

Facultad de Farmacia

Departamento de Fisiología

REPERCUSIONES NUTRICIONALES DE TIPO LIPIDICO
EN RATAS CON RESECCION INTESTINAL

Fuensanta Coves Botella

1989

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN FARMACIA

Curso de 1988 a 1989.

Folio.....

Número.....

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D.^o Suensanta
Coves Botella, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente
tema, que libremente había elegido: « REPERCUSIONES NUTRICIONALES DE
TIPO LIPIDICO EN RATAS CON RESECCION INTESTI-
NAL »

Terminada la lectura y contestadas las objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, éste le
calificó de APTO CUM LAUDE.

Granada, 17 de Julio de 1989

EL PRESIDENTE,

El Secretario del Tribunal,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

Firma del Graduado

INVESTIDURA . . . { En el día de la fecha se ha conferido a D. _____
_____ el Grado de Doctor en la Facultad de _____,
conforme a lo prevenido en las disposiciones vigentes.

Granada, _____ de _____ de 19 _____

EL DECANO,

CERTIFICO: Que el Acta que antecede concuerda con la del expediente del interesado remitida a la
Secretaría de la Universidad.

Granada, _____ de _____ de 19 _____

El Catedrático Secretario,

V.º B.º
EL DECANO,

Dña. MARGARITA SANCHEZ CAMPOS y D. FRANCISCO LISBONA DELGADO.
Directores de la Memoria de Tesis Doctoral de título "Reper-
cusiones nutricionales de tipo lipídico en ratas con resecc-
ción intestinal", realizada por la Licenciada Fuensanta Coves
Botella, autorizan su presentación ante el tribunal corres-
pondiente y para que conste, firman la presente a 15 de
Junio de 1989.

Fdo. M. Sánchez Campos

Fdo. F.A. Lisbona Delgado

Esta Memoria de Tesis Doctoral forma parte del amplio Proyecto de Investigación subvencionado por la Consejería de Educación y Ciencia de la Junta de Andalucía n 07 / CL M / MDM con título: "Estudio de una dieta base para paliar los fenómenos de malabsorción tras una resección intestinal. Influencias metabólicas y endocrinas".

A mis padres,
mis hermanos
y a Miguel.

AGRADECIMIENTOS

Al terminar la realización de esta Memoria quiero expresar mi agradecimiento a aquellas personas que, al ayudarme, han hecho posible que esta se lleve a cabo.

A Margarita Sánchez Campos por su constante apoyo, preocupación y confianza tanto personal como profesionalmente.

A D. José Mataix por su estímulo y aliento.

A Frandy por su paciencia y entusiasmo demostrada a lo largo de esta Tesis pero especialmente por sus geniales ideas. Sin sus consejos y apoyo estos cuatro años no hubieran sido extraordinarios.

A Rosi por su colaboración en la parte experimental que me ha permitido celebrar las Navidades en casa.

A Elisa por su comprensión, ayuda y cariño. Con ella los problemas eran mucho más llevaderos.

A Maruqui por haberme iniciado en las resecciones.

A Maria Angustias porque fué la primera amiga que tuve en este Departamento.

A Mari Carmen Galindo por todos los momentos, unos divertidos y otros menos, que hemos pasado juntas.

A Inmaculada porque con ella compartí muchos meses de experiencia, mostrandome su buena voluntad y amistad.

A Emilio por su ayuda con las gráficas.

Pero especialmente, quiero mostrar mi agradecimiento a Pepe O. por su generosa ayuda, acertadas opiniones y valiosa amistad. Gracias por todo.

INDICE

1.- OBJETO	1
2.- INFORMACION BIBLIOGRAFICA	4
2.1.- Digestión y absorción de grasa	5
2.1.1.- Absorción de colesterol	20
2.1.2.- Absorción de fosfolípidos	23
2.2.- Influencia de la grasa dietaria sobre los ácidos grasos plasmáticos	25
2.3.- Secreción biliar	30
2.3.1.- Composición	30
2.3.2.- Funciones de la bilis	33
2.3.3.- Formación de la bilis: Lugares y mecanismos	33
2.3.3.1.- Fracción dependiente de áci- dos biliares	35
2.3.3.2.- Fracción independiente de ácidos biliares	40
2.3.4.- Circulación enterohepática	42
2.4.- Resecciones intestinales	47
2.4.1.- Efecto de la resección intestinal sobre el metabolismo de la grasa	53
3.- MATERIAL Y METODO	64
3.1.- Diseño experimental	65
3.2.- Animales	68
3.3.- Dietas ensayadas	68
3.4.- Preparación quirúrgica	71
3.5.- Técnicas analíticas	73
3.6.- Indices biológicos	76

3.7.- Control de calidad	78
3.8.- Tratamiento estadístico	79
4.- RESULTADOS	80
5.- DISCUSION	128
5.1.- Influencia de la resección, del tipo de dieta y del tiempo sobre cambios ponderales e ingesta	129
5.2.- Influencia de la resección, del tipo de dieta y del tiempo sobre la utilización digestiva de la grasa	133
5.3.- Influencia de la resección, el tipo de dieta y el tiempo sobre la secreción biliar	138
5.4.- Influencia de la resección, del tipo de dieta y del tiempo sobre los niveles séricos de triglicéridos, colesterol, perfil lipídico y parámetros hemáticos	146
6.- CONCLUSIONES	157
7.- BIBLIOGRAFIA	161

1.- OBJETO

Dentro de las líneas de investigación del Departamento de Fisiología, siempre ha tenido un papel importante el estudio de las resecciones intestinales, ya que el conocimiento en profundidad del sistema digestivo sería parcial si no se conocieran las repercusiones planteadas cuando parte de él no funciona o no existe.

Por otra parte, el estudio de la Fisiología sin una aplicación, se ha creído que estaría alejada de la realidad social, ya que el esfuerzo de la investigación debe tener un componente aplicado.

Desde este punto de vista, y teniendo en cuenta que el problema más grave que plantea la exclusión del íleon y parte del yeyuno es la reducción en la absorción de grasa y de ácidos biliares, la presente memoria se ha enfocado hacia el estudio de una dieta que palie, en la medida de lo posible, los fenómenos de malabsorción.

Todo esto nos ha llevado a estudiar una dieta en que se modifica únicamente la calidad de la grasa ensayada, manteniendo su aporte cuantitativo. Dicha modificación consiste en la combinación a partes iguales de tres tipos de grasa: a) Triglicéridos de cadena media (MCT) que no requieren de las sales biliares para su absorción, b) Aceite de girasol que proporciona una gran cantidad de ácidos grasos poliinsaturados y c) Aceite de oliva que mantiene una buena

proporción entre ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, con objeto de estimular la hipertrofia e hiperplasia de la mucosa del intestino remanente.

Por otra parte, se ha adicionado a esta dieta ácido ursodeoxicólico para mejorar la absorción de grasa, y paliar, en parte, la reducción de la circulación enterohepática disminuyendo la síntesis "de novo" de ácidos biliares.

2.- INFORMACION BIBLIOGRAFICA

2.1.- DIGESTION Y ABSORCION DE GRASA

Los lípidos, son de gran importancia en la nutrición humana por multitud de razones, ya que además de ser una fuente de calorías, son el vehículo para la absorción de vitaminas liposolubles, aportan ácidos grasos esenciales e intervienen en la formación de membranas y en la génesis del tejido adiposo de reserva.

Los lípidos de la dieta se presentan en su mayoría como triglicéridos (aproximadamente el 95% del total de lípidos ingeridos por término medio), fosfolípidos, colesterol, esteroides vegetales, vitaminas A, D, E y K.

Los individuos adultos consumen unos 150 g de triglicéridos (RIZEK y col. 1974), de 4 a 8 g de fosfolípidos (ALEMI Y COL. 1981) y de 0.14 a 0.28 g de colesterol. Sin embargo, tanto en el caso de los fosfolípidos como en el colesterol, cuantitativamente es más importante la síntesis endógena de los mismos. El hombre sintetiza de 7 a 22 g por día de fosfolípidos y aproximadamente 0.6 g de colesterol.

Existen diferencias entre especies en cuanto a absorción y síntesis de colesterol. Así, el hombre absorbe de 2 a 4 mg de colesterol/día/Kg de peso corporal en cambio la rata, conejo y perro pueden absorber de 35 a 50 veces esa cantidad (TURLEY y DIETSCHY, 1982). Para la absorción de colesterol exógeno es necesaria la presencia de ácidos bi-

liares, sin embargo, la administración de ácidos biliares en la dieta y en particular quenodeoxicólico (PONZ de LEON y col. 1979) y ursodeoxicólico (PONZ de LEON y col. 1980) disminuye marcadamente la absorción de colesterol, aunque esta opinión todavía sea controvertida (EINARSSON y GRUNDY, 1980, SAMA y La RUSSO, 1982, La RUSSO y THISTHE, 1983 y SALVIOLI y col. 1985). También en la síntesis de colesterol existen diferencias entre los demás animales y el hombre. Así, el hombre sintetiza aproximadamente 9 mg de colesterol/día/kg de peso corporal, mientras que la rata es capaz de producir 13 veces más esteroides, es decir, 118 mg/día/kg de peso.

Para abordar la digestión y absorción de la grasa podemos dividirla en seis fases sucesivas y simultáneas: a) Digestión intraluminal b) Solubilización micelar c) Penetración desde el lumen a la célula d) Reesterificación intracelular e) Formación de quilomicrones y VLDL f) Transporte de los quilomicrones y VLDL desde la célula a la circulación.

La digestión comienza en la boca. La masticación rompe el alimento que junto con los movimientos peristálticos del estómago, es convertido en pequeños glóbulos de grasa, es decir, la grasa queda emulsionada (KELLY 1981). Por la acción mecánica del estómago, la superficie de la grasa se incrementa enormemente y permite el ataque de las lipasas lingual y gástrica. Ambas lipasas, actúan a pH ácido y no está totalmente claro que sean entidades independientes (LIAO

y col. 1993).

La lipasa lingual es secretada por las glándulas serosas de Von Ebner, situadas debajo de las papilas circunvaladas de la lengua (HAMOSH y BURNS, 1977, HAMOSH y HAND, 1978, LIAO y col. 1984). Su pH óptimo de actuación es de 4 (HAMOSH y HAND, 1978, ROBERTS y col. 1984) por lo que continua su actividad hidrolítica en el medio ácido gástrico (LIAO y col. 1984). La lipasa lingual hidroliza preferentemente triglicéridos de cadena media en una proporción de 5 a 8 sobre triglicéridos de cadena larga (HAMOSH 1978, LIAO y col. 1984). Mientras que algunos autores (PALTAUF 1974, FERNANDO-WARNAKULASURIYA y col. 1981) opinan que esta lipasa tiene preferencias estereoespecíficas sobre la posición 3 del triglicérido, HAMOSH (1978), piensa que no posee especificidad posicional como le ocurre a la lipasa pancreática. Su actividad es inhibida por las sales biliares, no siendo protegida por la colipasa (LIAO y col. 1984, ROBERTS y col. 1984) pero es responsable de la hidrólisis de un 30 a un 50% de la grasa total ingerida en recién nacidos (HAMOSH y SCOW, 1973, LIAO y col. 1983).

La actividad lipolítica gástrica es detectada en el contenido gástrico y mucosa y tiene muchas similitudes con la lipasa lingual: pH óptimo de actuación, ausencia de especificidad posicional, inhibición por sales biliares y no requerimiento de colipasa (SZAUFMAN y col. 1983) lo que ha llevado a pensar, que más que una enzima independiente,

podría tratarse de una prolongación de la actividad de la lipasa lingual (LIAO y col. 1983).

La reacción básica de la digestión enzimática es convertir los triglicéridos en compuestos más solubles en agua como son los ácidos grasos libres y 2 - monoglicéridos. Sin embargo, la hidrólisis y absorción de los triglicéridos que contienen ácidos grasos de cadena larga, requieren unas condiciones menos ácidas, una apropiada lipasa, detergentes (sales biliares) y células absortivas especializadas; condiciones todas ellas que se van a encontrar en el lúmen y mucosa de la parte alta del intestino delgado.

La lipasa pancreática es secretada por el páncreas en forma activa y posee un pH óptimo de actuación entre 6 y 8. Hidroliza las posiciones 1 y 3 de los triglicéridos dando lugar a ácidos grasos libres y 2 - monoglicéridos (MATTSON y BECK, 1956, TIDWELL y JOHNSTON, 1960) llevando a cabo su actuación en la interfase oleosa-acuosa (LINDSTRON y col. 1981). Pero, para que la lipasa pueda actuar, necesita de la colaboración de otros factores. El contenido gástrico que entra a duodeno tiene un pH entre 1 y 2, el bicarbonato procedente del páncreas y tracto biliar, llevará este pH hasta un rango óptimo para la lipólisis. Inicialmente, las sales biliares fueron consideradas como un activador de la lipasa porque reducía su pH óptimo de actuación desde 8 a 6 (BORGSTROM 1964). Sin embargo, no se ha

demostrado una unión entre sales biliares y lipasa. Posteriormente se pensó que las sales biliares podían alterar la interfase oleosa-acuosa donde actúa la lipasa pancreática (MORGAN y HOFFMAN, 1971). Pero, en presencia de sales biliares, la actividad lipolítica de la enzima queda inhibida (MORGAN y HOFFMAN, 1971, MOMSEN y BROCKMAN, 1976) proceso reversible cuando colabora la colipasa (MORGAN y HOFFMAN, 1971). La existencia de un factor estimulador de la lipasa fue descrito por ROSENHEIM en 1910. La colipasa es secretada por el páncreas como procolipasa (BORGSTROM y ERLANSON, 1973, BORGSTROM y col. 1979), las enzimas proteolíticas del páncreas facilitarán la ruptura de un radical de la molécula para dar lugar a la colipasa activa. La colipasa se une a la lipasa en una relación 1:1. "Per se", la colipasa carece de acción lipolítica; sin embargo, es necesaria para que la lipólisis sea completa. Los puntos de unión entre lipasa y colipasa son conocidos así como las uniones con las micelas (SARI y col. 1975). El análisis cinético revela que la unión entre colipasa y micela guarda una relación 1:1 (BORGSTROM y ERLANSON, 1973). La unión entre la colipasa y la micela de sal biliar proporciona en esta un lugar para la actuación de la lipasa, facilitando la renovación de los productos finales de la lipólisis en la interfase, a la vez que evita la inhibición por "feedback" de la hidrólisis (HOFMAN 1978, LAIRON y col. 1978)

Las sales biliares, son secretadas por el hígado y entran en el intestino a través del conducto biliar.

A bajas concentraciones, las sales biliares se encuentran como monómeros en solución, sin embargo, cuando se alcanza la concentración micelar crítica, las sales biliares comienzan a formar agregados denominados micelas. Las micelas pueden estar constituidas únicamente por sales biliares (micelas puras) o pueden incluir lípidos (micelas mixtas). En una solución que contenga micelas mixtas, los monómeros de sales biliares y lípidos se encontrarán en equilibrio con los agregados. La concentración de lípidos que exista como monómero en la solución, dependerá de su solubilidad en la micela y su solubilidad en la fase acuosa.

