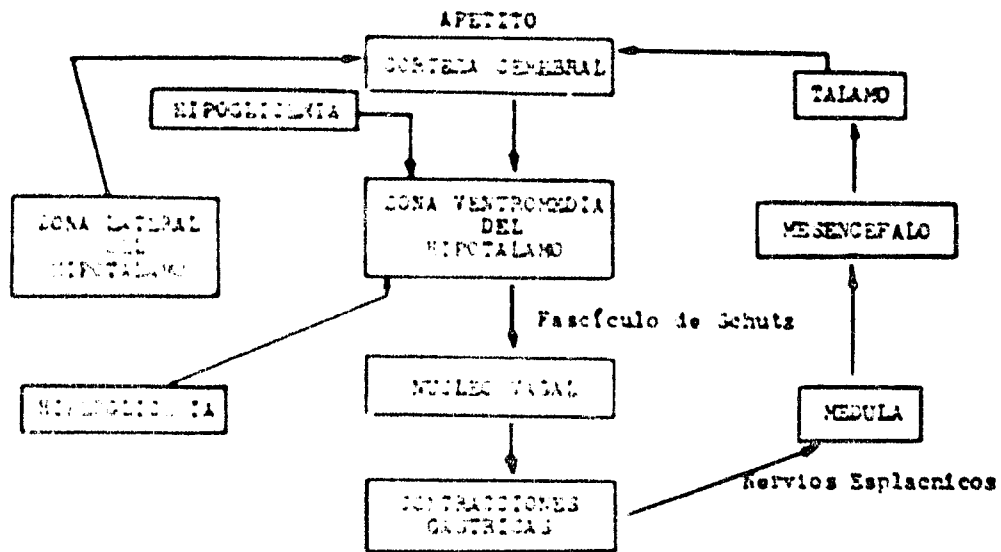
Este mecanismo explica el aumento de peso, el cual al alcanzar un nivel determinado pasa a "la fase estática de la obesidad", en la que se han equilibrado al aporte y la liberación de energía, deteniéndose en este momento el aumento de peso.

Es importante señalar que esta teoría, denominada hipertrofia - compensadora de tejido adiposo, podría explicar el inciso A de la ta bla No. 4.

Cualquiera que sea el mecanismo o clasificación de la Obesidad, el fenómeno se reduce al desequilibrio entre la cantidad de energía que se ingiere y la que se utiliza; en consecuencia, es indispensable analizar los mecanismos propuestos en la regulación de la ingesta. Estos son fundamentalmente tres:

Se ha señalado que el valor calórico de la dieta regula la ingesta; es decir, que el ser humano come para mantener un nivel calórico normal. Otro mecanismo que se supone regula la ingesta es la temperatura corporal, o sea que el hombre come para calentarse, factor que estaría en función de la acción dinámica específica de los alimentos.

Dentro de este mecanismo ocuparía importante papel el Sistema Nervioso Central. Un tercer mecanismo es la teoría glucoestática que considera a los hidratos de carbono como los reguladores (Ver esquema No.



Esquema No. 1. Algunos factores del S.N.C. comprendidos en la regulación de la ingestión de alimentos. (35)

B).- FUNDAMENTO Y OBJETIVOS.

Las consecuencias y repercusiones de la Obesidad en el estado de salud de un sujeto, son de capital importancia y basta mencionar que el promedio de sobrevida es menor en los obesos; que la frecuencia de Diabetes Mellitus, de padecimientos de vías biliares; de padecimientos cardiovasculares y cardiorrespiratorios, es significativamente más elevada en sujetos obesos (10).

Todas estas complicaciones secundarias a la Obesidad, han conducido al ensayo de diversas medidas higiénicas y terapéuticas que permitan controlar y/o evitar la instalación del cuadro.

En esta Tesis, se ha ensayado un agente anorexigénico del grupo de las anfetaminas, que carece de la acción psico-estimulante de las mismas (5,27). Se decidió tener como parámetros, los niveles séricos de algunas fracciones lipídicas, ya que diversos autores han informado importantes cambios en las mismas, en sujetos obesos sometidos a distintos tratamientos (2,11).

Material y Métodos

El estudio se realizó en 15 sujetos del sexo femenino, obesos, cuyas edades fluctuaron entre los 21 y 63 años, con un promedio de 42 años.

En el cuadro No. 1, se encuentran consignadas las características de estas pacientes.

CUADRO No. 1.

CONDICIONES BASALES DE LOS 15 PACIENTES EN ESTUDIO

No. de Caso	Nombre	Edad	Peso Ideal	Peso Inicial	Sobrepeso
1	O. O. M.	52 Años	61.1 Kgs.	67.400 Kgs.	1.10
2	B. B. M.	63 "	65.2 "	95.000 "	1.45
3	G. M. A.	52 "	63.8 "	89.000 "	1.39
4	O. O. G.	39 "	58.0 "	66.000 "	1.13
5	B. R. O.	53 "	63.8 "	102.400 "	1.60
6	O. O. E.	37 "	59.8 "	68.900 "	1.14
7	M. H. J.	37 "	59.8 "	67.300 "	1.12
8	L. L. L.	30 "	57.5 "	79.300 "	1.38
9	L. T. B.	46 "	62.5 "	84.200 "	1.34
10	B. A. O.	34 "	58.8 "	86.800 "	1.47
11	R. D. J.	36 "	59.3 "	81.900 "	1.38
12	P. T. A.	49 "	63.4 "	87.300 "	1.37
13	M. N. E.	21 "	55.7 "	66.000 "	1.18
14	C. D. E.	43 "	62.0 "	69.200 "	1.11
15	F. A. S.	45 "	62.5 "	113.500 "	1.81

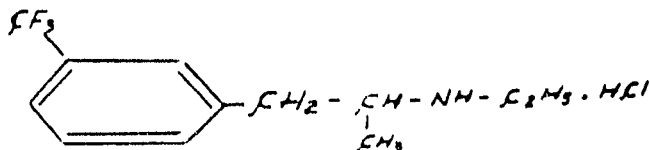
El sobrepeso se calculó como la razón del peso real/peso ideal (36). Todas las pacientes incluidas en el estudio fueron sometidas a dieta de reducción con una ingesta calórica que varió de 800 a 1200 calorías. La secuencia experimental seguida consistió en:

I.- Se extrajeron de 10 a 20 cc. de sangre, en ayunas, la cual una vez coagulada, se centrifugó a 2500 r.p.m., durante 15 minutos. El suero así obtenido se empleó para la determinación cuantitativa de Colesterol Total, Colesterol Libre y Lípidos Totales; de acuerdo a las técnicas que se mencionan en el No. IV, éstas determinaciones fueron designadas como basales.

II.- Las pacientes recibieron durante 15 días, por vía oral una cápsula de 20 mg. de Clorhidrato de fenfluramina[†] 3 veces al día (antes de cada alimento), al término de estos 15 días se obtuvo una nueva muestra sanguínea, para determinación de las 3 fracciones lipídicas ya señaladas.

III.- Una vez obtenida esta segunda muestra, las pacientes suspendieron la ingesta del medicamento. Obteniéndose una tercera muestra sanguínea a los 15 días de la suspensión.

[†]El nombre completo del Clorhidrato de fenfluramina es N-etil-alfa-metil m(trifluorometil) fenetil amina, cuya fórmula química es:



Este compuesto es un agente anorexigénico, denominado Fenfluoramina, el cual como las anfetaminas posee actividad anorexigénica pero no ejerce ninguna acción sedante ni tranquilizante, porque no actúa sobre el S.N.C., siendo únicamente su actividad como supresor del apetito (27). Este medicamento fue proporcionado para el presente estudio por los Laboratorios A.H. Robbins - de México, S.A. DE C.V.

IV.- A continuación, se describen las técnicas empleadas para la determinación de las 3 fracciones lipídicas ya mencionadas. La fracción de Fosfolípidos fue determinada por cálculo matemático debido a lo cual no se presenta ninguna técnica para la determinación cuantitativa de dicha fracción.

Colesterol Total:

Técnica: Carr-Drexler (8).

Fundamento: En este método, el suero es añadido directamente al ácido acético y anhídrido acético, los cuales extraen el colesterol y precipitan las proteínas, que son removidas por centrifugación. Este método es modificación del descrito por Lieberman-Burchard (4,18).

Reactivos:

Acido Acético Glacial,

Acido Sulfúrico G.R.,

Anhídrido Acético G.R.,

Standard de Colesterol: 200 mg. de Colesterol por 100ml. de ácido acético glacial,

Reactivo Acido Acético-Acido Sulfúrico (V/V) (1:1)

Reactivo Deshidratante: Mezclar 10 ml. del reactivo anterior con 10 ml. de ácido acético glacial.

Método:

Problema: Medir exactamente 0.2ml. de suero y colocarlo en un tubo de ensaye, adicionar 0.8 ml. de ácido acético glacial. Mezclar suavemente y dejar reposar 3 minutos.

Blanco del Problema: Repetir el procedimiento anterior usando una segunda alícuota de 0.2ml. de suero.

Blanco de Reactivos: Adicionar 0.8 ml. de ácido acético glacial a 0.2 ml. de agua destilada.

Estandar interno: Adicionar 0.6 ml. de ácido acético glacial y 0.2 ml. de agua destilada a 0.2 ml. de solución estandar.

Extracción y Desproteínización:

A cada muestra preparada como se menciona anteriormente, a dicionarle 4 ml. de anhídrido acético, procurando que el reactivo fluya libremente sin tocar las paredes del tubo, con el objeto de obtener una mezcla adecuada. Si es necesario, completar el proceso de mezcla agitando. Centrifugar las muestras que contienen suero durante 5 minutos, aproximadamente a 2,000 r.p.m., por decantación pasar la solución sobrenadante a un tubo de ensaye limpio y adicionarle 1 ml. de ácido acético glacial al blanco del problema, el cual se coloca aparte para la lectura fotométrica.

Deshidratación y Desarrollo del Color :

Dejar caer una gota de reactivo deshidratante directamente en cada solución (menos en el blanco del problema), mezclar por agitación.

Si la solución no se calienta en 2 minutos, repetir con no más de 2 gotas del reactivo deshidratante. Después de la deshidratación, pasar las muestras a B.M. regulado a 25°C, después que el contenido de los tubos alcanza la temperatura del baño (de 5 a 10 minutos), adicionar 1 ml. de reactivo sulfúrico-acético en el tubo que contiene el blanco de reactivos. Quitar el tubo del B.M. agitarlo y volverlo al baño. A intervalos de 1 minuto hacer lo mismo con las muestras restantes. Después de 20 minutos en B.M. ajustar el colorímetro a 100% de transmitancia o a cero de densidad óptica, con filtro rojo ó a 620 milimicrones; posteriormente hacer las lecturas de los estándares, problemas y sus blancos a intervalos de 1 minuto.

Cálculos:

$$\frac{\text{Dens. ópt. del problema}}{\text{Dens. ópt. del estándar}} \times \frac{\text{mg. de colesterol en el patrón}}{\text{ml. de suero usado}} \times$$

$$\times 100 = \text{mg. \% de Colesterol Total por 100 ml. de suero}$$

Sustituyendo las cifras al método aquí descrito, la fórmula se transforma en:

$$\frac{\text{Dens. ópt. del problema}}{\text{Dens. ópt. del estándar}} \times \frac{0.4}{0.2} \times 100 = \text{mg. \% Colesterol Total por 100 ml. de suero}$$

Colesterol Libre:

Técnica: Schoenheiser and Sperry-Carr and Dreker (modificación)(30,8)

Fundamento: El suero se trata con acetona-alcohol, para eliminar las proteínas y extraer los lípidos; es acidificado con ácido acético y posteriormente se le añade digitonina para precipitar el colesterol-libre en forma de digitónido.

Reactivos:

Mezcla acetona-alcohol absoluto (1:1)

Mezcla acetona-éter (1:2)

Acido acético glacial

Mezcla ácido acético-ácido sulfúrico (1:1)

Anhidrido acético

Solución de Digitoninas: 1 gr. de digitonina es llevado a 1 litro de agua caliente, y evaporado a 500 ml.

Solución deshidratante: Mezclar 10 ml. de reactivo ácido acético-ácido sulfúrico con 10 ml. de ácido acético glacial.

Solución Stock de Colesterol: 200 mg. de Colesterol diluidos en 100 ml. de ácido acético glacial.

Solución de Trabajo de Colesterol: Diluir 20 ml. de la solución stock de colesterol en 100 ml. de ácido acético glacial. Esta solución equivale a 0.4mg. de colesterol en 1 ml.

Métodos:

Desproteinización: Añadir lentamente 1 ml. de suero a 11.5 ml. de reactivo acetona-alcohol absoluto. Dejar reposar 5 a 10 minutos y filtrar a través de papel filtro Whatman No. 1 de 9 cms. de diámetro. Colocar 6 ml. de filtrado en un tubo de ensayo limpio, añadir 3 ml. de solución de digitonina; tapar el tubo y dejar reposar durante toda la noche. Posteriormente, centrifugar el tubo a 2,500 r.p.m. durante 20 minutos y decantar el líquido sobrenadante.

Lavado: El precipitado obtenido se lava con 6 ml. de reactivo acetona-éter, centrifugando a 2,000 r.p.m. durante 10 minutos y decantar el líquido sobrenadante. Secar el precipitado en un horno a 40°C. Cuando se haya secado el precipitado, agregar 3 ml. de ácido acético glacial para disolverlo, y poner el tubo en baño maría a 37°C para ayudar a la disolución. Enfriar a la temperatura del cuarto.

Preparación del Estándar de trabajo: Colocar 1 ml. de la solución estándar de trabajo de colesterol en un tubo de ensayo limpio.

Preparación del Blanco de reactivos: Colocar 3 ml. de ácido acético glacial en un tubo de ensayo.

Desarrollo de Color:

Para efectuar el desarrollo de color, a los tubos que contienen el problema y el estándar agregarles 4 c.c. de anhídrido acético, enfriándolos posteriormente en B.M. a 25°C. Añadir a cada tubo 1 ml. de reactivo ácido acético-ácido sulfúrico, agitándolos por inversión y dejarlos reposar durante 20 minutos en B.M. a 37°C, para obtener -

un color verde característico.