La estructura de una micela se caracteriza por presentar la porción hidrofílica de la molécula de sal biliar orientada hacia la fase acuosa, mientras que los grupos hidrofóbicos se enfrentan entre sí. Los triglicéridos y diglicéridos son insolubles en la fase acuosa pero en presencia de estas micelas, son parcialmente solubilizados. Los monoglicéridos, uno de los productos mayoritarios de la lipólisis no forman agregados moleculares anfóteros pero pueden rápidamente penetrar en la micela de sal biliar (CHRISTAKIS y col. 1982, VIOLA y AUDISIO 1987). Los ácidos grasos, el otro producto de degradación de los triglicéridos, se solubilizarán en agua o en las micelas de sales biliares dependiendo de su estado físico. Los ácidos grasos tienen un pKa de 5 y el pH intraluminal varía entre 6,8 y 7,2 por ello, la mayoría de los ácidos grasos que se encuentran en el lumen

intestinal se encuentran ionizados, siendo fácilmente solubilizados por las micelas de sales biliares. Sin embargo, a un pH más bajo, la fracción mayoritaria de ácidos grasos se encuentra protonada, siendo parcialmente solubles en las micelas de sales biliares. CHIJIWA y LINSCHER, (1987) observan que, la mayor absorción de ácido oléico y de colesterol en el duodeno y yeyuno de rata, se produce cuando son perfundidos a pH 5,5. También los ácidos grasos coexisten como sales de sodio y de potasio denominados jabones ácidos, los cuales poseen propiedades anfóteras. La solubilización de los distintos tipos de lípidos en las micelas, parece ser un fenómeno competitivo donde un ácido graso compete con otro para su solubilización (HOFMANN 1968, SALLE 1974). La entrada en la micela de monoglicéridos favorece la solubilización de otros componentes no polares, y así, se ha visto que la presencia en la micela de fosfolípidos y monoglicéridos incrementa la solubilización micelar de colesterol (VIOLA y AUDISIO 1987), proceso denominado efecto cooperativo (THOMSON y DIETSCHY, 1981).

Los ácidos grasos y monoglicéridos son insolubles en agua, sin embargo, las sales sódicas y potásicas de los ácidos grasos son parcialmente solubles en agua (MUKERJEE 1965). En el lumen intestinal, los productos de la lipólisis pueden encontrarse como monómeros o como agregados de sales biliares, estando ambas fases en equilibrio. Ambos, pueden difundir hacia la superficie absorptiva y por ello, contribuir a la absorción. La difusión depende de diversos factores como

son el peso y tamaño de la micela. Los monómeros de ácidos grasos son pequeños, y por consiguiente, tienen un mayor coeficiente de difusión que las micelas. Por otro lado, como la solubilidad de los monómeros es bastante limitada, su contribución al flujo total también lo será. La entrada en la micela de los productos de la lipólisis (solubilización micelar), produce un alargamiento de la misma, y un incremento de la solubilidad de los ácidos grasos en la fase acuosa, y por consiguiente, una rápida difusión micelar siendo su efecto neto, un incremento en el flujo de ácidos grasos (HOFMANN 1976).

Dos barreras claramente diferenciadas se va a encontrar el contenido luminal hasta llegar al interior de la célula. Una de naturaleza acuosa se localiza en la superficie intestinal, la otra lipídica es la membrana celular (WILSON y col. 1971). La primera barrera con que se encuentra el contenido luminal es la capa de agua no agitada, caracterizada por presentar una longitud igual a la de la membrana celular subyacente, el coeficiente de difusión de las moléculas en el contenido luminal y en la capa de agua no agitada es idéntico, implicando ello, que no se modifican las propiedades físicas de las moléculas que la atraviesan y, las características de permeabilidad de la molécula permanecen inalteradas durante la vía de difusión (THOMSON 1979, WILSON 1981).

Como los ácidos grasos coexisten bajo distin-

tas formas, la difusión de cada una contribuirá al total de absorción. La entrada de ácidos grasos que se encuentran como monómeros dependerá de su solubilidad en la fase acuosa y su coeficiente de difusión. La solubilidad de los ácidos grasos en la fase acuosa es muy limitada (MUKERJEE 1965) y por ello, los ácidos grasos de cadena larga difundirán poco como monómeros. El mecanismo más importante para la difusión de los productos de la lipólisis es a través de la fase micelar. Cuando en el lumen intestinal existe un número constante de micelas, el incremento en la incorporación de los ácidos grasos produce una expansión en la misma, a la vez que, parte de estos ácidos no podrán ser solubilizados y quedarán en el lumen como emulsión. Si se aumenta el número de micelas, la difusión de los ácidos grasos tiene un comportamiento lineal y proporcional al número de micelas, por lo tanto, el mayor o menor coeficiente de difusión de los lípidos será función de la cantidad de sales biliares presentes en el contenido intestinal (HOFMANN 1976).

La segunda barrera a que hacíamos referencia anteriormente con la que se van a encontrar los productos de la lipólisis en su camino hacia el enterocito, es la membrana celular. El colesterol y los fosfolípidos son los componentes lipídicos más importantes de las membranas celulares (FORSTNER y col. 1968). Cuando se elimina experimentalmente la barrera acuosa por un rápido barrido, se observa, que los ácidos grasos de cadena larga atraviesan la membrana celular

mucho más rápidamente que los de cadena corta (SALLE 1978, SALLE 1979). Los ácidos grasos protonados y por tanto más hidrofóbicos, cruzan la membrana celular con mayor velocidad que los ionizados (SALLE 1974). Por consiguiente, la longitud de la cadena y la ionización del grupo carboxilo inducida por cambios de pH o fuerza iónica, determinan la velocidad de entrada a la célula. Las micelas, no atraviesan la membrana celular como estructuras intactas (WILSON y DIETSCHY, 1972). La liberación de los productos de la lipólisis procedentes de las micelas y la entrada de estos a la célula, depende de su permeabilidad y concentración. La captación de ácidos grasos se debe a un proceso de absorción pasiva (JOHNSTON 1959) y dependiente de concentración (SALLE y col. 1972).

Sobre la superficie del intestino existe un microclima con un bajo pH (LUCAS y col. 1975, SHIAU y col. 1985) donde los ácidos grasos serán protonados, reduciéndose su solubilidad en las micelas de sales biliares (HOFMANN y SMALL, 1967) y por ello, serán liberados y entrarán en la célula (SALLEE 1974). La captación de ácidos grasos dependerá de la concentración de estos que se halle en el microclima, y a esta concentración contribuirán tanto los monómeros como los agregados micelares que se encuentren en el lúmen intestinal. Pero, la concentración de ácidos grasos que se encuentra como monómero es bastante limitada, por ello, será el número de micelas y la cantidad de ácidos grasos transportados por cada micela, los que determinarán la concentración de

ácidos grasos que exista en el microclima. Una vez liberados los ácidos grasos en la zona adyacente a la membrana, su entrada a la célula dependerá exclusivamente de su coeficiente de permeabilidad. Según lo expuesto, cabría esperar un descenso en el tamaño y número de micelas a medida que van liberando productos de la lipólisis, sin embargo, SMALL (1971) y HOFMANN y RODA, (1984) encuentran un aumento en el número de micelas cuando el pH está disminuido lo que rebatiría la teoría expuesta. KRATOHVIL (1984) utilizando diferentes técnicas bajo condiciones similares encuentra una gran variabilidad en el número de micelas por lo que su determinación es controvertida.

En 1974, OCKNER y col. aislaron y purificaron en la fracción citosólica del enterocito, una proteína con un peso molecular de 12.000 dalton y que mostraba una gran afinidad por los ácidos grasos. Esta proteína denominada "proteína ligadora de ácidos grasos" (FABP) juega un papel muy importante en el transporte de ácidos grasos desde la membrana de borde en cepillo hasta el retículo endoplasmático liso, donde los ácidos grasos sufriran una reesterificación para originar triglicéridos (GANGL y col. 1980). Altas concentraciones de esta proteína se han localizado en los lugares de absorción de grasa como es el yeyuno proximal y concretamente las microvellosidades de estas células (OCKNER y col. 1972). La FABP se une preferentemente a los ácidos grasos de cadena larga siendo menor su afinidad por los de

cadena media (CHOW y HOLLANDER, 1979). Asimismo, se ha observado que la FABP tiene mayor afinidad por los ácidos grasos insaturados que por sus análogos saturados (CHOW y HOLLANDER, 1979). Como los ácidos grasos insaturados son preferentemente incorporados a los triglicéridos en el enterocito (GANGL y col. 1980) se cree que la unión de los ácidos grasos a la FABP es crucial para que la reesterificación pueda llevarse a cabo. Los ácidos grasos de cadena media no se unen a la FABP, lo que explicaría que dichos ácidos sean absorbidos pasivamente llegando al sistema porta sin ser reesterificados (OCKNER y MANNING, 1974).

El primer paso en la reesterificación es la activación del ácido graso a acilCoA (BRINLEY y HUBSCHER, 1966, RODGERS y col. 1974). Esta reacción que requiere ATP y Mg^{++} es catalizada por la acil-CoA sintetasa (DAWSON y ISSELBACHER, 1960). Esta enzima se encuentra en la fracción microsomal del enterocito y tiene como sustrato específico a los ácidos grasos de cadena larga (AILHAUD y col. 1962). A partir de acil CoA, dos rutas biosintéticas distintas intervienen en la formación de triglicéridos. La primera vía es la mayoritaria durante el proceso de absorción de grasa (COLEMAN y HAYNES 1986) y parte como sustratos de ácidos grasos y monoglicéridos. Tanto el 1 como el 2 - monoglicérido pueden ser utilizados para la reesterificación pero los 2 - monoglicéridos son preferenciales (BROWN y JOHNSTON, 1964). El monoglicérido junto con el ácido graso activado (acilCoA) y en presencia de AcilCoA-monoglicérido transferasa (RODGERS

1978) pasa a diglicérido que es posteriormente convertido en triglicérido por la AcilCoA diglicérido transferasa (AILHAUD y col. 1964).

La segunda vía de síntesis de triglicéridos es la del ácido fosfatídico. Esta vía se caracteriza por ser minoritaria en presencia de monoglicéridos y mayoritaria durante el ayuno (MAC MAHON y col. 1971). Los precursores son tres moléculas de acilCoA que se combinan con una molécula de glicerolfosfato para originar una molécula de triglicérido. En condiciones fisiológicas, la vía del monoglicérido es la responsable de la síntesis del 70% de los triglicéridos intestinales (BRECKENRIDGE y KUKSIS, 1975) mientras que en el ayuno, donde no existen productos de la lipólisis, la vía mayoritaria para la síntesis de triglicéridos intestinales es la del ácido fosfatídico, que utiliza como sustratos el glicerolfosfato procedente del metabolismo de los hidratos de carbono y los ácidos grasos endógenos (GANGL y OCKNER, 1975, SHIAU y col. 1985) contribuyendo de un 20 a un 40% de las VLDL existentes en plasma durante el ayuno (OCKNER y col. 1969, HOLT y DOMINGUEZ, 1980).

No todos los ácidos grasos absorbidos o endógenos son utilizados para la síntesis de triglicéridos sino que parte de ellos son oxidados (GANGL y OCKNER, 1975, SHIAU y HOLTZAPPLE, 1980). La cantidad de ácidos grasos oxidados en el intestino, viene determinada por la presencia o ausencia de otros metabolitos energéticos como la glucosa (SHIAU y

HOLTZAPPLE, 1980).

A medida que la síntesis de los triglicéridos se está llevando a cabo, el retículo endoplasmático liso sufre una hiperplasia, y pequeñas gotas de grasa aparecen en los elementos vesiculares y concretamente en el aparato de Golgi.

Los lípidos no pueden ser transportados por la linfa y sangre como tales, sino que, requieren la unión a diferentes apoproteínas, para constituir partículas transportadoras de lípidos o lipoproteínas. La inhibición (REDGRAVE, 1969) o disminución (GLICKMAN y col. 1979) en la síntesis de apoproteínas, conduce a una acumulación de lípidos dentro de la célula. Cuando se estudia el contenido en lipoproteínas de la linfa mesentérica tras la absorción de grasa, ésta incluye CM, VLDL, LDL, y HDL, las cuales, también estarán presentes en la sangre. Estas lipoproteínas de la linfa difieren de las del plasma en su composición lipídica y apoproteínas constituyentes (IMAIZUMI y col. 1978), lo que sugiere que las lipoproteínas secretadas por el intestino delgado son rápidamente metabolizadas.

Los quilomicrones son lipoproteínas grandes (750-6000 Å), cuyo tamaño es función de la cantidad de lípidos que transporta (REDGRAVE y DUNNE, 1975). Son considerados como las lipoproteínas que transportan una mayor cantidad de triglicéridos procedentes de la absorción intestinal. Un

aumento en el contenido luminal de lípidos, lleva aparejado un incremento en la producción y tamaño de los QM sintetizados en el enterocito (GREEN y GLICKMAN, 1981). Sin embargo, el contenido en apoproteínas de los QM grandes no es proporcional al de los lípidos que transporta. Actualmente se sabe que además de los triglicéridos procedentes de la dieta, los QM también transportan triglicéridos endógenos (SHIAU y col. 1985).

Las VLDL son lipoproteínas más pequeñas que los QM (280 - 750 Å). Sin embargo, son las mayoritarias durante el ayuno (SHIAU y col. 1985) lo que haría pensar que los lípidos transportados por las VLDL tienen un origen endógeno (STONE y col. 1987). Si se infunde en el intestino una pequeña cantidad de lípidos, los ácidos grasos son incorporados a los triglicéridos transportados por las VLDL, por tanto, también transportan los lípidos procedentes de la absorción intestinal (SHIAU y col. 1985), pero, si se incrementa la infusión de lípidos, esta no conduce a un incremento en la producción de VLDL, lo que pone de manifiesto que el intestino tiene una capacidad limitada para la producción de VLDL (SHIAU y col. 1985). La composición lipídica de las VLDL es similar a la de los QM con un incremento de los ésteres de colesterol (OCKNER y col. 1969). También las apoproteínas de las VLDL son semejantes a las de los QM. Sus mecanismos biosintéticos y el lugar de su síntesis son distintos para las VLDL y QM (TSO y col. 1984 y SHIAU y col. 1985).

El enterocito no sintetiza LDL y su presencia en la linfa intestinal deriva de una filtración del plasma (HAVEL, 1984).

A diferencia de las LDL, las HDL pueden ser sintetizadas en el intestino delgado e hígado (GREEN y col. 1978) o derivar del catabolismo de CM y VLDL.

2.1.1.- ABSORCIÓN DE COLESTEROL

Los lípidos de la dieta contienen, además de triglicéridos, cantidades apreciables de colesterol. Junto con el colesterol dietario, existe en la luz intestinal colesterol endógeno procedente de la secreción biliar y células descamadas del epitelio intestinal.

El colesterol puede presentarse libre o bien esterificado representando este último de un 10 - 15% del colesterol dietario. Para que los ésteres de colesterol sean absorbidos, deben previamente ser hidrolizados a colesterol libre, (SWELL y col. 1960). La enzima que cataliza esta hidrólisis, la colesterol-esterasa, es sintetizada en el páncreas. Mientras HYUN y col (1972) opinan que esta enzima es dependiente de sales biliares y que hidroliza específicamente ésteres de colesterol, CHRISTAKIS y col. (1982) creen que no es una lipasa específica, sino que hidroliza otros enlaces éster como sería la posición 2 del tri o monoglicérido. El colesterol es insoluble en agua y para su absorción debe introducirse en la micela (MELCHIOR y HARWELL,

1985). Sin embargo, en presencia de sales biliares, el colesterol es escasamente solubilizado en la micela, puesto que requiere la cooperación de otras moléculas anfóteras, que además de disminuir la concentración micelar crítica, aumentan la solubilidad de moléculas como el colesterol (HOFMAN y col. 1967, FELDMAN y col. 1983).