Con el blanco de reactivos ajustar el galvanómetro del fotómetro a una transmitancia de 100% o a cero de Absorbancia, con una longitud de onda de 625 milimicras; a continuación se van leyendo sucesivamente las muestras problema y patrón o estandar.

Cálculos:

$$\frac{\text{Dens. ópt. del problema}}{\text{Dens. ópt. del patrón}} \times \frac{\text{mg. de colesterol en el patrón}}{\text{ml. de extracto usado}}$$

$$\times \frac{\text{Volumen total del extracto}}{\text{ml. de suero usados}} \times 100 = \text{mg. de colesterol libre por } 100 \text{ ml. de suero.}$$

Sustituyendo las cifras al método aquí descrito, la fórmula se transforma en:

$$\frac{\text{Dens. ópt. del problema}}{\text{Dens. ópt. del patrón}} \times \frac{0.4}{6} \times \frac{12.5}{1} \times 100 = \text{mg. de colesterol libre por } 100 \text{ ml. de suero.}$$

Esteres del Colesterol - mg. de Colesterol Total - mg. de Colesterol Libre.

Los esteres del Colesterol corresponden al 80% del Colesterol Total.

Lípidos Totales:

Técnica: H. J. Kunkel (16)

Fundamento: En este método turbidimétrico, cuando se diluye el suero con una solución de fenol al 1%, con concentración elevada de sales, los lípidos precipitan y la turbidez resultante es proporcional a la concentración total de lípidos en el suero. Las proteínas no modifi-

con los resultados.

Reactivos:

Reactivo salino de Fenol: Se disuelve 1 g. de fenol Q.P. y 12 g. de cloruro de sodio en agua destilada, en un matras volumétrico de 100 ml. y se afora. Se guarda en frasco ámbar en refrigeración, siendo estable bajo estas condiciones solo por 3 semanas.

Método:

Se pipetean 3.6 ml. de reactivo salino de fenol en un tubo de ensaye y se le agregan 0.2 ml. de suero; se mezclan por inversión y se deja reposar por 30 minutos.

Se mezcla otra vez por inversión y se lee el % de transmitancia a 650 milimicrones, habiendo establecido previamente el cero con un blanco de reactivo salino de fenol.

Se transforman las lecturas de transmitancia a Unidades de turbidez, las cuales se obtuvieron mediante una curva de calibración similar a la empleada para la determinación de la turbidez del Timol (29).

Cálculos:

Unidades de turbidez x 16.6 ÷ 267 = mg. de lípidos totales por 100 ml.
de suero.

EQUIPO:

El equipo utilizado para las determinaciones efectuadas en este estudio, estuvo constituido por:

Fotocolorímetro Bausch-Lomb, Spectronic 20

Centrífuga Phillippe-Brucker
 Jeringas desechables de 20 cc.
 Pipetas serológicas
 Balanza Granataria
 Baño María
 Termómetro
 Tubos de Ensayo
 Matraces Erlenmeyer
 Matraces aforados de 100 ml.

Análisis Estadísticos

Los cálculos estadísticos de este estudio, se realizaron de acuerdo a las siguientes fórmulas (6,19) :

n = Número de valores individuales

Σ = Suma de n

x = valores individuales

\bar{x} = promedio o media aritmética

Σx^2 = suma de los cuadrados de los valores individuales

$(\Sigma x)^2$ = cuadrado de la suma de valores individuales

$n-1$ = grado de libertad

σ = desviación estandar

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma x^2 - \frac{(\Sigma x)^2}{n}}{n-1}}$$

E.E. = error estandar de la media

$$E.E. = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Prueba de "t" (Student) - relación de la diferencia entre las medias de 2 series, (Ma y Mb) a la incertidumbre de estas medias, es decir, a sus errores estandar.

$$t = \frac{Ma - Mb}{\sqrt{(EEa)^2 + (EEb)^2}}$$

Cálculo de P - Fracción que expresa la probabilidad de que la diferencia entre 2 medias sea debida a variación al azar.

Fosfolípidos .

Los valores de fosfolípidos, fueron obtenidos por medio del cálculo matemático, de acuerdo a la ecuación empleada por Ackermann y - Nan (1,20), quienes señalan que la concentración de fosfolípidos es usualmente proporcional a los niveles de Colesterol Total.

$$\text{Fosfolípidos en Mg. \%} = 0.76 \times \text{mg\% de Col.Tot.} + 82.0$$

Valores Normales.

Los valores considerados como normales para los métodos empleados en esta tesis y en la práctica rutinaria del laboratorio, se obtuvieron mediante el análisis estadístico y la estandarización de las fracciones lipídicas correspondientes, en el suero de 60 sujetos sanos (40 mujeres y 20 hombres), con edades comprendidas entre la segunda y quinta décadas. Estos valores fueron :

1.- Colesterol Total

Promedio = 205.0 mg. %.

Desv. estandar = 29.0

2.- Esteres del Colesterol

Promedio = 147.0 mg. %.

Desv. estandar = 29.5

3.- Fosfolípidos

Promedio = 237.5 mg. %.

Desv. estandar = 22.0

4.- Lípidos Totales

Promedio = 624.4 mg. %.

Desv. estandar = 70.0

Estos valores no difieren significativamente de los informados por otros autores (12,13,15,20, 34).

CAPITULO III

RESULTADOS

En el cuadro No. 2, se encuentran concentrados los resultados obtenidos en los quince pacientes estudiados. Con el propósito de hacer mas clara la exposición de los mismos, se comentarán en forma individual los resultados obtenidos con cada una de las fracciones estudiadas.

Colesterol Total:

El promedio obtenido con esta fracción, en condiciones basales, fué de 216 mg %, el cual no difiere significativamente del promedio encontrado en los sujetos normales; el valor más alto corresponde al caso No. 1 con 375 mg % y el más bajo corresponde al caso No. 5, con 141 mg %.

Aunque no se puede establecer una estrecha correlación entre los valores basales de Colesterol Total y el sobrepeso de los sujetos estudiados, la disminución de esta fracción, es más evidente en aquellos casos Nos. 1 y 2, que en condiciones basales poseían niveles por arriba del límite superior del método, lo cual puede observarse en la gráfica No. 1, en la que se haya representada la modificación de la colesterolemia a lo largo de la secuencia experimental.

El promedio obtenido a los 15 días de iniciado el tratamiento, fué de 179 mg % y solo en el caso No. 2, se encontraron valores por arriba del límite superior normal; aunque llama la atención, que los casos 14 y 15 presenten una elevación respecto al valor basal. Por

CUADRO No. 2.

VALORES OBTENIDOS EN JUENO DE 15 SUJETOS CUBANOS DEL SEXO FEMENINO

EXPLICACION: mg/100 ml.