La estructura química del colesterol dietario y biliar es idéntica. Sin embargo, el colesterol biliar es mucho mejor absorbido (LUTTON y BROT-LAROCHE, 1978) y la razón podría ser que el colesterol biliar, cuando llega al intestino, ya se encuentra disuelto en la micela, y por tanto, podría ser absorbido mientras que el dietario no sería inmediatamente solubilizado. Al igual que los ácidos grasos, el colesterol es absorbido pasivamente como monómero por lo que también debe disociarse de la micela, lo que llevaría a pensar en un efecto cooperativo entre ambos.

La mayoría del colesterol que se encuentra en la célula es libre mientras que un 80 - 85% del que aparece en linfa se encuentra esterificado (TREADWELL y VAHOUNY, 1968). Probablemente, la esterificación sea inmediatamente anterior al ensamblaje en la lipoproteína. La esterificación del colesterol en la célula es llevado a cabo por diversas enzimas como la colesterol-esterasa (GALLO y col. 1984) y acilCoA colesterol transferasa (HUKING y col. 1986, FIELD y col. 1987). Sin embargo, FIELD (1984) cree que la presencia en la célula de colesterol esterasa se debe a una contamina-

ción de la secreción pancreática y no a una enzima intracelular.

No todo el colesterol presente en la linfa, procede de la absorción intestinal, sino que parte se origina por la filtración a partir del plasma de HDL y LDL (STANGE y DIETSCHY, 1985). Además, el colesterol es sintetizado por los enterocitos utilizando acetilCoA (MUROYA y col. 1977, STANGE y col. 1983). Este colesterol "de novo" es utilizado por la célula para la construcción de la membrana celular. El paso limitante en este proceso está catalizado por la HMG - CoA reductasa (SPECTOR y col. 1980, FIELD y col. 1987) enzima que es más abundante en ileon que en yeyuno y se localiza preferentemente en las criptas donde la proliferación celular es más activa (DIETSCHY y SIPERSTEIN, 1965). El colesterol presente en la linfa es transportado por CM, VLDL, LDL y HDL (GREEN y GLICKMAN, 1981) mientras que en la sangre LDL y HDL parecen ser las lipoproteínas mayoritarias para el transporte de colesterol.

El metabolismo del colesterol puede estar regulado por las modificaciones en la grasa y/o colesterol de la dieta. El resultado sería una modificación en la composición lipídica microsomal, que ejercería su acción sobre la actividad de las enzimas implicadas en el metabolismo del colesterol, que son la acil-CoA acil transferasa (ACAT) y la 3- hidroxil-3-metil-glutaril- CoA (HMG-CoA) reductasa, enzimas microsomales que controlan la esterificación y síntesis de

colesterol respectivamente (STANGE y col. 1981, FIELD y col.1987).

La regulación de la actividad HMG-CoA reductasa hepática e intestinal por la acción de los ácidos grasos poliinsaturados $\omega 3$ y $\omega 6$, es inversa de la observada para la actividad ACAT en los dos órganos. La actividad HMG-CoA reductasa, es menor tras la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados, comparada con la observada en animales que consumen una dieta rica en ácidos grasos saturados de larga cadena (STANGE y col.1981).

2.1.2.- ABSORCION DE FOSFOLIPIDOS

Los fosfolípidos son componentes estructurales de las membranas celulares. La ingesta diaria es aproximadamente de 2 g (BORGSTROM, 1976) pero al intestino llegan también fosfolípidos procedentes de la secreción biliar y células descamadas de la pared intestinal alcanzando un total de 12 g (NOMA, 1964). Los fosfolípidos son moléculas anfóteras que tienen gran facilidad para disolverse en las micelas. Existen distintas fosfolipasas capaces de hidrolizar a los fosfolípidos en distintas posiciones. La más importante es la fosfolipasa A2 que forma parte de la secreción pancreática (BORGSTROM, 1980) y que hidroliza preferentemente a los ácidos grasos localizados en la posición 2 del fosfolípido, dando lugar a los lisofosfolípidos. También la lipasa pan-

creática puede hidrolizar la posición 1 del fosfolípido aunque mucho menos que a los triglicéridos. La fosfolipasa A2 tiene necesidad absoluta de sales biliares para la hidrólisis de los fosfolípidos con ácidos grasos de cadena larga (IHSE y ARNESJO, 1973). Los fosfolípidos son absorbidos como lisofosfolípidos y posteriormente reesterificados por la isolecitin acil transferasa. Pero también los fosfolípidos pueden ser sintetizados en el interior de la célula a través de la formación del ácido fosfatídico (NOMA, 1964). La reesterificación de los fosfolípidos se lleva a cabo fundamentalmente en el extremo de la vellosidad mientras que la síntesis se realiza a través de toda la vellosidad (MANSBACH y col. 1975). El hecho de que tanto la resíntesis de triglicéridos como la de fosfolípidos tenga idéntica localización, sugiere que estos estarían involucrados en la formación de lipoproteínas, mientras que los sintetizados vía ácido fosfatídico serían utilizados para la formación de membranas. Sin una cantidad suficiente de fosfolípidos, el transporte de triglicéridos se deteriora dando lugar a grandes lipoproteínas (TSO y col. 1978).

2.2.- INFLUENCIA DE LA GRASA DIETARIA SOBRE LOS ACIDOS GRASOS PLASMATICOS

Los ácidos grasos presentes en los tejidos de mamíferos, tienen su origen en la síntesis y/o transformación de moléculas de ácidos grasos preexistentes, o bien, en la ingesta dietaria (CHAMBAZ y col. 1986).

La síntesis endógena de los ácidos grasos, puede verse modificada por el contenido en grasa de la dieta, en tanto que, esta actúa sobre la síntesis de acetil CoA carboxilasa y ácido graso sintetasa, aumentando la síntesis de ambas enzimas cuando la dieta está libre de grasa o es rica en carbohidratos, y disminuyendo en presencia de alto contenido graso (CAMERON-CLARKE y MANCHESTER, 1985, KEMPEN y col. 1986, NELSON y col, 1986). Si la dieta carece de ácidos grasos poliinsaturados, los ácidos grasos saturados y monoinsaturados aumentan en el hígado debido a la síntesis "de novo" (NELSON y col, 1986).

La observación de que los principales ácidos grasos en la fracción de los ésteres de colesterol son linoléico, palmítico y oléico, nos sugiere que los ácidos grasos plasmáticos, pueden reflejar variaciones en los diferentes estados nutricionales. El contenido de ácido linoléico en los lípidos plasmáticos, es mayor en sujetos que han ingerido una dieta rica en grasa insaturada (DOUGHERTY y col. 1987).

Se han llevado a cabo estudios epidemiológicos en los que se ha observado, que la distribución de los ácidos grasos poliinsaturados en los lípidos plasmáticos, refleja la composición de los ácidos grasos de la dieta (DOUGHERTY y col. 1987). Por ello, la composición en ácidos grasos del plasma, será un buen indicador del estado nutricional a largo plazo de la grasa de la dieta, debido al rápido recambio y flujo direccional de varias lipoproteínas.

La administración de diferentes tipos de grasa en la dieta, está siendo objeto de estudio de muchos investigadores, por lo que nos centraremos únicamente en las variaciones introducidas en nuestro diseño experimental.

Los ácidos grasos saturados de cadena media tienen un comportamiento diferente con respecto a los de cadena larga, tanto saturados como insaturados. En lo que se refiere a su absorción y transporte ya lo comentamos anteriormente. Respecto a su metabolización hepática, no requieren carnitina para entrar en la mitocondria por lo que son rápidamente oxidados, siendo el sustrato mayoritario en la síntesis de cuerpos cetónicos, y por ello, su capacidad cetogénica es superior a la de los de cadena larga (YEH y ZEEP, 1976, BACH y col. 1977).

Los triglicéridos de cadena media (MCT) tienen un efecto hipocolesterolémico debido a que inhiben competitivamente a la HMG-CoA reductasa. Otro efecto característico de los MCT es su acción hipoglucémica, que puede ser

consecuencia de la disminución en la gluconeogénesis hepática, aunque también se produce un aumento en la concentración de inulina, por estimulación de las células β del páncreas, bien por los cuerpos cetónicos, bien por los MCT o por ambos a la vez (BACH y BABAIAN, 1982).

Por otra parte, es de destacar la importancia de los ácidos grasos poliinsaturados como componentes de la dieta. En 1930, BURR y BURR establecen el concepto de ácido graso esencial, concediéndosele desde entonces una gran importancia al suministro dietético de los ácidos grasos poliinsaturados. La biosíntesis de dichos ácidos tiene lugar en la fracción microsomal de la célula por una serie de reacciones en las que se alternan la elongación, dependiente de malonil CoA, y la desaturación que requiere como cofactores oxígeno molecular y un nucleótido de piridina reducido. De esta forma, a partir de los ácidos grasos de procedencia dietaria o de síntesis endógena, los mamíferos sintetizan todos los ácidos grasos saturados presentes en los tejidos, siguiendo alguna de las vías metabólicas que comentamos a continuación. Existen cuatro desaturasas terminales: $\Delta 9$, $\Delta 6$, $\Delta 5$ y $\Delta 4$ que con una amplia especificidad de sustrato y muchas propiedades en común, van a actuar sobre palmitoil-CoA, estearil-CoA, linoleil-CoA y α -linolenil-CoA originando los ácidos grasos de la serie W7, W9, W6 y W3 respectivamente (HOLMAN, 1978, FRIEDMAN, 1981, HORROBIN, 1982, BJERVE y col. 1982). El control de todas estas reacciones enzimáticas es

sumamente complejo, ya que se han descrito:

- Interacciones de tipo competitivo entre los miembros de cada serie para la desaturasa terminal.
- Diferencias en las velocidades de desaturación o elongación para un ácido graso.
- Control hormonal de las desaturasas.
- Efectos de los componentes de la dieta sobre la actividad desaturasa.

Uno de los puntos de control quizás más importante en la biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados y que condiciona los niveles de lípidos tisulares, es la interacción de tipo competitivo entre los miembros de cada serie. Así, es perfectamente conocida la inhibición competitiva que existe entre los ácidos grasos insaturados C18 de las tres series para la $\Delta 6$ desaturasa. La afinidad de la enzima es mayor en el orden $W3 > W6 > W9$ (BUDOWSKI y CRAWORD, 1985, ROSENTHAL, 1987). Consecuencia de esto y en condiciones normales, los ácidos grasos poliinsaturados de la serie $W9$ están prácticamente ausentes de los lípidos tisulares, estando constituidos casi en su totalidad por los de la serie $W3$ y $W6$ (BUDOWSKI, 1981, MORSON y CLANDININ, 1986).

En una dieta que contenga oléico, linoléico y linolénico, estos ácidos compiten por la $\Delta 6$ desaturasa con lo que la desaturación del ácido oléico estará inhibida produciéndose un bloqueo en la biosíntesis del $C20:3W9$ (COOK y SPENCE 1987).

Con respecto al ácido ω -linolénico ingerido, solo una pequeña parte es incorporada en los fosfolípidos y ésteres de colesterol, muy poco es elongado y convertido en prostaglandinas, siendo la mayor parte del linolénico utilizado como combustible (ZOLLNER, 1986).

Los niveles de ácidos grasos poliinsaturados C20 y C22 de la serie ω 3 y ω 6 ejercen un mecanismo "feedback" negativo sobre las desaturasas que les preceden (BUDOWSKI y CRAWORD, 1985, ROSENTHAL, 1987).

Por tanto, dada la capacidad de síntesis endógena y la adecuada utilización de los ácidos grasos, tanto endógenos como exógenos, solo una manipulación drástica en la composición lipídica de una dieta, se traducirá en la modificación del perfil lipídico. Así, DOUGHERTY y col. 1987 sugieren que solo en aquellas dietas en las que el contenido mayoritario de ácidos grasos poliinsaturados correspondan a la serie ω 3, como son los aceites marinos, podrá producirse una mayor concentración en los lípidos plasmáticos y tisulares de ácidos grasos poliinsaturados pertenecientes a esta serie.

Este hecho es corroborado por HUANG y col. (1981) quienes muestran que existe una incorporación preferente de los ácidos grasos ω 6 sobre los ω 3 siempre que estos estén presentes en la dieta no debiéndose dicho efecto a una absorción selectiva, puesto que, los ácidos oléico, linoléico y linolénico tienen una velocidad de absorción similar.

2.3.- SECRECION BILIAR

La secreción de bilis, es una función exclusiva del hígado y representa una de sus funciones mayoritarias. Su composición es compleja y varía de acuerdo con el estado nutricional del individuo.

2.3.1.- COMPOSICION.

La bilis es un fluido isosmótico que contiene tanto componentes orgánicos como inorgánicos.

Los ácidos biliares son los principales componentes orgánicos además de lípidos (colesterol y fosfolípidos), pigmentos biliares y proteínas (albúmina, proteínas específicas del hígado, Ig A etc.) (COLEMAN 1987, STRANGE 1984). Entre los componentes inorgánicos destaca el sodio por ser el catión mayoritario junto con cloruro y bicarbonato (KLAASSEN / WATKINS, 1984). El flujo de bilis en condiciones basales en la rata es de 3-15 μ l/min./100g peso (BERTHELOT y col. 1970, KLAASSEN 1974).

Los ácidos biliares son moléculas esteroidicas que proceden del metabolismo hepático del colesterol. En el hombre, los ácidos biliares tienen una concentración entre 2-45 mM (WAITMAN y col. 1969) y se presentan mayoritariamente como conjugados de glicina y taurina de los ácidos biliares primarios (cólico y quenodeoxicólico) y secundarios (deoxi-

cólico y litocólico) (Gráfico 1).

En la rata, la concentración es de 8-25 mM (KLAASSEN 1974) y los ácidos mayoritarios son el taurocólico y tauroquenodeoxicólico (BERTHELOT y col. 1970). Sin embargo, HAYASHI y col. (1965) indican que son el cólico, α , β y γ muricólico los que se encuentran en mayor proporción.

Los ácidos biliares libres y conjugados son moléculas anfipáticas capaces de formar micelas cuando su concentración es superior a la micelar crítica y así, es como normalmente se van a encontrar en la bilis, duodeno y contenido yeyunal (CAREY y SAMLL, 1972).

Las concentraciones de fosfolípidos y colesterol en la bilis hepática humana son de 0.3 - 11 y 1.6 - 8.3 mM respectivamente (THUREBON, 1962). El fosfolípido mayoritario es la fosfatidilcolina (80 - 95%) y los ácidos grasos que lo esterifican son C16 y C18:2 ó C16 y C18:1 (KAWAMOTO y col. 1980). El colesterol biliar es libre.