No. de Casos	Nombre	Colesterol Total			Esteros de Colesterol			Fosfolípidos			Lípidos Totales		
		Basal	15 días	30 días	Basal	15 días	30 días	Basal	15 días	30 días	Basal	15 días	30 días
1	G.G.M.	175	208	282	288	139	143	167	240	256	770	807	1159
2	E.M.M.	359	323	262	305	269	227	335	307	281	102	677	552
3	G.M.A.	256	187	222	157	104	139	276	224	290	625	437	570
4	C.G.G.	242	190	179	188	96	146	266	198	218	591	599	529
5	E.F.G.	234	230	222	185	162	147	262	216	250	606	780	660
6	G.G.E.	228	212	222	171	158	169	255	243	280	775	648	718
7	M.H.J.	222	175	177	175	129	120	290	215	217	460	375	635
8	L.L.L.	193	171	189	131	103	147	229	212	225	697	555	745
9	L.T.B.	197	134	155	126	107	128	266	184	200	520	467	508
10	S.A.G.	184	161	141	139	116	96	222	204	189	500	500	330
11	R.D.J.	171	133	165	120	86	116	212	183	207	480	137	350
12	P.T.A.	167	125	181	112	80	145	209	177	219	850	790	607
13	M.H.E.	161	148	161	122	95	139	204	194	204	580	375	484
14	C.D.E.	147	185	163	140	130	109	155	223	206	420	290	610
15	F.A.S.	141	149	180	96	113	135	189	195	218	625	456	590

otra parte, no se observó correlación individual entre colesterolemia y peso corporal, a pesar de que 11 de las 15 pacientes presentaron descenso de peso que varió de 1.5 a 5.0 Kg.

A los 15 días de suspendido el tratamiento, en todos los casos menos en 3 (Nos. 12, 14 y 15), los niveles de colesterolemia se encontraron por abajo de los valores basales, siendo el promedio de 193 mg.%, y solo, en el caso No. 1 se encontró un valor por arriba del límite superior normal. Así mismo en 11 casos (Nos. 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, y 15), la colesterolemia se eleva con respecto a los niveles observados durante el tratamiento. Es importante señalar, que los casos 12, 14 y 15 no presentaron modificación significativa en las cifras de peso corporal a lo largo de todo el estudio.

Esteros de Colesterol:

Los valores en esta fracción, se encuentran en íntima relación con los valores precedentes, observándose que los casos 1 y 2, presentaron en condiciones basales valores por arriba del límite superior normal. El promedio basal fué de 163 mg.%, cifra que no difiere significativamente del promedio basal encontrado en los sujetos normales.

En la gráfica No. 2, se encuentran representadas las fluctuaciones de esta fracción, observadas durante el estudio; el promedio obtenido a los 15 días de iniciado el tratamiento fué de 125 mg.%, y solamente el caso No. 2, se encuentra por afuera del límite normal, y el caso No. 15, presenta una discreta elevación con respecto al -

valor basal.

Después de 15 días de suspendido el tratamiento, en 10 de los 15 casos los niveles se elevan con respecto a los obtenidos durante el tratamiento, y solo en los casos Nos 8,9,12,13, y 15, el valor sobrepasa al basal.

Polifosfolípidos:

En esta fracción, se observó una mas estrecha correlación con el Colesterol Total. El promedio basal fué de 247 mg.%, encontrándose los casos Nos. 1 y 2 por arriba de los valores normales y los casos Nos. 14 y 15 por abajo del valor mínimo normal.

En todos los casos, menos los Nos. 14 y 15, se observó una disminución con respecto al basal durante el tratamiento. El promedio obtenido en este lapso fué de 218 mg.%. A los 15 días de suspendido el tratamiento, 11 casos (Nos. 1,3,4,6,7,8,9,11,12,13, y 15) presentan un aumento con respecto a los valores obtenidos durante el tratamiento, y solamente los casos 12,14 y 15 poseen valores por arriba de los observados, en condiciones basales. El promedio total de esta fracción durante este lapso fué de 228 mg.% (Ver. gráfica 3).

Lípidos Totales:

El promedio obtenido en condiciones basales de esta fracción, fué de 654 mg.%, observándose que los casos Nos. 1,4,5 y 12 presentan cifras muy por encima del límite superior normal, mientras que los casos Nos. 7,11 y 14 presentaron cifras inferiores al límite mí-

nimo normal.

En todos los casos menos en uno, (No. 10) al cabo de 15 días — con tratamiento se observó una disminución. El promedio obtenido durante este período fué de 548 mg.%. Una vez suspendido el tratamiento se observó en 8 de los casos, una discreta elevación con respecto al valor obtenido durante el tratamiento, que sin embargo, solo en los casos 7 y 14 excedió a los valores basales (Ver. gráfica No. 4). El promedio obtenido en este período fué de 561 mg.%.

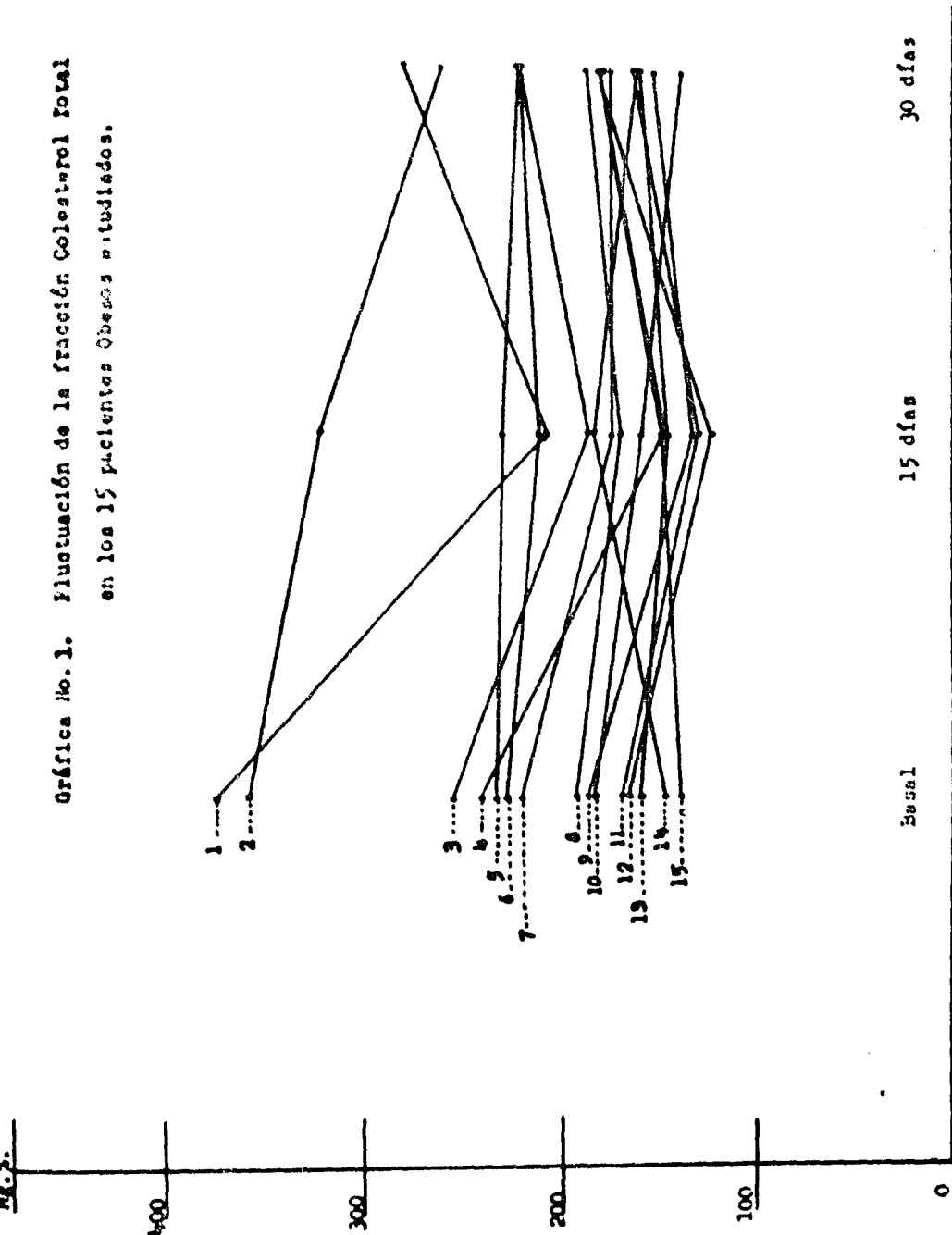
Análisis Estadístico.