La secreción de lípidos en la bilis es dependiente de la salida de ácidos biliares, siendo esta relación aproximadamente lineal (HOFFMAN y col. 1975). Ello se debe probablemente a que la formación de micelas mixtas, aumenta extraordinariamente la solubilidad de fosfolípidos y colesterol en la bilis (ERLINGER, 1982). La efectividad en la secreción de lípidos de las sales biliares varía en relación a su hidrofobicidad. El quenodeoxicólico y deoxicólico provocan

una mayor secreción de lípidos a menor concentración de sal biliar que el cólico. En cambio, el taurodehidrocólico produce una pequeña secreción de lípidos por ser muy hidrofílico y no formar micelas (BARNWELL y col. 1984). UCHIDA y col. (1980) encuentran que el cólico, produce una acumulación de colesterol en los tejidos, incremento del flujo biliar y de la secreción de lípidos biliares, efectos todos ellos ausentes en el caso del quenodeoxicólico. La producción de fosfolípidos, sin embargo, es aproximadamente igual en todos los casos (BARNWELL y col. 1986).

La bilirrubina es el pigmento más importante de la bilis, que en mamíferos se encuentra generalmente en forma conjugada. BINET y col. (1979) infundiendo sales biliares no formadoras de micelas, encontraron un aumento en la capacidad de excreción de bilirrubina, lo cual hace pensar, que las micelas de sales biliares no son esenciales para el transporte canalicular de bilirrubina en el hombre.

El contenido en proteínas de la bilis hepática oscila alrededor de 1 - 5 mg/ml (LaRUSSO, 1984). Estas proteínas pueden tener un origen plasmático (albúmina), hepático y polímeros de Ig A.

En general, la composición en electrolitos de la bilis refleja la del plasma. No obstante, las concentraciones biliares de sodio, bicarbonato, potasio y calcio pueden ser mucho más elevadas que las plasmáticas mientras que

las de cloruro suelen ser inferiores, quizás debido a la formación de micelas o del transporte activo de electrolitos.

El catión predominante es el sodio que en el hombre se encuentra a concentraciones de 132 - 165 mEq/l (WAITMAN y col. 1969) y en la rata de 157 - 166 mEq/l (KLAASSEN 1974). Es interesante subrayar que la concentración biliar de sodio disminuye cuando se excretan en la bilis ácidos biliares como el dehidrocólico que forma pocas micelas o ninguna, mientras, que su concentración biliar aumenta paralelamente a la de los ácidos biliares fisiológicos que sí las forman (SPERBER 1965). Este mismo fenómeno se ha observado en el caso del potasio y aún más del calcio.

2.3.2.- FUNCIONES DE LA BILIS

La bilis es un fluido con una gran variedad de funciones entre las que destaca:

- Unirse a los lípidos en el tracto gastrointestinal para ayudar a la digestión y absorción de la grasa
- En algunas especies, la bilis contiene polímeros de Ig A que protege a las vías biliares y parte alta del intestino de infecciones bacterianas.
- Permite la eliminación de metabolitos derivados del hígado y potencialmente tóxicos tanto endógenos (hormonas esteroideas, bilirrubina) como exógenos (farmacos) (COLEMAN 1987).

2.3.3.- FORMACION DE LA BILIS: LUGAR Y MECANISMOS

La bilis originada en los hepatocitos (bilis canalicular), se modifica a su paso por los d ctulos y ductos biliares debido a procesos de reabsorción y secreción de electrolitos y agua (PAUMGARTHER y SAVERBRUCH, 1983). Los solutos y agua que aparecen en la bilis primaria se dirigen desde la sangre sinusoidal al espacio perisinusoidal o de Disse, desde estos, pueden llegar a la luz canalicular a través del hepatocito, via transcelular o por los espacios intercelulares atravesando los complejos de unión, via paracelular (KLAASSEN y WATKINS, 1984).

Teniendo en cuenta el gradiente de presión entre sangre y bilis, la única fuerza capaz de originar este movimiento de solutos es una secreción de tipo osmótico (DIAMOND y TORNEY 1966, DIAMOND y BOSSERT, 1967). Por tanto, se admite que la bilis canalicular se origina por un mecanismo osmótico: el transporte de solutos osmoticamente activos al interior del canaliculo, genera un flujo pasivo de agua y solutos disueltos en la dirección sangre - bilis desconociendose, sin embargo, los mecanismos intimos del proceso y la via de entrada (transcelular/paracelular) de algunos de los componentes biliares (KLAASSEN y WATKINS, 1984, REUBEN 1984).

En todas las especies estudiadas, se ha encontrado una relación 1:1 entre flujo canalicular y secre-

ción de ácidos biliares, por esta razón, se considera que estos aniones, principales componentes orgánicos de la bilis, son los solutos osmoticamente activos más importantes para la formación de la bilis canalicular (ERLINGER 1982a, ERLINGER 1982b, KLAASSEN 1984). A la fracción de flujo de bilis que se origina como consecuencia del transporte activo de los ácidos biliares, se le conoce como "fracción dependiente de los ácidos biliares" (FDAB) (KLAASSEN y WATKINS, 1984, REUBEN, 1984). Sin embargo, no toda la bilis canalicular depende de la secreción activa de ácidos biliares; se ha observado que a bajas tasas de secreción e incluso en ausencia de esta, existe una fracción de flujo que recibe el nombre de "fracción independiente de los ácidos biliares" (FIAB) (ERLINGER, 1982, KLAASSEN y WATKINS, 1984).

2.3.3.1.- Fracción dependiente de los ácidos biliares

Los ácidos biliares, estimulan la producción de bilis en múltiples especies, siendo reconocidos como los agentes coleréticos más potentes. En el hombre, el flujo de bilis aumenta alrededor de 12 μ l por cada μ mol de ácido biliar secretado mientras que en la rata el valor es de 15 μ l (SWAN y HEATH, 1975, KLAASSEN y WATKINS, 1984).

Aunque el hígado es el centro de la síntesis de ácidos biliares, la mayor parte (95%) de los que se encuentran en la bilis han sido reabsorbidos a nivel intestinal

y forman parte de la circulación enterohepática. Por tanto, la primera etapa de su secreción es su transporte desde el plasma sinusoidal al hepatocito (WILSON, 1981). Este reciclaje de ácidos biliares, es tan importante para el mantenimiento del flujo de bilis, que su interrupción, provoca caídas importantes en diversas especies (ESTELLER y col. 1981, BARTH y KERSTEN, 1984, KUIPERS y col. 1985).

Los ácidos biliares circulan por la sangre unidos a la albúmina y lipoproteínas HDL fundamentalmente (PELAHUNTY y FELDKAMP, 1980). No se conoce con detalle como se establece la interacción ácido biliar - receptor de membrana sinusoidal del hepatocito, si bien, parece necesaria la interacción de la albúmina con la membrana del hepatocito para que se produzca la captación (FORKER y LUXON, 1981). La naturaleza exacta del transportador no se conoce, sin embargo, un receptor para los ácidos biliares, probablemente una proteína, ha sido descrita en la membrana plasmática de las células del hígado (ACCATINO y SIMON, 1976, GONZALEZ y col. 1979).

La captación hepática de ácidos biliares es un fenómeno saturable (ERLINGER, 1982b, STRANGE, 1984), lo que hace pensar en un sistema de transporte específico para ácidos biliares (ERLINGER, 1982b). Además, existe una estrecha dependencia entre la captación de ácidos biliares y la entrada de sodio, lo que sugiere la existencia en la membrana sinusoidal de un sistema de transporte activo de ácidos

biliares acoplado al de sodio; sería un proceso de cotransporte, que utilizaría como fuente de energía el gradiente electroquímico de sodio generado por la ATPasa dependiente de sodio y potasio (REICHEN y PAUMGARTNER, 1976).

ANWER y HEGNER (1982) perfundiendo hígado de rata y sustituyendo en el medio sodio por litio, observaron que el flujo de bilis no variaba, luego la dependencia de sodio no es exacta.

La eficacia en la captación es dependiente de la naturaleza del ácido biliar. Así, los ácidos biliares trihidroxilados como el cólico son captados en más de un 90%, mientras que la extracción de los dihidroxilados es del 75 - 80% (MATERN y GEROK, 1979). Otros autores (HOFMANN 1977, MATERN y GEROK, 1979) sugieren que la naturaleza hidrofílica del ácido biliar es un factor importante y de ahí que el cólico, sea mayoritariamente captado, sin embargo, esta opinión no es ratificada por el ursodeoxicólico que es la sal biliar más hidrofílica (ARMSTRONG y CAREY, 1982) y sin embargo, en perfusiones junto con quenodeoxicólico y cólico, estos son más rápidamente captados (MATERN y col. 1978, MATERN y GEROK, 1979). Todos estos hechos sugieren, que la captación de ácidos biliares por el hepatocito, es un proceso muy eficaz, ya que la capacidad de extracción hepática excede a la de excreción (PAUMGARTNER y col. 1975, POUPON y col. 1976). KIMURA y col. (1984) y KURAMOTO y col. (1987) utilizando ácidos biliares semisintéticos como el homoursodeoxicólico y

el ácido ursodeoxicólico conjugado con sarcosina respectivamente, encuentran una captación por parte del hígado superior al 95%.

Poco se conoce del transporte de los ácidos biliares desde el sinusoides al canalículo, pero parece que los ácidos biliares se unen a unas proteínas citosólicas, ligandinas, que han sido parcialmente purificadas (STRANGE y col. 1977a, STRANGE y col. 1977b). Una de estas ligandinas posee actividad glutatión transferasa (STRANGE y col. 1977b). Proteínas ligadoras diferentes de las ligandinas, han sido también identificadas (SUGIYAMA 1983, STOLZ y col. 1984). Durante esta fase del transporte intracelular, los ácidos biliares no conjugados se unen a glicina y taurina y los cetoácidos pueden ser hidroxilados (HARDISON 1971, DESJEUX y col. 1973).

El paso siguiente en la formación de la bilis, sería la excreción de los ácidos biliares a través de la membrana canalicular para aparecer en la bilis. Todos los autores coinciden en que esta es la etapa limitante del proceso secretor. La concentración de ácidos biliares en homogenado de hígado es de 0,2 - 0,3mM y en el canalículo de, al menos, 2 - 3mM no parece por tanto probable, que la excreción se deba a fenómenos de difusión simple por gradiente químico (OKISHIO y NAIR, 1966).

Según diversos autores, la salida de los

ácidos biliares a la luz canalicular, igual que la entrada al hepatocito, es un proceso saturable (ERLINGER y col. 1976) con una capacidad máxima de transporte de 10 - 12 $\mu\text{mol}/\text{min.}/\text{Kg}$ en la rata (ADLER y col. 1977) lo que hace pensar en la existencia de un transportador para el proceso. ACCATINO y SIMON (1976) han identificado una glutation - S - transferasa en la membrana canalicular de hepatocito de rata mientras que MEIER y col. (1984), han identificado una glicoproteína que representa el 8% del total de proteínas de la membrana canalicular, sugiriendo, que podría tratarse del transportador implicado en la traslocación de los ácidos biliares.

El sistema de transporte canalicular parece ser independiente de sodio (INOUE y col. 1984). Tampoco existen evidencias de que este transporte requiera energía, por lo que más bien debiera de tratarse de un sistema de transporte facilitado o difusión facilitada. También se ha sugerido que el transporte pudiera ser debido al potencial de membrana (MEIER y col. 1984). Por último, BERENSON y col. (1985) opinan que la excreción canalicular podría deberse a un fenómeno de exocitosis, ya que se ha comprobado que macromoléculas como la insulina, polietilenglicol e Ig A, son secretadas por este mecanismo.

Debido al carácter anfótero de la molécula, cuando los ácidos biliares se encuentran en el canalículo forman agregados polimoleculares por encima de su concentración y temperatura micelar críticas (O'MAILLE 1980). Se cree

que esta propiedad contribuye a que se puedan alcanzar las elevadas concentraciones de ácidos biliares que se dan en la bilis (ERLINGER 1982b)

2.3.3.2.- Fracción independiente de ácidos biliares

La existencia de este mecanismo de formación de bilis canalicular, se postuló al comprobar en hígado aislado y perfundido, que el aclaramiento de solutos inertes, podría mantenerse elevado aunque en el medio de perfusión no hubiera ácidos biliares (BOYER y KLATSKIN, 1970). Esta fracción se ha definido como la bilis que se formaría en ausencia teórica de secreción de ácidos biliares; su valor viene determinado por la intersección de la recta de regresión que se obtiene en la correlación flujo - secreción de ácidos biliares con el eje de ordenadas (ERLINGER y col. 1970, FORKER 1977). Hoy, se pone en duda la validez de esta aproximación matemática, ya que no es cierto que la actividad osmótica de los ácidos biliares, no se modifique para concentraciones biliares reducidas, inferiores a la concentración micelar crítica (BALABAUD y col. 1977, BAKER y col. 1979). A pesar de ello, el método se sigue utilizando y ha permitido estimar el valor de esta fracción que en ratas es de 70 (BERTHELOT y col. 1970) y en el hombre de 1,5 - 2 μ l/min./Kg de peso corporal (BOYER y col. 1970) lo que supone un 40% del flujo basal en humanos y del 60% en la rata.

Los principales componentes inorgánicos de la

bilis osmoticamente activos son sodio, cloruro, bicarbonato y potasio. ERLINGER y col. (1970) atribufan el flujo a la secreción activa de sodio a través de una ATPasa canalicular dependiente de sodio y de potasio. Más recientemente, MEIER y col. (1985) han propuesto que la secreción de bicarbonato al canalículo, es la causa primaria de la formación de bilis independiente de la secreción de ácidos biliares. Esta teoría está apoyada por la ausencia de la $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPasa en la membrana canalicular, y la presencia de un transportador específico para el bicarbonato (MEIER y col. 1985). Actualmente se cree que la secreción canalicular de bicarbonato, es el mecanismo más importante en la génesis de la fracción independiente. En 1978, HARDISON y WOOD perfundieron en hígado aislado de rata una solución exenta de bicarbonato y el flujo independiente de sales biliares se redujo un 50%. GARCIA - MARIN y col. (1985) han propuesto que su secreción al canalículo se realizarfa por un sistema de cotransporte activo secundario, ya que su concentración es superior a la plasmática. Se ha demostrado ampliamente que el ursodeoxicólico y el 7 - cetolítocólico, ácidos que producen un incremento en la FIAB, actuan estimulando el sistema de transporte del bicarbonato (DUMONT y col. 1980, MOSELEY y col. 1985).

A continuación, cabría exponer los cambios que sufre la bilis a su paso por los ductulos y ductos biliares, pero en la rata, estos cambios son practicamente inexistentes. Mediante la técnica de depuración biliar de sustancias inertes como el eritritol, se ha comprobado que la

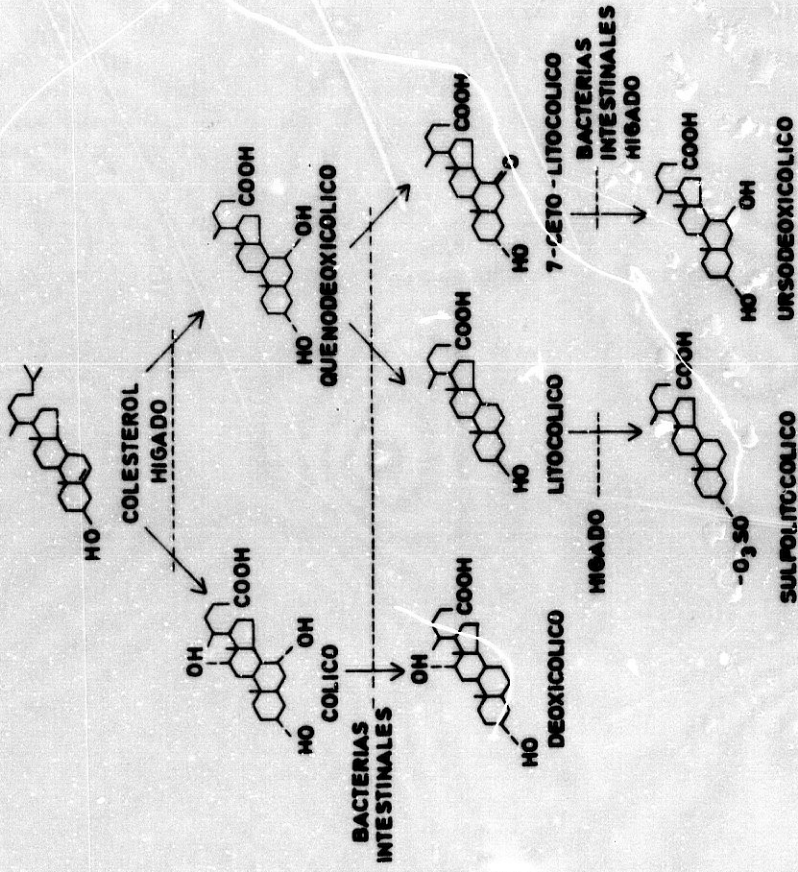
relación de concentraciones bilis - plasma es prácticamente la unidad, lo que indica, que los procesos de absorción y resorción a nivel ductular carecen de significación, al menos en condiciones basales (KLAASSEN y WATKINS, 1984).

2.3.4.- CIRCULACION ENTEROHEPATICA

Los ácidos biliares son secretados por el hígado a la bilis, llegan a la luz intestinal y son reabsorbidos en el intestino, llegando de nuevo al hígado a través del sistema porta. Desde aquí, son captados por el hepatocito y secretados de nuevo. Este reciclaje de ácidos biliares es lo que se denomina circulación enterohepática. Sólo de un 2 - 5% de los ácidos biliares no son reabsorbidos en el intestino y por tanto se pierden en heces, por lo que la circulación enterohepática, es un sistema muy eficaz para la conservación de los ácidos biliares.

Las sales biliares son un grupo de moléculas derivadas del metabolismo hepático de colesterol o consecuencia de la actuación de las bacterias intestinales.

En el hombre, dos ácidos biliares denominados primarios son formados en el hígado a partir de colesterol: ácido cólico (3 α , 7 α , 12 α trihidroxi - 5 β colanoico) y quenodeoxicólico (3 α , 7 α - dihidroxi - 5 β colanoico). Por acción de bacterias intestinales, los ácidos biliares primarios darán lugar a los secundarios. Para ello, los ácidos biliares primarios sufrirán una 7 α dehidroxilación, forman-



PRIMARIOS

SECUNDARIOS

TERCIARIOS

dose a partir de cólico el 3α , 2α -dihidroxi - 5β colanoico o ácido deoxicólico y a partir de quenodeoxicólico el 3α - monohidroxi - 5β colanoico o litocólico. Los ácidos biliares terciarios, son formados en el hígado por sulfatación del litocólico dando lugar al ácido sulfolitocólico o por reducción bacteriana del 7 - oxolitocólico originando el ácido ursodeoxicólico que es el 7 - β - epímero del quenodeoxicólico.

Antes de ser secretados a la bilis, tanto el ácido cólico como el quenodeoxicólico son conjugados con glicina o taurina. En la rata, el análisis tanto cuantitativo como cualitativo de la bilis, difiere al del hombre fundamentalmente porque en la rata aparecen α , β y γ muricólicos, ácidos que no existen en el hombre (HAYASHI y col. 1985). Además, existen diferencias interespecíficas en cuanto al aminoácido conjugante. En la rata, los ácidos biliares mayoritarios son el taurocólico y tauroquenodeoxicólico (BERTHELOT, 1970). Sin embargo, HAYASHI y col. (1985), mediante cromatografía líquido-líquido, encuentra el β -muricólico junto con el cólico como los ácidos biliares mayoritarios en la rata, no pudiéndose determinar si dichos ácidos son conjugados o no, ya que el proceso de separación incluye la desconjugación previa.

La reabsorción de sales biliares se lleva a cabo en íleon distal por un proceso de transporte activo especializado (LACK y WEINER, 1961, BORGSTRON y col. 1963,

DIETSCHY, 1968) y por transporte pasivo a lo largo de todo el tracto gastrointestinal (SCHIFF y col. 1972, KRAG y PHILLIPS, 1974 GLICKMAN y col. 1976). No existe acuerdo entre los autores en cuanto a la importancia de una u otra vfa, ni tampoco en cuanto al camino que sigue cada ácido biliar.

El que una sal biliar se absorba por transporte activo o pasivo, depende fundamentalmente de la naturaleza química del ácido; el transporte activo es más importante para los ácidos biliares conjugados más polares mientras que el transporte pasivo es la vfa más importante para los ácidos menos polares especialmente si no están conjugados (ERLINGER, 1987).

McCLINTOCK y SHIAU (1983), estudiando la capacidad de absorción del intestino de la rata, observaron que el transporte activo no era suficiente para recuperar las sales biliares secretadas. Estos mismos autores han afirmado que la absorción pasiva del taurocolato en intestino proximal de rata, es el proceso más importante que permite el funcionamiento de la circulación enterohepática. Esto se contradice con el hecho de que el taurocolato sea la más polar de todas las sales biliares (SMALL, 1971). ARMTRONG y CAREY (1982), comparando el quenodeoxicólico y el deoxicólico con ursodeoxicólico y cólico, observaron, que al ser los primeros menos hidrofílicos, eran más rápidamente absorbidos por difusión pasiva. Análogamente, el quenodeoxicólico y deoxicólico son mejor absorbidos en el colon que el ursodeoxicólico y

cólico (MEKHJIAN y col. 1979).

La importancia del transporte activo de sales biliares no debe ser ignorada, puesto que es muy eficiente en la absorción de sales biliares a baja concentración, y también para los ácidos biliares conjugados con taurina (DIETSCHE, 1968).

No se ha llegado a cuantificar la participación de cada una de las vías pero en casos de malabsorción de sales biliares (ej. resección intestinal) el transporte pasivo puede llegar a tener un efecto compensatorio y representar el 50% de sales biliares absorbidas (SMANN, 1973).

Las sales biliares que pasan a intestino grueso van a sufrir en ciego y colon importantes modificaciones bioquímicas por acción de la flora intestinal. Estas modificaciones pueden ser de tres tipos:

- Desconjugación. De un 20 - 25% de los ácidos biliares primarios son desconjugados por las bacterias, liberando ácidos biliares desconjugados que serán absorbidos y llegarán a hígado donde serán de nuevo conjugados.
- 7 α -dehidroxilación. Un 30% de los ácidos biliares primarios cólico y quenodeoxicólico serán 7 α -dehidroxilados para convertirse en deoxicólico y litocólico respectivamente. Sólo un 20% del ácido litocólico será reabsorbido y conjugado en el hígado para posteriormente ser sulfatado en posición 3 del núcleo esteroidal, por lo que lo hace difícilmente absorbi-

ble y por ello se pierde en heces (De WITT y LACK, 1980).

- 7 α -dehidrogenación que convertirá al quenodeoxicólico en 7-oxo-litocólico el cual puede a su vez ser epimerizado por las bacterias hasta ursodeoxicólico (HIRANO y MASUOA, 1981). Pequeñas cantidades de 7-oxo-litocólico, pueden alcanzar el hígado donde será reducido, originando urso y posteriormente quenodeoxicólico (FROMM y col. 1980).

Se ha comprobado que en el hombre, la conjugación se produce rápidamente mientras que la rehidroxilación es menos eficiente que en la rata (STRANGE, 1981).

2.4.- RESECCIONES INTESTINALES

Las resecciones de intestino delgado producen un gran número de alteraciones, tanto metabólicas como endocrinas, debidas fundamentalmente a la disminución de la superficie absortiva y tiempo de tránsito intestinal, con lo que se reduce el tiempo de contacto entre los nutrientes y el área absortiva (WESER, 1979). A pesar de estas dos buenas razones por las que las resecciones intestinales podrían conducir a una malabsorción, con frecuencia no ocurre así.

Diversos autores (YOUNG y WESER, 1974, WESER, 1979) opinan que la mitad del intestino delgado puede ser eliminado en ratas, perros y humanos sin que se presenten problemas nutricionales significativos. KRAG y HOJGAARD (1981) utilizaron el "bypass" intestinal en pacientes obesos y comprobaron que una pérdida sustancial de peso sólo se produce si el segmento remanente es de 50cm. o menos.

Si a una rata se le reseca la mitad del intestino proximal, su fleon remanente transporta glucosa dos veces más rápido que el yeyuno de ratas controles, y mucho más velozmente que el fleon de animales controles (URBAN y PENA, 1974). Por ello, la resección no afecta la capacidad absortiva del intestino para la glucosa. La absorción por centímetro de intestino, también se incrementa para los aminoácidos y péptidos (GARRIDIO y col. 1978, MENGE y col. 1981) y el calcio (URBAN y PENA, 1974).

Esta recuperación en la capacidad absorptiva del ileon remanente, es consecuencia de diversos factores:

- Aumento del espesor de la mucosa (GOLDBERG y col. 1981).
- Aumento de la altura de la microvellosidad (GOLDBERG y col. 1981) que llega a ser un 81% superior al control (FORD y col. 1985).
- Aumento de la profundidad de las criptas (GOLDBERG y col. 1981) que FORD y col. (1985) valoran en un 404%.
- Aumento en el contenido de DNA de 517% cuando se compara con animales no resecados (FORD y col. 1985).
- La actividad enzimática se incrementa (McCARTHY y KIM, 1973, URBAN, 1977) pero su especificidad (medida en mg de proteína) no se altera (McCARTHY y KIM, 1973, MENGE y ROBINSON, 1978) o puede disminuir (MENGE y ROBINSON, 1978).

Todas estas modificaciones morfológicas que se producen tras la resección proximal, conducen a una hiperplasia (STOCK - DOMAGE y col. 1984, FORD y col. 1985, KWAN y col. 1987) en el ileon remanente.

No se han observado diferencias cualitativas entre enterocitos de animales control y resecados en cuanto a su capacidad de transporte para aminoácidos (MENGE y col. 1983) y glucosa (MENGE y col. 1978).

Mediante la purificación de vesículas de la membrana en borde en cepillo, se ha evidenciado la existencia de un sistema múltiple para el transporte de glucosa (DORANDO

y CRANE, 1984, KAUNITZ y WRIGHT, 1984, BROU - LAROCHE y col. 1986). Recientemente, FREEMAN y QUAMME, (1986) han demostrado al menos, dos sistemas de transporte dependientes de sodio en el intestino delgado, uno de baja afinidad y alta capacidad y el otro de alta afinidad y baja capacidad. Estos mismos autores en 1988, han observado que en el ileon remanente de ratas a las que se le habia practicado una resección masiva de intestino proximal, aparecen estos dos mismos sistemas de transporte para la glucosa en las vesículas aisladas de la membrana en borde en cepillo a las 6 semanas de la resección, pero no a las 2 semanas. En consecuencia, la porción terminal de intestino delgado que en condiciones fisiológicas no parece poseer capacidad para el transporte de D-glucosa dependiente de sodio, tras la resección proximal masiva se induce este transporte en los segmentos inactivos.

No existe un total acuerdo entre los autores sobre los efectos perjudiciales que acarrea una resección cuando es proximal o distal.

DOWLING y col. (1970) comprueban que las modificaciones morfológicas que se producen tras una resección proximal son más acusadas que en resección distal, puesto que, la porción remanente se ve sometida a una llegada de nutrientes y secreciones intestinales, superior a las que tienen lugar en condiciones normales, mientras que tras la resección distal, los alimentos siguen su ruta normal y la alteración se producirá cuando estos lleguen al ciego. En

cambio, otros autores (NYGAARD, 1966, WAPNICK y col. 1968) encuentran que un estado nutricional óptimo es mucho más difícil de establecer tras una resección distal tanto en animales como en el hombre.

De cualquier forma, el efecto de la resección dependerá del tamaño de la resección, presencia o ausencia de válvula ileocecal y del estado del intestino remanente.

Existen varios factores que influyen de manera importante sobre el efecto compensatorio que se produce tras una resección. La alimentación oral contribuye a la hiperplasia que se produce en las células intestinales después de la resección. Se ha observado que las ratas con resección, comen más que las controles (MENGE y col. 1975, LEVINE y col. 1976). Existen discrepancias en los valores de ingesta y así mientras que BARRIONUEVO y col. (1980) encuentran una disminución de esta en animales con un 50% y un 80% de resección distal, COVES y col. (1988) no encuentran diferencias significativas entre los animales control y con resección del 50%.

La alimentación intravenosa de perros yeyunectomizados, conduce a las 6 semanas a una menor altura de la vellosidad comparado con los perros alimentados oralmente, encontrándose resultados similares para la rata, lo que sugiere que los nutrientes lumbales tienen una actuación sobre la mucosa del intestino directa o indirectamente (hormonal, nerviosa, etc.). Entre los factores humorales a los que

se les responsabiliza de los fenómenos adaptativos, destacan: gastrina (JOHNSON, 1976), glucagon (RUDO y ROSENBERG, 1973), enteroglucagon (JACOBS y col. 1981), colecistoquinina (HUGHES y col. 1981), secretina (WESER y col. 1981), insulina (CASPARY, 1973), prolactina (CAMPBELL y FELL, 1964), adrenalina (KINZIE y col. 1976), prostaglandinas E1 (NASSAR y col. 1982) y esteroides androgénicos y estrogénicos (HABIBI y col. 1983). Sin embargo, la acción directa no es cierta, sino que todos los factores actúan sobre la absorción de nutrientes modificando el metabolismo del enterocito y la absorción de solutos (KELLETT y col. 1984), por un cambio de la concentración intracelular de AMPc, lo que puede afectar el gradiente de sodio (LUECKE y col. 1978) y por una modificación de la superficie absorptiva (WILLIAMSON y MALT, 1981, HABIBI y col. 1983).

También la secreción pancreático-biliar puede estimular el crecimiento y transporte del intestino remanente, pero su acción es menos eficaz que los nutrientes lumenales (WESER y col. 1977, KOTLER y col. 1980).

CARESKEY y col. (1981) observan, que cuando en la resección se reconstruye una válvula en el yeyuno, la recuperación de los animales es mucho mejor, ya que su ausencia permite la colonización bacteriana del intestino remanente, produciéndose competencia con la vitamina B12, desconjugación de sales biliares y empeoramiento de la diarrea y esteatorrea.

Cuando la resección afecta al segmento ileal, el deterioro en la absorción de grasa es el problema nutricional más serio (KREMEN, 1964, KAI-MO-CHEN, 1969). Como el fleon es el lugar preferente para la reabsorción de sales biliares, la ausencia de este originará malabsorción de grasa. Además, el acortamiento del tiempo de tránsito en el yeyuno remanente, contribuye a las pérdidas de todos los nutrientes pero especialmente de grasa.