Los valores de P obtenidos con la prueba de t, aún empleando la fórmula para muestras pequeñas (6), no poseen significación estadística al comparar entre sí los promedios de cualquiera de las 4 fracciones estudiadas, en uno o en otro período de la secuencia experimental.

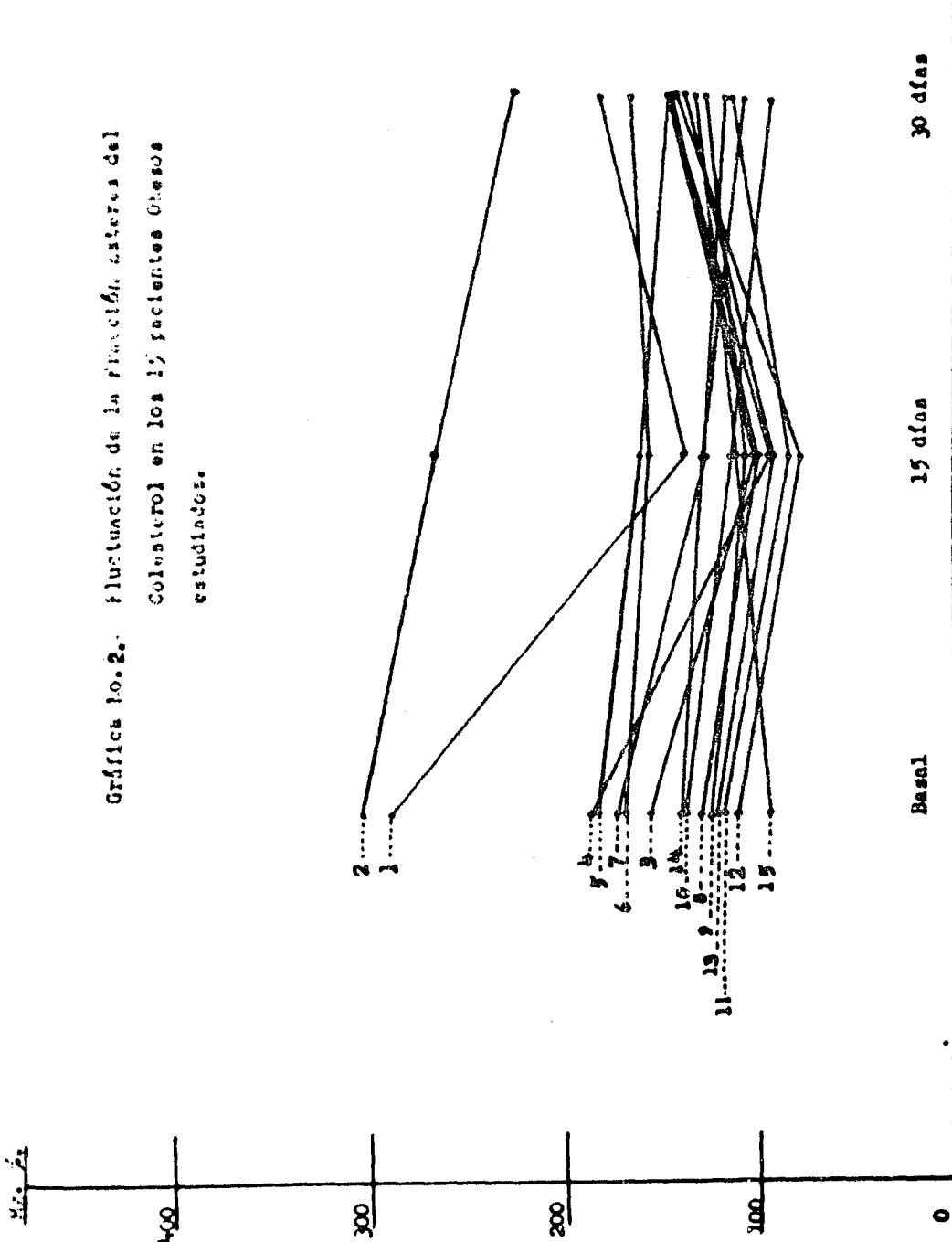
$$t = \frac{\bar{x}' - \bar{x}}{s} \sqrt{\frac{n' n^2}{n' + n^2}}$$

El valor de t que posee un nivel de probabilidad cercano a la significación estadística, es de $t_{13} = 1.89$, con un valor de P mayor de 0.1 y menor de 0.05, obtenido al comparar los promedios basal y post-tratamiento de lípidos totales.