CARRERAS y col. (1987) estudian los efectos del "bypass" yeyuno-ileal sobre los parámetros morfométricos de la mucosa del intestino delgado de la rata, tanto en el asa excluida como en el fleon en continuidad. En el segmento excluido se observa una disminución del perímetro intestinal, del peso de la mucosa y del contenido en proteína de la misma. La altura de las vellosidades y la profundidad de las criptas se encuentran disminuidas en este segmento, mientras que la anchura de las vellosidades, tanto en la base como a media altura, está incrementada; el área mucosal está disminuida en tanto que el área vellositaria no se modifica. En cambio, el intestino en continuidad muestra un incremento de su perímetro, del peso y del contenido protéico de la mucosa. La altura y anchura de las criptas están aumentadas lo que se traduce en un aumento tanto del área mucosal como vellositaria. Todo ello parece indicar que en el "bypass" yeyuno-ileal se produce una hiperplasia del segmento en continuidad.

La actividad de enzimas mucosales y otras variables morfológicas son estimadas por SKAGEN (1984) en porciones con "bypass" y remanentes de intestino de rata a los 3, 7 y 14 días de la operación. En el segmento con "bypass" la masa de tejido y la actividad enzimática por unidad de DNA disminuyeron gradualmente. En el segmento remanente funcional, la masa de tejido se incrementa y la actividad enzimática disminuye temporalmente, concluyendo que los cambios enzimáticos no están correlacionados con los cambios morfológicos en la fase temprana de adaptación al "bypass" intestinal.

2.4.1.- EFECTO DE LA RESECCION SOBRE EL METABOLISMO DE LA GRASA

Los ácidos biliares están sujetos a una eficaz circulación enterohepática. La absorción de ácidos biliares tiene lugar a lo largo del intestino delgado bien por difusión pasiva en la parte proximal del intestino delgado o por transporte activo en íleon distal.

La resección de intestino delgado distal produce una interrupción de la circulación enterohepática, y por consiguiente, una disminución en la absorción de ácidos biliares con un aumento en la excreción fecal de dichos ácidos (ALDINI y col. 1982, FROMM y col. 1983, MARTINEZ y col. 1984, KOIVISTO y MIETTINEN, 1986, TOUGAARD y col. 1986). Para compensar estas pérdidas, el hígado aumenta la síntesis de

ácidos biliares (GROSFELD y col. 1977, RUTGEERTS y col. 1982, TOUGAARD y col. 1986) estimándose en 10 veces superior a condiciones normales (ERLINGER, 1987). Simultáneamente, BRUUSGAARD y col. (1976) comprueban que el reciclaje diario de ácido cólico es 5 veces superior tras un "bypass" yeyuno-ileal mientras que EINARSSON y col. (1979) demuestran que el quenodeoxicólico circula 1.3 veces más rápidamente que el cólico.

FROMM y col. (1983), estudiando el efecto del "bypass" yeyuno-ileal sobre la circulación enterohepática, encuentran, que si bien es cierto que se incrementa la excreción de ácidos biliares en heces, su concentración se encuentra por debajo de los niveles requeridos para inducir diarrea.

VAZQUEZ y col. (1986) comparan los efectos de una resección distal del 50% en ratas con animales falsamente operados, y observan que a los 5 meses de la resección, las diferencias entre los dos grupos en cuanto al flujo de bilis y fracción dependiente de ácidos biliares no es significativa. Resultados similares han sido obtenidos por FROMM y col. (1983) tras "bypass" yeyuno-ileal en humanos y por MURILLO y col. (1981) en perros.

La distribución relativa de ácido cólico marcado en sangre portal, enterocito y heces, tras su administración endovenosa puede ser considerada como un indicador de la capacidad absortiva de las células del epitelio muco-

sal. Tras 7 días de una resección masiva de intestino delgado (60-80 cm.) en la rata, MARTINEZ y col. (1984) encuentran un descenso en el peso del animal y absorción de sales biliares; sin embargo, 30 días después de la operación el peso de los animales y la radioactividad en sangre portal, hígado, contenido intestinal y heces alcanza el valor de los animales controles.

Tras una resección ileal se produce un incremento en la excreción fecal de ácidos biliares primarios (cólico y quenodeoxicólico) (FIASSE y col. 1983, TOUGAARD y col. 1986) y una reducción o ausencia de deoxicólico y litocólico (FIASSE y col. 1983, SETCHELL y col. 1985) debido a que un acortamiento del íleon supone una reducción en el tiempo de tránsito colónico, y por ello, una disminución en la exposición de los ácidos biliares a las bacterias β -dehidroxilasas. El reciclaje de cólico y deoxicólico se encuentra incrementado pero, en cambio, el "pool" de ácidos biliares cólico y quenodeoxicólico es normal en pacientes con resección indicando un efecto compensador en la síntesis de ácidos biliares (TOUGAARD y col. 1986). RUTGEERTS y col. (1982) estudiando pacientes con enfermedad de Crohn no operados, observan, que tienden a preservar el "pool" total de ácidos biliares, con un incremento en la síntesis de ácidos biliares primarios y una eficiente absorción de deoxicólico y ursodeoxicólico en el colon, por lo que ponen de manifiesto la importancia de este segmento en el mantenimiento de dicho

"pool", cuando la circulación enterohepática se halla interrumpida. En este mismo sentido, STIEHL y col. (1988) administran a pacientes con ileostomosis pero sin resección, 500 mg de ursodeoxicólico y observan que la absorción de este ácido en el intestino delgado es más lenta de lo que se había descrito por lo que probablemente se encuentre involucrado el colon.

La interrupción de la circulación enterohepática, consecuencia de una resección intestinal, lleva aparejado no solo una disminución de la absorción de ácidos biliares sino que también afecta la absorción de grasa y vitamina B12.

BARRIONUEVO y col. (1988) estudian en ratas el efecto de resecciones del 50 y 80% de intestino delgado distal sobre la absorción lipídica. A las 2 semanas de la operación, la eliminación fecal y la absorción de grasa presentan diferencias significativas con respecto a los animales intactos, lo que se refleja en una reducción significativa en el CDA de los animales resecados. A las 6 y 9 semanas de la operación, las pérdidas fecales continúan siendo altas, pero la absorción de grasa se incrementa y el CDA de la grasa se recupera en ambos lotes, siendo más patente en los animales sometidos a una menor exclusión intestinal.

COVES y col. (1988) someten a ratas con un 50% de intestino delgado resecado a dietas con dos tipos de grasa: aceite de oliva y mantequilla. Al mes de la interven-

ción, el coeficiente de digestibilidad aparente de la grasa es significativamente inferior en los animales resecados. A nivel metabólico, estos mismos autores observan un descenso significativo en los valores séricos de triglicéridos, colesterol y ácido palmítico de los animales con resección. El descenso en los niveles de triglicéridos y colesterol, lo explican por un aumento en la síntesis "de novo" de colesterol a partir de acetyl-CoA, que sería destinado a la producción de sales biliares, puesto que estos animales tendrían interrumpida la circulación enterohepática. Un descenso significativo en los niveles de colesterol fue encontrado por MURILLO y col. (1978) en ratas con un 80% de resección intestinal y una disminución aunque no significativa con un 50%.

IMAMURA y col. (1987) trabajando con perros a los que practicaron una resección del 50% de intestino delgado distal también observan una malabsorción de grasa a las 3, 6 y 12 semanas de la operación, sin embargo, cuando comparan los niveles séricos de triglicéridos en estos tres intervalos de tiempo con los animales control, no obtienen diferencias significativas, atribuyéndolo, a que si la cantidad de grasa (mantequilla en este caso) administrada fuera superior a 2 g/Kg, el deterioro en la absorción de grasa tras la resección llegaría a ser más aparente.

La disminución en la absorción de grasa tras una resección intestinal podría estar asociada con una deficiencia en ácidos grasos esenciales, hecho que es motivo de

estudio por diversos autores.

El patrón de ácidos grasos en suero de individuos que han sufrido resección intestinal, es comparada con sujetos controles por WAPNICK y col. (1974). Los lípidos totales del suero se encuentran ligeramente incrementados en pacientes con resección; la relación trieno/tetraeno es superior al 0.4 de individuos sanos lo que sugiere el desarrollo de una deficiencia en ácidos grasos esenciales apoyada por un bajo nivel de ácido linoléico en el suero. Resultados similares han sido obtenidos por MILLER y col. (1987), quienes encuentran una deficiencia en ácidos grasos esenciales en pacientes con resección masiva de intestino que recibían nutrición parenteral, con un descenso en los niveles de linoléico y araquidónico.

JOHANSSON y col. (1987) estudian en 36 pacientes con enfermedad de Crohn a los que se les ha efectuado una resección ileal, los ácidos grasos del plasma, encontrando una disminución en la circulación de ácidos grasos poliinsaturados en el suero, y un incremento en la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo, debido a un aumento en la demanda de precursores para la síntesis local de prostaglandinas en el intestino remanente.

También en humanos, FARKKILA y col. (1987) investigan la deficiencia en ácidos grasos esenciales en pacientes a los 7 años de una resección intestinal. Sus

resultados demuestran, que signos químicos de deficiencia en ácidos grasos esenciales son comunes en pacientes con malabsorción de grasa, a pesar de su buen estado nutricional, por lo que sugieren que los individuos con resección intestinal deberían suplementar su dieta con ácidos grasos poliinsaturados en cantidad similar a la excretada en heces.

Una disminución en la absorción de vitamina B12 ha sido ampliamente descrita por los autores en humanos tanto tras resección intestinal (VEGA-FRANCO y col. 1981, MENICK y col. 1985) como tras "bypass" ileal parcial (WHELAN y col. 1980, CROWLEY y col. 1983, HOCKING y col. 1983, KOIVISTO y MIETTINEN, 1986) provocando por consiguiente anemia megaloblástica. FROMM y col. (1983) encuentran que la absorción de vitamina B12 tras "bypass" yeyuno-ileal se encuentra más perjudicada que la de los ácidos biliares, lo cual podría explicarse por el hecho de que la vitamina B12 a diferencia de los ácidos biliares, también se absorbe en las regiones más proximales del íleon (FROMM y col. 1973), por lo que una resección del íleon proximal afectaría en mayor grado a la absorción de vitamina B12 que la de ácidos biliares. Por otro lado, WHELAN y WOOD, (1980) opinan que la malabsorción de vitamina B12 que se produce tras "bypass", es el resultado de un crecimiento bacteriano en el intestino.

Si tras una resección intestinal la absorción de grasa se ve afectada, sería interesante estudiar el comportamiento de algunas hormonas gastrointestinales. Estas

hormonas, tienen acciones reguladoras sobre la secreción gástrica, secreción exocrina pancreática, vaciamiento gástrico y tránsito intestinal de nutrientes (LILJA y col. 1983, SAKAMOTO y col. 1984).

AL-MUKHTAR y col. (1983), apuntan que el enteroglucagon, juega un papel muy importante en los cambios adaptativos del intestino remanente distal tras resección proximal. La neurotensina, es otro péptido probablemente liberado por el íleon y que tiene acciones sobre la secreción gástrica y exocrina del páncreas (SKOV OLSEN y col. 1983, SAKAMOTO y col. 1984). Por otro lado, se cree que la neurotensina puede ser una hormona esencial para la adaptación del intestino tras resección. El enteroglucagon y la neurotensina son liberados por el intestino delgado distal en respuesta a los productos digestivos de la grasa (REASBEEK y col. 1984). También el GIP está relacionado con el metabolismo de la grasa y los carbohidratos (ECKEL y col. 1979). IMAMURA y col. (1987) miden en suero de perros los niveles de neurotensina, glucagon y GIP encontrando una disminución de los niveles tras resección del 50% de intestino delgado, que sólo llega a ser significativo en el caso del GIP, debido probablemente, a que la hidrólisis de la grasa es esencial para la liberación de este péptido (ROSS y SHAFFER 1981).

A nivel renal, se ha encontrado en pacientes con resección intestinal, un aumento en la aparición de nefritis intersticial y fibrosis periglomerular, debidas, a

un depósito en el parénquima renal de oxalato cálcico (DRENICH y col. 1981). El deterioro en la absorción de ácidos biliares y grasa dietaria de estos pacientes, puede alterar la permeabilidad de la mucosa colónica con una hiperabsorción de oxalato dietario (DOBBINS y BINDER, 1976). STAUFFER (1977) sugiere que al incremento en la concentración intraluminal de ácidos grasos libres en estos pacientes, acompaña un proceso inflamatorio de la enfermedad intestinal, lo que promueve el secuestro de calcio. Consecuentemente, el oxalato, que en condiciones normales precipita junto con el calcio intraluminal, sufriría difusión pasiva a través de la mucosa colónica.

En cuanto a las recomendaciones dietarias encaminadas a mejorar la absorción de nutrientes en pacientes afectados de resección son múltiples y variadas.

Los MCT y ácidos grasos de cadena corta, parecen ser absorbidos 4 veces más eficientemente que los ácidos grasos de cadena larga (LCT) en animales (BENNET 1964). Debido a que la lipólisis intraluminal de MCT ocurre más rápidamente que la de los LCT, una porción de MCT entra en la célula mucosal y sufre hidrólisis intracelular. Los ácidos grasos de cadena media liberados de esta manera, así como los liberados en la luz intestinal, son absorbidos y transportados sin esterificarse al hígado vía porta. Por ello, en aquellas circunstancias en que la concentración de sales biliares se encuentre disminuida, la absorción de MCT se verá más favorecida que la de LCT puesto que las sales

biliares no son requeridas para la dispersión de los MCT en agua. Además, tanto los triglicéridos de cadena corta y media, pueden ser absorbidos en parte por el colon (DAWSON y col. 1964) como PIHL y col. (1966) han demostrado en el colon de perro.

AL-JURF y col. (1985) ensayan el efecto de diferentes métodos nutricionales sobre la hipertrofia y adaptación funcional del intestino remanente tras un 90% de resección en la rata. Durante el primer periodo postresección, el proceso adaptacional de la rata puede estar influido por el método nutricional. Los nutrientes dan un fuerte estímulo para la hipertrofia pero pueden ser incompletamente absorbidos en el intestino corto remanente. La nutrición intravenosa elimina la necesidad de absorción intestinal pero, no produce la hipertrofia de dicho intestino. El incremento en el peso del intestino remanente y de la mucosa, fue patente en animales resecados que recibieron dieta oral. La absorción de valina por unidad de longitud y/o unidad de peso, descendió significativamente en ratas que recibían solamente dieta oral y en las combinadas de dieta oral e intravenosa. Sus resultados sugieren que una combinación de dieta oral "ad libitum" e intravenosa, puede representar el mejor método nutricional en el primer periodo postresección.

MORIN y col. (1981) demuestran que los ácidos grasos de cadena larga administrados intragástricamente, promueven una adaptación intestinal mayor que la proteína,

polisacáridos y triglicéridos de cadena media. En este sentido, GREY y col. (1984) también son partidarios de una infusión intragástrica del 10% del total de calorías como ácidos grasos libres, puesto que originan una adaptación intestinal en la rata tras resección, mayor que cantidades idénticas de calorías administradas como MCT y tan efectiva como la administración oral.