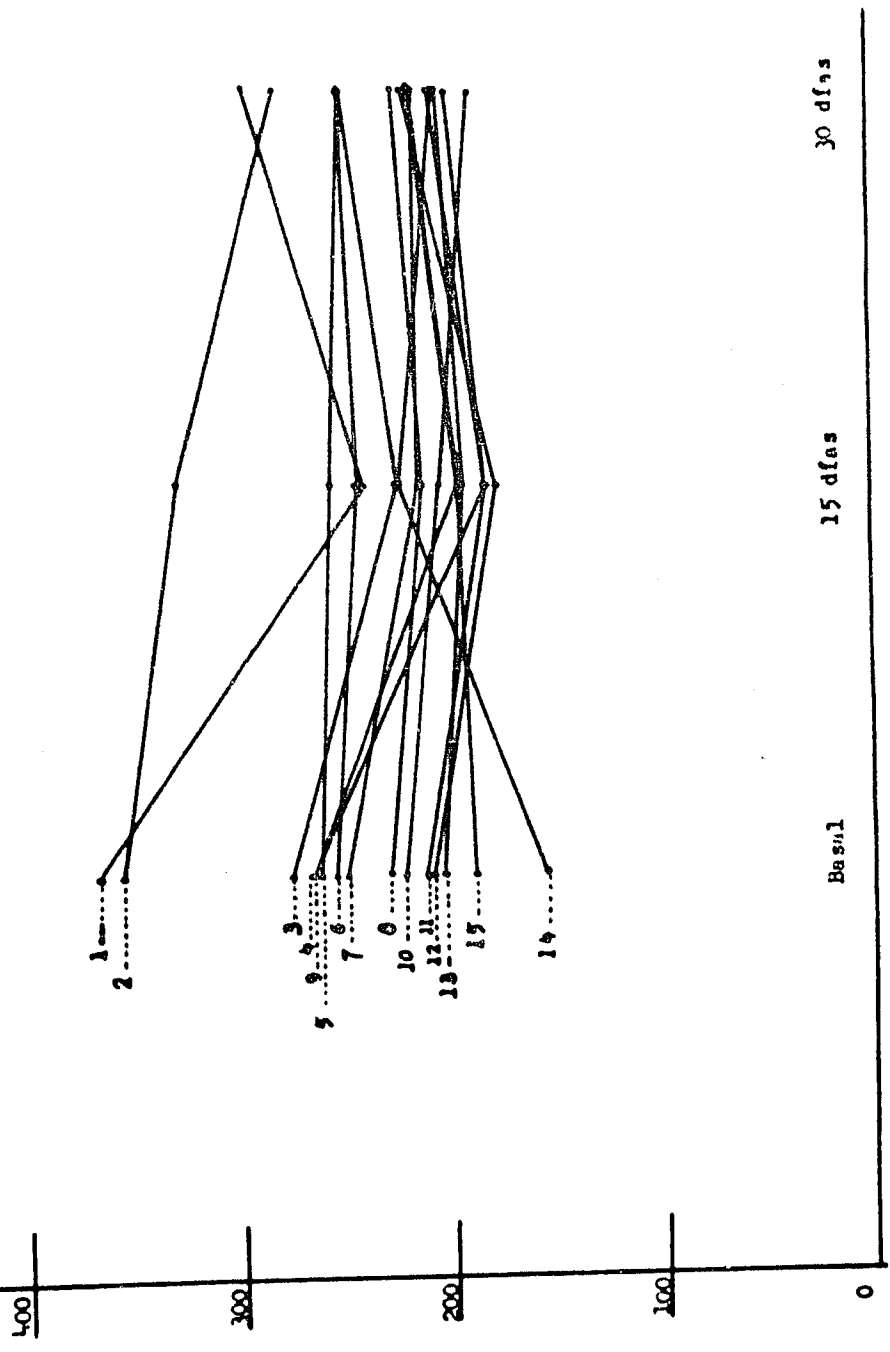
Gráfica No. 1. Fluctuación de la fracción Colesterol Total en los 15 pacientes Obesos estudiados.



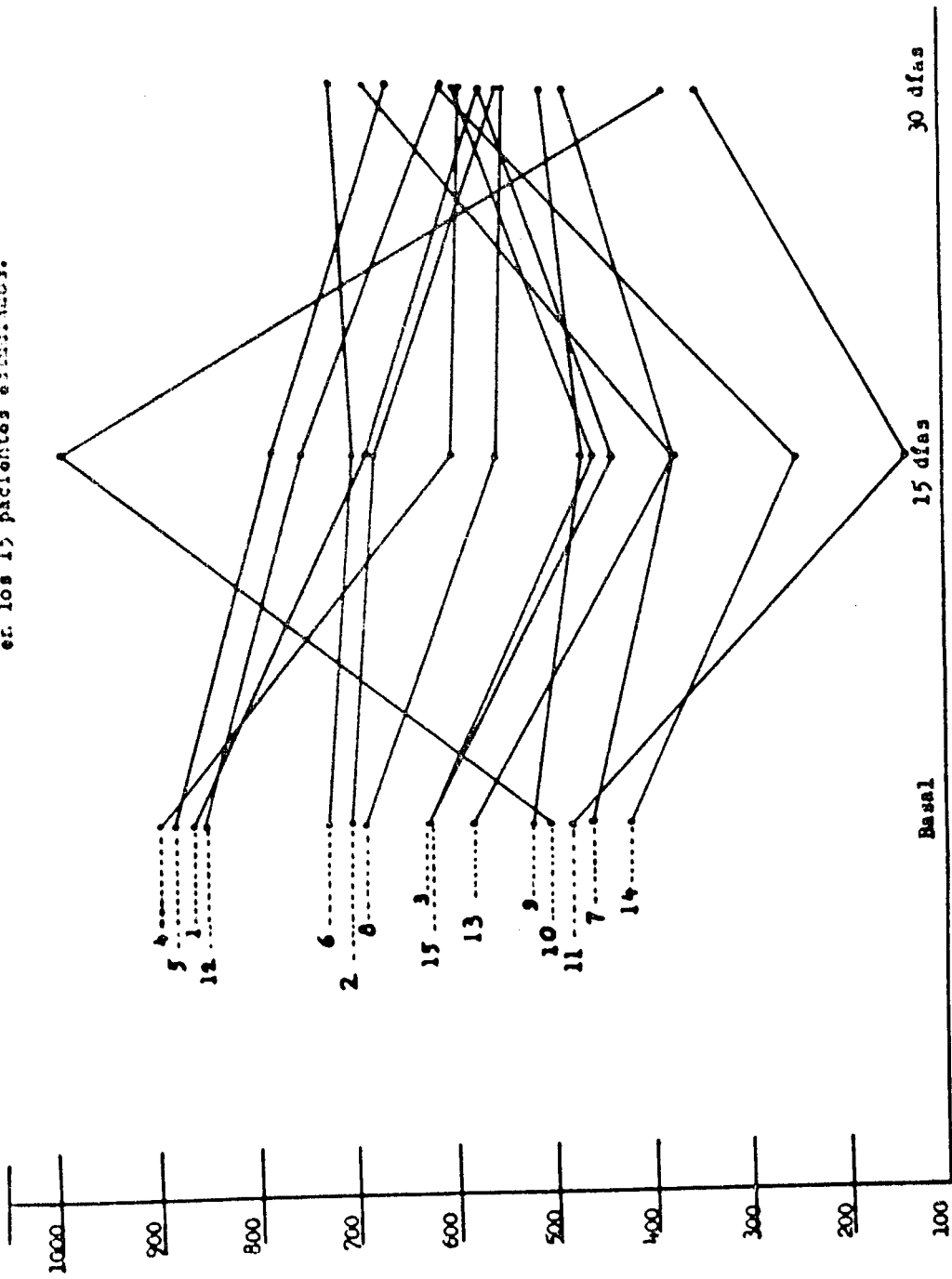
Gráfica No. 2. Fluctuación de la producción, asteros del Colmatorol en los 15 facientes Oresos estudiados.



Gráfica No. 3.- Fluctuación de la fracción Fosfolípidos en los 15 pacientes estudiados.



ex. los 15 pacientes estudiados.



30 días

15 días

Basal

CAPITULO IV

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio, están de acuerdo con lo reportado por algunos investigadores (2,7,22); es decir, que la reducción del peso corporal se acompaña de modificaciones, o mejor dicho de oscilaciones en la colesterolemia y lipidemia en general, cuya significancia estadística es escasa o nula; en la gráfica No. 5 se resumen los resultados obtenidos.

Sin embargo, se han podido observar 2 fenómenos interesantes en el curso de esta investigación: Los niveles de colesterol presentan en el 86 % de los casos una reducción al cabo de los 15 días de tratamiento, es decir en lo que ha sido denominado la fase temprana de reducción; la cual es seguida de un ascenso, que en promedio no alcanza los niveles basales y que se ha considerado como reflejo de un equilibrio calórico (22).

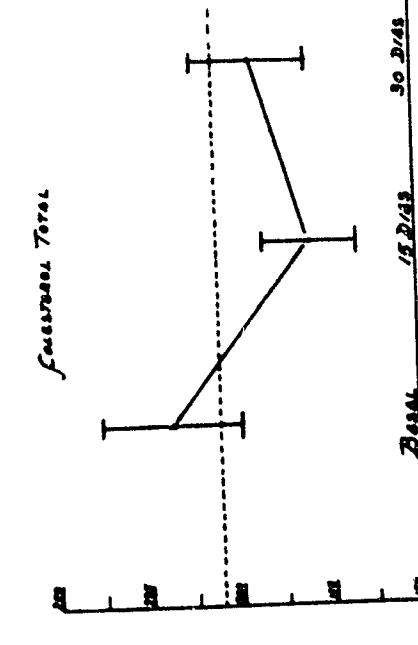
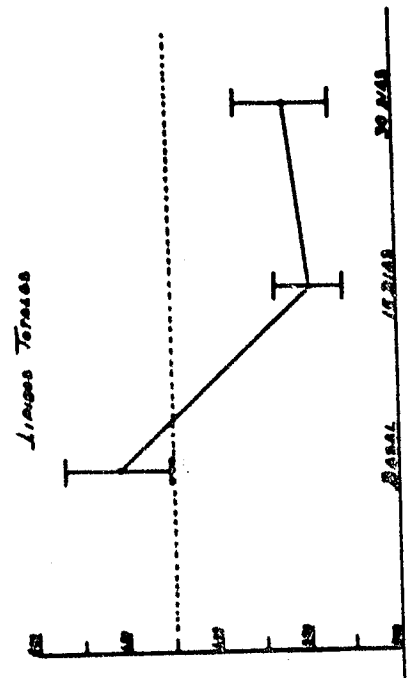
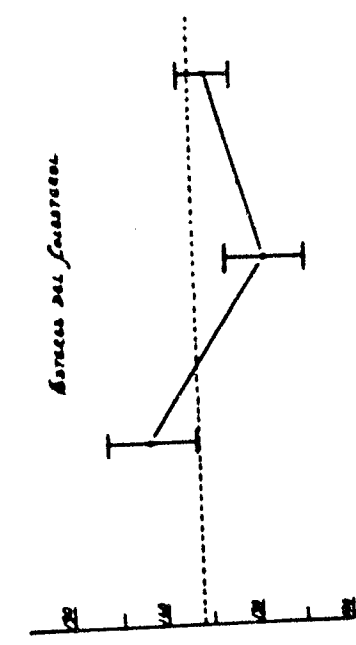
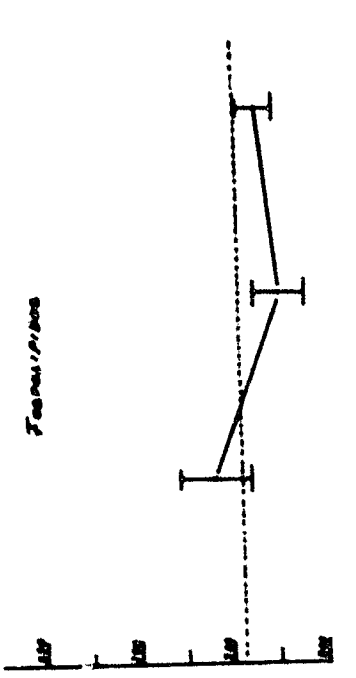
El segundo fenómeno que llama la atención, es que las modificaciones más importantes en la lipidemia, correspondieron a aquellos casos en los cuales los valores basales de colesterolemia se encontraban por arriba de 225 mg.%, mientras que a niveles de colesterolemia basal menores, corresponden cambios no significativos. Para este fenómeno, informado brevemente por otros autores (10) no encontramos una explicación satisfactoria.

A nuestro juicio, los lípidos totales son la fracción que refleja de manera directa, las modificaciones que sufre el metabolismo lipídico en sujetos obesos que son sometidos a tratamiento.

Efectivamente, el análisis estadístico de los promedios obtenidos con esta fracción en el curso del estudio, es el que arroja índice de probabilidad cercanos a la significación. Sin embargo, en estudios más depurados desde el punto de vista técnico, se ha demostrado, que las variaciones de las lipoproteínas de la clase af 20-100 (39), son un mejor parámetro del metabolismo lípido en el ser humano.

Es indudable que en las modificaciones de la lipidemia, intervienen factores de diversa índole, todos los cuales hacen difícil y laboriosa la interpretación de los resultados obtenidos. Para algunos investigadores, la reducción dietética, sobre todo cuando ésta restringe la ingestión de los lípidos, provoca modificaciones en los niveles séricos, sin embargo, otros autores consideran a la ingesta calórica total como el factor determinante de dichas modificaciones (39). Por otra parte, aunque no han sido valoradas sistemáticamente, es innegable que las preferencias y gustos por determinados tipos de comida, así como ciertos factores ambientales y psicológicos influyen en forma significativa en éste tipo de estudios.

Es evidente que la falta de uniformidad y en ocasiones la contradicción, existente entre los resultados de los múltiples estudios, tendientes a correlacionar el estado de obesidad y su tratamiento, con la lipidemia; reflejan y hacen patente, la necesidad de comprender en forma más completa los mecanismos fisiopatogénicos de esta entidad cuya incidencia la ha convertido ya, en un problema de salud pública.



GRAFICA No. 5. Cambios en las fracciones Línicas de 15 sujetos cobrosos

RESUMEN

Se revisan los aspectos químicos, metabólicos, fisiológicos y fisiopatológicos mas importantes de los lípidos.

Con base a que la Obesidad puede considerarse en última instancia como un sobrealmacenamiento energético en forma de tejido graso, y teniendo en cuenta que algunos autores han informado, cambios en los niveles séricos de algunas fracciones lipídicas durante tratamiento de sujetos obesos; se decidió, estudiar en un grupo de 15 pacientes del sexo femenino con sobrepeso, el efecto que sobre el colesterol total, los esteres del colesterol, los fosfolípidos y los lípidos totales, ejercían la administración de un agente anorexigénico y la ingestión de una dieta hipocalórica.

Los resultados obtenidos, indican claramente que aún cuando se presenten cambios en las fracciones lipídicas analizadas, la magnitud de los mismos no fué de significación estadística a lo largo de la secuencia experimental.

Se confirman algunas modificaciones informadas previamente por otros autores.

Se discute y comenta con respecto a los factores que introducen modificaciones no precisables, hasta el momento, en este tipo de estudios.