3.- MATERIAL Y METODO

3.1.- DISEÑO EXPERIMENTAL

Se estudia la influencia de dos tipos de dieta sobre la utilización digestiva y metabólica de la grasa así como los porcentajes relativos en suero de ácidos grasos, secreción biliar y parámetros hemáticos en ratas adultas falsamente operadas (controles) y con resección del 50% de intestino delgado distal (I.D.D.) cuando han transcurrido uno y tres meses después de la resección.

Experimento I - 1

Dieta: A

Técnica: Biológica de Mitchell

Duración: 23 días de adaptación a la dieta y 7 días de periodo principal.

Animales: 14 ratas adultas de la raza wistar (8 hembras y 6 machos) controles falsamente operados.

Experimento I - 3

Idéntico al anterior pero el periodo de adaptación a la dieta tiene una duración de 83 días y 7 de periodo principal.

Animales: 14 ratas adultas de la raza wistar (8 hembras y 6 machos) controles falsamente operados.

Experimento II - 1

Dieta: A

Técnica: Biológica de Mitchell

Duración: 23 días de adaptación a la dieta y 7 días de periodo principal

Animales: 13 ratas adultas de la raza wistar (7 hembras y 6 machos) con resección del 50% de I.D.D.

Experimento II - 3

Idéntico al anterior salvo el periodo de adaptación a la dieta que tiene una duración de 23 días y 7 de periodo principal.

Animales: 12 ratas adultas de la raza wistar (6 hembras y 6 machos) con resección del 50% de I.D.D.

Experimento III - 1

Dieta: B

Técnica: Biológica de Mitchell

Duración: 23 días de adaptación a la dieta y 7 días de periodo principal

Animales: 12 ratas adultas de la raza wistar (7 hembras y 5 machos) con resección del 50% de I.D.D.

Experimento III - 3

Análogo al anterior salvo el periodo de adaptación a la dieta que tiene una duración de 83 días y 7 de periodo principal.

Animales: 10 ratas adultas de la raza wistar (5 hembras y 5 machos) con resección del 50% de I.D.D.

Experimento IV - 1

Dieta: B adicionada de ácido ursodeoxicólico a dosis de 80 mg/100 g de dieta

Técnica: Biológica de Mitchell

Duración: 23 días de adaptación a la dieta y 7 de periodo principal

Animales: 12 ratas adultas de la raza wistar (6 hembras y 6 machos) con resección del 50% de I.D.D.

Experimento IV - 3

Análogo al anterior pero con un periodo de adaptación a la dieta de 83 días y 7 de periodo principal

Animales: 16 ratas adultas de la raza wistar (9 hembras y 7 machos) con resección del 50% de I.D.D.

En todos los experimentos realizados se han llevado a cabo las siguientes determinaciones:

- Heces: Humedad y grasa
- Suero: Acidograma, colesterol y triglicéridos
- Sangre: Recuento de hematíes y leucocitos, hemoglobina, hematocrito y fórmula leucocitaria
- Bilis: Flujo y concentración de ácidos biliares

3.2.- ANIMALES

Los animales de experimentación utilizados han sido ratas blancas (*Ratus norvegicus*, raza wistar) de ambos sexos procedentes del Servicio de Animales de Laboratorio de la Universidad de Granada.

3.3.- DIETAS ENSAYADAS

La composición porcentual de la dieta A es la siguiente:

	S.E.	S.S.
Proteína (caseína + 5% DL metionina)	12.4	13.1
Grasa (aceite de oliva)	4.2	4.5
Fibra (celulosa)	8.0	8.5
Corrector mineral	5.0	5.3
Corrector vitamínico	5.0	5.2
Almidón y sacarosa a partes iguales hasta el 100% de sustancia seca.		

Los requerimientos de vitaminas liposolubles se suplen con la adición de 30 mg de vitamina A y 4 mg de vitamina D por Kg de dieta.

En cuanto a la composición porcentual relativa de ácidos grasos en la dieta es la siguiente:

Acido mirístico (C14)	1.01
Acido palmítico (C16)	10.47
Acido palmitoléico (C16:1)	0.60
Acido esteárico (C18)	3.10

Acido oléico (C18:1)	77.55
Acido linoléico (C18:2)	6.55
Acido γ linolénico (C18:3W6)	0.37
Acido α linolénico (C18:3W3)	0.36

La dieta semisintética B se ajustó a la siguiente composición porcentual:

	S.E.	S.S.
Proteína (caseína + 5% DL-metionina)	12.6	13.4
Grasa (1/3 MCT, 1/3 aceite de girasol y 1/3 aceite de oliva)	4.1	4.4
Fibra (celulosa)	3.0	8.5
Corrector mineral	5.0	5.2
Corrector vitamínico	5.0	5.2
Almidón y sacarosa a partes iguales hasta el 100% en sustancia seca.		

Los requerimientos de vitaminas liposolubles se suplen con la adición de 30 mg de vitamina A y 4 mg de vitamina D por Kg de dieta.

En lo referente a la composición porcentual relativa de ácidos grasos en la dieta B es la siguiente:

Acido caprílico (C8)	20.52
Acido cáprico (C10)	16.78
Acido mirístico (C14)	1.43
Acido palmítico (C16)	3.78
Acido palmitoléico (C16:1)	1.38
Acido esteárico (C18)	2.86
Acido oléico (C18:1)	36.49

Acido linoléico (C18:2)	14.25
Acido γ linolénico (C18:3W6)	1.27
Acido α linolénico (C18:3W3)	1.24

En los experimentos IV - 1 y IV - 3 se utiliza la dieta B anterior, adicionada de ácido ursodeoxicólico a dosis de 80 mg/100 g de dieta.

El corrector mineral es el indicado por la Dra. Schiller para los requerimientos minerales de la rata y tiene la siguiente composición:

C1Na	55 g
P04HCa	143 g
C03HK	109.8 g
C03Ca	27 g
P04HK2	64 g
C03Mg	19 g
S04Fe	4.65 g
S04Mn	0.59 g
S04Cu	0.08 g
(S04)2AlK	0.04 g
C12Ca	0.04 g
IK	0.3 g
C03Zn	0.02 g
FNa	0.004 g

La composición del corrector vitamínico (A. Murillo) en cuanto a vitaminas hidrosolubles es:

Aneurina	1500 mg
Lactoflavina	600 mg
Nicotinamida	6000 mg
Piridoxina	600 mg
Pantotenato cálcico	900 mg
Almidón c.s.p.	1000 g

Los requerimientos de vitaminas liposolubles se suplen con la adición de 30 mg de vitamina A y 4 mg de vitamina D por Kg de dieta.

3.4.- PREPARACION QUIRURGICA.

Los animales se mantienen en ayunas las 24 horas que preceden a la operación, permitiéndoseles la ingesta de agua "ad libitum". Pasado este periodo de ayuno, los animales son anestesiados por inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico a dosis de 5 mg/100g de peso corporal. El grado de anestesia, se controla por la observación del reflejo óculo-parpebral.

- Intervención Quirúrgica: Resección Intestinal.

Tras laparotomía media, mediante la que se seccionan los distintos planos musculares, se penetra en la cavidad abdominal; una vez localizado el intestino, se mide la longitud total del mismo desde el píloro hasta la válvula ileocecal y se determina la longitud del mismo a reseca (50%). Posteriormente se ligan cada uno de los vasos que

irrigan la zona a resecar, preservando la vascularización del intestino remanente. Tras seccionar el segmento distal, en ambos extremos se practica una anastomosis término-terminal, cuidando de preservar la válvula ileocecal.

Debido al tamaño del intestino en la rata, el material de sutura empleado es Mersilene 5/0 con aguja atraumática. Una vez efectuada la intervención, se procede a cerrar el plano muscular con puntos entrecortados de Catgut número 6 y la piel con puntos sueltos de lino número 8. La herida se trata con desinfectante local (tintura de iodo) siendo la duración de la operación aproximadamente de 30 minutos.

En los animales controles (falsamente operados), las ratas son intervenidas del mismo modo pero con la salvedad de que no se extirpa segmento intestinal alguno.

- Postoperatorio y Mantenimiento de los Animales.

Durante el periodo postoperatorio, los animales se instalan en células individuales de metabolismo, modelo ideado por Schiller que permite un perfecto control de comida y separación de heces y orina. Dichas jaulas están alojadas en una cámara termorregulada a $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, convenientemente ventilada y con fotoperiodo controlado de 12 horas. A las 24 horas de la operación se les suministra solución glucosalina y a las 48 horas la dieta a ensayar. Al final del periodo experimental, los animales son de nuevo anestesiados

y se procede a disecar el conducto biliar común en el que se realiza una incisión en pico de flauta, a 5-10 mm. de su desembocadura en el duodeno, insertando una cánula de polivinilo (PE-10) para el drenaje de bilis. La recogida de muestras de bilis se prolonga durante 30 minutos en viales previamente tarados, determinando el flujo biliar por diferencia de pesada al ser la densidad de la bilis aproximadamente igual a 1. Una vez recogida la muestra de bilis se sacrifica al animal extrayendosele sangre por canulación de la aorta abdominal. Posteriormente se extirpa el hígado para la determinación de su peso.

3.5- TECNICAS ANALITICAS.

-Humedad: Se realiza con estufa a $105 \pm 1^{\circ}\text{C}$ hasta peso constante. Se determina en heces y dieta.

-Grasa: La determinación de grasa en heces y dieta se llevó a cabo por el método de Stoldt. Hidrólisis ácida con ClH y extracción del extracto seco con éter por el método de Soxhlet.

-Colesterol: Método de Chod-Pap. Test colorimétrico-enzimático, determinando en suero a 546 nm. Boehringer Mannheim GmbH.

-Triglicéridos: Determinación enzimática de los triglicéridos en suero tras hidrólisis enzimática. Boehringer Mannheim GmbH.

-Agidograma: Extracción de los lípidos del suero. El método ha sido el de Haan y col. (1979).

A 0.5 ml de suero dispuestos en un tubo de ensayo se le añadieron 1.5 ml de solución 0.01N de ClH. Se adicionaron después 5 ml de mezcla extractiva cloroformo-metanol (7:3), 100 μ de cloruro magnésico y se agitó en dos tandas de 30 segundos, llevándose a centrifugar a 4000 r.p.m. durante 10 minutos. Se tomaron con ayuda de pipetas Pasteur y de forma independiente las capas clorofórmicas y metanólicas, reservando la primera y volviéndose a efectuar una extracción idéntica a la descrita pero ahora con 3 ml de mezcla extractiva sobre la segunda, con objeto de apurar los lípidos restantes en ella. Finalmente se mezclaron los dos extractos clorofórmicos obtenidos y se llevaron a sequedad a 40° C y en atmósfera de nitrógeno conservándose el residuo a -36° C hasta el momento de ser utilizado.

Para la extracción de lípidos de la dieta se siguió el mismo método empleado que para el suero pero partiendo de 0.5 g de cada una de las dietas.

- Metilación de los ácidos grasos

Para la preparación de los ésteres metílicos de los ácidos grasos se ha seguido el método de Morrison y Smith (1964) en el que se emplea el compuesto trifluoruro de boro-metanol como agente encargado de efectuar la saponificación de los lípidos y posterior metilación de los ácidos grasos.

- Cromatografía en fase gaseosa de los ésteres metílicos de los ácidos grasos

Para el análisis por cromatografía de gases se ha utilizado un cromatógrafo de gases Perkin-Elmer 8310 con una columna metálica de 4 m de longitud y 2 mm de diámetro interior, con fase estacionaria SP 2330 sobre chromosorb WAW.

Los flujos utilizados para el análisis fueron de 40 ml/min. para el gas portador (nitrógeno), 30 ml/min para el hidrógeno y 300 ml/min para el aire. la atenuación en todos los casos fue de 128.

De la muestra previamente disuelta en 0.2 ml de cloroformo, se inyectó 1 μ l empleando microjeringas de 10 μ l. La programación de la temperatura fue:

-Temperatura inicial de 120° C mantenida durante 2 minutos, a continuación se aumenta a razón de 2° C hasta alcanzar los 240° C, temperatura a la cual se mantiene el horno otros 15 minutos.

Para la identificación de los ácidos grasos se utilizó una solución estandar compuesta por una mezcla al 0.02% de ésteres metílicos de los ácidos grasos siguientes:

Acido caprílico (C8)

Acido cáprico (C10)

Acido láurico (C12)

Acido mirístico (C14)

Acido palmítico (C16)

Acido palmitoléico (C16:1)
Acido esteárico (C18)
Acido oléico (C18:1)
Acido linoléico (C18:2W6)
Acido γ -linolénico (C18:3W6)
Acido α -linolénico (C18:3W3)
Acido dihomo- γ -linolénico (C20:3W6)
Acido araquidónico (C20:4W6)
Acido eicosapenténico (C20:5W3)
Acido nervónico (C24:1)
Acido docosapenténico (C22:5W3)
Acido docosahexenónico (C22:6W3)

-Determinación de ácidos biliares: se llevó a cabo por el método enzimático de Talalay (1960) utilizando 3 α -hidroxisteroide deshidrogenasa.

-Recuento de glóbulos rojos, blancos y determinación de hemoglobina: Se ha llevado a cabo en un contador de células automático Symex mod. CC-130.

-Hematocrito: Se ha utilizado micrométodo con centrifuga Gricell mod. 61.

-Fórmula leucocitaria: Se realizó por visualización microscópica de los frotis teñidos con Giemsa.

3.6.- INDICES BIOLÓGICOS

Los índices utilizados han sido obtenidos de

las expresiones siguientes:

Coefficiente de digestibilidad aparente

$$\text{C.D.A.} = \frac{\text{Ingerido} - \text{Fecal}}{\text{Ingerido}} \times 100$$

Volumen corpuscular medio

$$\text{V.C.M.} = \frac{\text{Hematocrito}}{\text{Recuento (en millones)}} \times 10$$

Hemoglobina globular media

$$\text{H.G.M} = \frac{\text{Hemoglobina (g/100 ml)}}{\text{Recuento (en millones)}} \times 10$$

Concentración media de hemoglobina globular

$$\text{C.M.H.G} = \frac{\text{Hemoglobina (g/100 ml)}}{\text{Hematocrito}} \times 100$$

Indice de saturados

Se ha obtenido sumando todos los ácidos grasos saturados presentes en la fracción lipídica analizada.

Indice de insaturación

Equivale a la suma de todos los ácidos grasos insaturados multiplicando, cada uno de ellos por el número de dobles enlaces presentes en su molécula.

Relación trieno/tetraeno

Corresponde al cociente entre la proporción relativa de ácidos con tres dobles enlaces y cuatro dobles enlaces.

Relación W3/W6

Relación existente entre la suma de los ácidos grasos poliinsaturados de la serie W3 y de la W6.

3.7.- CONTROL DE CALIDAD

Dada la importancia de una exacta determinación de los distintos parámetros estudiados se ha llevado a cabo un control de calidad de estas determinaciones. Este control incluye el análisis de un conjunto de estándares primarios y muestras problemas. Los estándares primarios son de dos tipos: estándares propios de cada determinación y sueros controles liofilizados.

En nuestro caso, tanto la desviación estándar de la media diaria de los estándares primarios entre ellos, y en relación a las muestras problema no fueron significativas en ningún caso a lo largo de todo el tiempo de experimentación en que se ha realizado este trabajo.