Se concluye que no existe un elemento de juicio uniforme, constante y de utilización fácil en la práctica diaria, que permita valorar las modificaciones que sufre la lipemia, en el curso de el tratamiento tendiente a reducir el sobrepeso en sujetos obesos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ACKERMANN, H.J.:
Serum cholesterol, phospholipid and lipoprotein levels in elderly male subjects.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 88:447, 1955
- 2.- AHRENS, E.H., and HIRSCH, J.:
The influence of dietary fats on serum lipid levels in man.
Lancet, 272:943, 1957
- 3.- BLOOR, W.R.:
Biochemistry of the fats.
Chem. Rev. 2:243, 1926
- 4.- BURCHARD, H.:
Beitrag zur kenntnis des cholesterins.
Chem Zentralbl. 61:25, 1890 Citado en Ref. No. 8.
- 5.- BERNARD, J.G., and DURIEZ, J.:
The treatment of Obesity and Trifluethamine, a new anorexiant.
La semaine des Hopitaux 39:229, 1963
- 6.- BANCROFT, H.:
Introducción a la Bioestadística.
Edit. Univ. de Buenos Aires, Argentina. 4a. Edic. Pags. 205-215, 1967.
- 7.- CALDWELL, B., WATSON, P., DONALD, P., GREEN, M.D.:
Weight reduction and serum cholesterol levels.
Am. J. Clin. Nut. 12:401, 1963.
- 8.- CARR, J.J., and DREKTER, I.J.:
Simplified rapid technic for the extraction and determination of serum cholesterol, without saponification.
Clin. Chem. 2:353, 1956.
- 9.- CANTARROW, A., and SCHEPARTZ, B.:
Bioquímica.
Edit. Interamericana, S.A.
3a. Edic. Pags. 27-40, 395-445, 1965.

- 10.- CONFINED STAFF CLINIC.
Obesity.
Am. J. Med. 19:111, 1955
- 11.- CASTILLO, R., SERRANO, M., BESTENI, A., CALCANE0, I.:
Cambios de la lipemia en enfermos sujetos a dieta de reducci3n.
Uso de la Fenmetrelina de acci3n prolongada.
Arch. Inst. Card. Mex. Tomo XXXVI, No. 4, 1966
- 12.- FISKE, C.H., and SUBBAROW, Y.:
The colorimetric determination of phospholipids.
J. Biol. Chem. 66:375, 1925.
- 13.- GRIGANT, A.:
Colorimetric procedure for the estimation of cholesterol in the
organism.
Compt. Rend. Soc. Biol. 68:791, 1910
- 14.- HARPER HAROLD, A.:
Manual de Quimica Fisiol3gica.
El Manual Moderno, S.A. Pag. 226, 1966.
- 15.- KINGSLEY, G.R., and SCHAFFERT, R.R.:
Determination of free total cholesterol by direct cloroform ex-
traction.
J. Biol. Chem. 180:315, 1949.
- 16.- KUNKEL, H.G., et al.:
Application of turbidimetric methods for estimation of gamma glo-
bulin and total lipid to the study of patients with liver disea-
se.
Gastroenterology, 11:499, 1948.
- 17.- LAGUNA, J.:
Bioquimica.
La Prensa M3dica Mexicana, Pags. 205-279 1964.
- 18.- LIEBERMAN, H.C.:
Uber das oxychinoterpen.
Ber. Deutsch.Chem. Gesellsch, 18:1803, 1885.
Citado en Ref. No. 8.

- 19.- LANOTTE, M.:
Estadística Biológica, Principios fundamentales.
Edit. Toray-Masson, S.A. Barcelona, Pags. 61-82, 1965
- 20.- MAN, et al.:
Gravimetric determination of serum cholesterol adapted to the
Nan and Gildea fatty acids method with a note on the estimation
of lipid phosphorus.
J. Biol. Chem. 101:685, 1933
- 21.- MAYER, J.:
Some advances in the study of the physiologic basis of obesity.
Metabolism. 6:435, 1957
- 22.- OLSON, R.E.:
Obesity as a medical problem.
J. New. York M. Coll. 1:46, 1959
Citado por Caldwell and col. Referencia No. 7
- 23.- PEREZ TAMAYO, R.:
Principios de Patología.
La Prensa Médica Mexicana. Pags. 541-597, 1959
- 24.- PAGE, I.H.:
Atherosclerosis. Discusión de los aspectos locales y generales
de la aterosclerosis.
Circulation 10:1, 1954
- 25.- PENNINGTON, A.W.:
Pyruvic acid metabolic in obesity.
An. J. Digest. Dis. 22:33, 1955
- 26.- POPPER, H., DYNIEWCZ, H., and DUBIN, A.:
Use of thymol turbidity as lipid absorption test.
J. Lab. & Clin. Med. 34:105, 1949
- 27.- RECORDIER, A.M., WAHL, M., LOUVE, G.:
Use a new anorexigenic, in the treatment of obesity.
Gazette Medicale de France 17, 1963.

- 28.- ROBERTSON, J.D.:
The membrane of the living cell. Reading's from Scientific
American.
Pag. 45, 1962
- 29.- SHANK, R.Y., HOAGLAND, C.:
A modified method for the quantitative determination of the
thymol turbidity reaction of the serum.
J. Blood. Chem. 162:133, 1946
- 30.- SPERRY, W.M., and WEBB, M.:
A revision of the Schoenheimer-Sperry method for cholesterol
determination
J. Biol. Chem. 187:97 1950
- 31.- SANTOS RUIZ, S.:
Bioquímica de los lípidos.
Aguilar de Ediciones, S.A. Madrid. Pags. 238-260, 1950
- 32.- SZENT-GYORGYI, S.:
Bioenergetica.
Science 124:873, 1956
- 33.- TRINDER, P.:
The determination of cholesterol in serum.
Analyst 77:321, 1952
- 34.- VILLAR PALASI, V.:
Métodos seleccionados de análisis clínicos.
Vol. I. Pags. 62-78
Aguilar de Ediciones, S.A. Madrid, 1961
- 35.- WILLIAMS, R.H.:
Tratado de Endocrinología.
Salvat Editores, S.A. Pags. 709-793, 1965
- 36.- WALTER, M., BORTZ, A., WROLDSEN, B.:
Weightless and frequency of feeding.
J. Med. New England, 274:376, 1966

- 37.- WALKER, W.J., LAWRY, E.Y., LOVE, D.E., MANN, G.U., LEVINE, S.A.
and STARE, P.J.:
Effects of weight reduction and calorie balance on serum lipoprotein and cholesterol levels.
Am. J. Med., 14:654 1953
- 38.- WALKER, W.J. and WEIR, J.A.:
Plasma cholesterol levels during rapid weight reduction.
Circulation, 3:864, 1951
- 39.- WELDOE, J., WALKER, L.T.:
Relationship of adiposity to serum cholesterol and lipoprotein levels and their modification by dietary means.
Ann. Int. Med., 39:705, 1957
- 40.- ZILVERSMIT, D.B., and DAVIS, A.K.:
Microdetermination of plasma phospholipids by trichloroacetic acid precipitation.
J. Lab. & Clin. Med. 35:155, 1950
- 41.- ZLATEKIS, A. et al.:
A new method for the direct determination of serum cholesterol.
J. Lab. & Clin. Med. 41:486, 1953