3.8.- TRATAMIENTO ESTADISTICO

Para cada parámetro estudiado, se ha calculado el valor medio (\bar{x}) y el error estandar de la media (E.E.M.), realizándose las pruebas de la t de Student para comprobar si las medias de las diversas poblaciones son estadísticamente iguales o no.

4.- RESULTADOS

Tabla 1.- CAMBIOS PONDERALES E INGESTA EN ANIMALES CONTROLES (falsamente operados) ALIMENTADOS CON DIETA A DURANTE 1 MES.

Rata n	Peso inicial(g)	Peso final(g)	Peso medio(g)	peso g/rata/dia	S.S. ingerida g/rata/dia
1	184.6	206.0	195.3	3.06	16.89
2	201.1	217.4	209.3	2.33	14.86
3	177.7	202.2	190.1	3.53	16.37
4	169.8	183.6	176.7	1.97	13.82
5	184.5	202.5	193.5	2.57	15.69
6	207.5	232.4	220.0	3.56	15.95
7	201.7	230.3	216.0	4.09	17.06
8	189.0	203.3	196.2	2.04	14.44
9	274.9	288.0	281.5	1.87	16.31
10	225.0	241.4	233.2	2.34	15.63
11	270.6	289.6	280.1	2.71	19.17
12	256.2	276.8	266.5	2.94	18.27
13	291.5	312.5	302.0	3.00	20.62
14	236.2	241.7	239.0	0.79	13.37
Media	219.3	237.7	228.5	2.63	16.30
E.E.M.	10.7	10.6	10.6	0.22	0.54

Tabla II.- CAMBIOS PONDERALES E INGESTA EN ANIMALES CONTROLES (falsamente operados) ALIMENTADOS CON DIETA A DURANTE 3 MESES.

Rata n	Peso inicial(g)	Peso final(g)	Peso medio(g)	peso g/rata/dia	S.S. ingerida g/rata/dia
1	208.4	219.6	214.0	1.60	13.22
2	225.7	247.0	236.4	3.04	17.02
3	194.4	198.4	196.4	0.57	11.58
4	211.6	225.0	218.3	1.91	15.95
5	229.4	230.8	230.1	0.20	15.12
6	191.6	200.4	196.0	1.26	14.52
7	278.7	290.0	284.4	1.61	17.05
8	207.4	226.6	217.0	1.74	15.31
9	314.4	305.4	309.9	-1.29	12.58
10	336.2	317.9	327.1	-2.61	10.76
11	291.1	278.3	284.7	-1.83	9.80
12	330.3	320.5	325.4	-1.40	12.99
13	357.2	362.2	359.7	0.71	16.90
14	335.8	323.9	329.8	-1.70	14.23
Media	265.0	267.6	266.4	0.27	14.07
E.E.M.	16.4	14.1	15.2	0.50	0.62

Tabla III.- CAMBIOS PONDERALES E INGESTA EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTADOS CON DIETA A DURANTE 1 MES.

Rata n	Peso inicial(g)	Peso final(g)	Peso medio(g)	peso g/rata/dia	S.S. ingerida g/rata/dia
1	157.1	175.0	166.1	2.56	17.52
2	166.5	184.5	175.5	2.57	14.73
3	161.9	176.0	169.0	2.01	16.59
4	216.6	225.8	221.2	1.31	16.30
5	172.8	185.0	178.9	1.74	17.21
6	189.6	196.8	193.2	1.03	12.73
7	200.2	218.0	209.1	2.54	15.42
8	208.4	251.2	229.8	6.11	18.71
9	236.9	277.9	257.4	5.86	20.59
10	201.0	217.1	209.1	2.30	14.23
11	197.1	239.6	218.4	6.07	18.61
12	231.4	253.6	242.5	3.17	16.17
13	202.1	248.1	225.2	6.59	17.39
Media	195.5	219.1	207.3	3.37	16.63
E.E.M.	7.0	9.4	8.0	0.56	0.57

Tabla IV.- CAMBIOS PONDERALES E INGESTA EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTA-
DOS CON DIETA A DURANTE 3 MESES.

Rata n	Peso inicial(g)	Peso final(g)	Peso medio(g)	peso g/rata/dia	S.S. ingerida g/rata/dia
1	192.0	201.9	197.0	1.41	14.00
2	223.0	218.2	220.6	-0.71	11.71
3	212.3	211.1	211.7	-0.17	11.53
4	260.1	255.1	257.7	-0.71	13.92
5	200.9	199.4	200.2	-0.21	12.21
6	211.6	217.4	214.5	0.83	14.67
7	308.7	317.8	313.3	1.30	17.14
8	338.8	349.8	344.3	1.57	23.34
9	289.9	245.2	267.5	-6.39	11.20
10	333.2	292.4	312.8	-5.83	9.75
11	320.4	304.3	312.3	-2.30	16.64
12	345.1	334.7	339.9	-1.49	16.17
Media	269.6	262.3	265.9	-1.06	14.11
E.E.M.	17.1	15.8	16.3	0.76	0.88

Tabla V.- CAMBIOS PONDERALES E INGESTA EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTA-
DOS CON DIETA B DURANTE 1 MES

Rata n	Peso inicial(g)	Peso final(g)	Peso medio(g)	peso g/rata/dia	S.S. ingerida g/rata/dia
1	191.0	214.2	202.6	3.31	17.23
2	177.8	200.5	189.2	3.24	16.60
3	173.2	187.8	180.5	2.09	17.85
4	205.0	225.5	215.3	2.93	17.85
5	213.6	234.7	239.9	3.10	17.47
6	184.1	195.9	190.0	1.69	18.78
7	231.7	232.3	223.0	2.66	17.96
8	248.1	275.3	261.7	3.89	17.89
9	239.5	293.6	266.5	7.62	21.18
10	248.5	283.5	266.0	5.00	18.58
11	273.1	309.5	291.3	5.20	18.83
12	266.4	303.3	284.9	5.27	18.73
Media	219.5	246.3	234.2	3.83	18.25
E.E.M.	10.1	12.7	11.4	0.48	0.33

Tabla VI.- CAMBIOS PONDERALES E INGESTA EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTADOS CON DIETA B DURANTE 3 MESES.

Rata n	Peso inicial(g)	Peso final(g)	Peso medio(g)	peso g/rata/dia	S.S. ingerida g/rata/dia
1	239.1	237.8	238.5	-0.19	16.09
2	238.6	227.0	232.8	-1.66	14.40
3	273.6	263.0	268.3	-1.51	15.43
4	259.5	253.6	256.6	-0.84	14.12
5	242.4	230.7	236.6	-1.67	13.27
6	317.5	301.4	309.5	-2.30	14.92
7	319.7	319.0	319.4	-0.10	17.76
8	354.0	326.7	340.4	-3.90	13.23
9	279.6	273.8	276.7	-0.83	14.76
10	312.9	300.2	306.6	-1.81	15.70
Media	283.7	273.3	278.5	-1.48	14.97
E.E.M.	12.7	11.6	12.1	0.35	0.43

Tabla VII.- CAMBIOS PONDERALES E INGESTA EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTADOS CON DIETA B ADICIONADA DE ACIDO URSODEOXICOLICO DURANTE 1 MES.

Rata n	Peso inicial(g)	Peso final(g)	Peso medio(g)	g/rata/dia	peso g/rata/dia	S.S. ingerida g/rata/dia
1	188.3	196.2	192.3	1.13	1.13	14.79
2	188.0	203.6	195.8	2.23	2.23	18.69
3	210.5	226.9	218.7	2.34	2.34	17.74
4	188.3	212.7	200.5	3.49	3.49	19.80
5	173.4	187.9	180.7	2.07	2.07	13.88
6	189.0	209.9	199.5	2.99	2.99	19.42
7	190.3	202.0	196.2	1.67	1.67	14.06
8	215.0	228.3	221.7	1.90	1.90	16.03
9	213.8	221.9	217.9	1.16	1.16	14.94
10	204.4	209.4	206.9	0.71	0.71	14.37
11	236.7	256.3	246.5	2.80	2.80	15.84
12	222.5	241.2	231.9	2.67	2.67	14.77
Media	201.7	216.4	209.1	2.10	2.10	16.19
E.E.M.	5.3	5.6	5.4	0.24	0.24	0.62

Tabla VIII.- CAMBIOS PONDERALES E INGESTA EN ANIMALES RESECADOS ALIMEN-
TADOS CON DIETA B ADICIONADA DE ACIDO URSODEOXICOLICO
DURANTE 3 MESES.

Rata n	Peso inicial(g)	Peso final(g)	Peso medio(g)	peso g/rata/dia	S.S. ingerida g/rata/dia
1	232.0	234.3	233.2	0.33	12.79
2	173.7	176.0	174.9	0.33	14.20
3	230.9	221.8	226.4	-1.30	11.94
4	250.6	253.0	251.8	0.34	16.57
5	195.8	194.0	194.9	-0.26	12.15
6	209.2	206.9	208.0	-0.33	12.41
7	235.2	228.1	231.6	-1.01	11.84
8	247.8	247.7	247.7	-0.01	14.01
9	251.0	248.1	249.5	-0.41	13.31
10	303.3	324.7	314.0	3.06	21.65
11	306.2	317.0	311.6	1.54	17.67
12	304.1	311.0	307.6	3.45	13.92
13	276.6	284.8	280.7	4.10	14.39
14	322.7	331.1	326.9	4.20	17.04
15	302.2	310.1	306.2	3.95	17.52
16	327.6	332.2	329.9	2.30	16.47
Media	260.5	263.8	262.2	0.49	14.86
E.E.M.	11.7	13.1	12.4	0.26	0.68

Tabla IX.- UTILIZACION DIGESTIVA DE LA GRASA EN ANIMALES
 CONTROLES (falsamente operados) ALIMENTADOS CON
 DIETA A DURANTE 1 MES.

Rata n	Grasa ingerida mg/rata/dia	Grasa fecal mg/rata/dia	Grasa absorbida mg/rata/dia	C.D.A.
1	622	50	772	94.0
2	723	39	684	94.6
3	797	47	750	94.1
4	636	42	594	93.4
5	673	36	635	94.4
6	764	73	691	90.4
7	776	46	730	94.1
8	828	50	778	94.0
9	538	94	444	82.5
10	516	95	421	81.6
11	634	91	543	85.6
12	603	106	497	82.4
13	680	96	584	85.9
14	441	76	365	82.8
Media	674	67	606	89.3
E.E.M.	32	7	37	1.5

Tabla X.- UTILIZACION DIGESTIVA DE LA GRASA EN ANIMALES
 CONTROLES (falsamente operados) ALIMENTADOS CON
 DIETA A DURANTE 3 MESES.

Rata n	Grasa ingerida mg/rata/dia	Grasa fecal mg/rata/dia	Grasa absorbida mg/rata/dia	C.D.A.
1	515	21	494	95.9
2	663	49	614	93.0
3	451	32	419	93.0
4	622	48	574	92.3
5	589	58	531	90.2
6	566	35	531	93.8
7	665	49	616	93.0
8	597	66	531	89.0
9	453	58	395	87.2
10	387	41	346	89.4
11	353	104	249	40.5
12	468	118	350	74.8
13	608	92	516	84.9
14	512	98	414	80.9
Media	532	62	470	87.7
E.E.M.	27	8	29	2.0

Tabla XI.- UTILIZACION DIGESTIVA DE LA GRASA EN ANIMALES RESE
 CADOS ALIMENTADOS CON DIETA A DURANTE 1 MES.

Rata n	Grasa ingerida mg/rata/dia	Grasa fecal mg/rata/dia	Grasa absorbida mg/rata/dia	C.D.A.
1	684	187	497	72.6
2	575	169	406	70.6
3	649	243	406	62.5
4	637	146	491	71.1
5	672	187	485	72.1
6	498	171	327	65.7
7	603	177	426	70.6
8	692	267	425	61.4
9	762	280	482	63.3
10	526	153	373	70.9
11	688	388	300	43.6
12	598	116	482	80.6
13	643	168	475	73.8
Media	633	204	429	68.1
E.E.M.	20	20	18	2.6

Tabla XII.- UTILIZACION DIGESTIVA DE LA GRASA EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTADOS CON DIETA A DURANTE 3 MESES.

Rata n	Grasa ingerida mg/rata/dia	Grasa fecal mg/rata/dia	Grasa absorbida mg/rata/dia	C.D.A.
1	700	89	611	87.3
2	585	100	485	82.9
3	575	109	466	81.0
4	695	123	572	82.3
5	610	98	512	83.9
6	730	101	629	86.1
7	411	82	329	80.0
8	488	84	404	82.8
9	269	120	149	55.4
10	234	80	154	65.8
11	399	89	310	77.7
12	388	64	324	83.5
Media	507	95	412	79.1
E.E.M.	49	5	47	2.7

Tabla XIII.- UTILIZACION DIGESTIVA DE LA GRASA EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTADOS CON DIETA B DURANTE 1 MES.

Rata n	Grasa ingerida mg/rata/dia	Grasa fecal mg/rata/dia	Grasa absorbida mg/rata/dia	C.D.A.
1	670	150	520	77.6
2	647	71	576	89.0
3	670	117	553	82.5
4	670	92	578	86.3
5	682	108	574	84.2
6	733	105	628	85.7
7	702	84	618	88.0
8	626	89	537	85.8
9	741	127	614	82.8
10	650	78	572	88.0
11	659	78	581	88.2
12	655	65	594	90.7
Media	675	97	579	86.5
E.E.M.	10	7	9	0.8

Tabla XIV.- UTILIZACION DIGESTIVA DE LA GRASA EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTADOS CON DIETA B DURANTE 3 MESES.

Rata n	Grasa ingerida mg/rata/dia	Grasa fecal mg/rata/dia	Grasa absorbida mg/rata/dia	C.D.A.
1	515	45	470	91.3
2	461	88	373	80.9
3	493	67	426	86.4
4	451	54	397	88.1
5	425	90	335	78.8
6	567	84	483	85.2
7	675	92	583	86.4
8	503	66	437	86.9
9	561	61	500	89.1
10	597	98	499	83.6
Media	525	75	450	85.7
E.E.M.	24	6	23	1.2

Tabla XV.- UTILIZACION DIGESTIVA DE LA GRASA EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTADOS CON DIETA B ADICIONADA DE ACIDO URSODEOXICOLICO DURANTE 1 MES.

Rata n	Grasa ingerida mg/rata/dia	Grasa fecal mg/rata/dia	Grasa absorbida mg/rata/dia	C.D.A.
1	939	93	846	90.1
2	1187	121	1066	89.8
3	1127	158	969	86.0
4	1258	138	1120	89.0
5	887	134	753	85.0
6	1234	109	1125	91.1
7	661	90	571	86.3
8	753	83	670	88.9
9	702	82	620	88.3
10	675	98	577	85.5
11	744	63	681	91.5
12	694	100	594	85.5
Media	905	106	799	88.1
E.E.M.	68	8	63	0.7

Tabla XVI.- UTILIZACION DIGESTIVA DE LA GRASA EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTADOS CON DIETA B ADICIONADA DE ACIDO URSODEOXCOLICO DURANTE 3 MESES.

Rata n	Grasa ingerida mg/rata/dia	Grasa fecal mg/rata/dia	Grasa absorbida mg/rata/dia	C.D.A.
1	447	58	389	87.0
2	497	49	448	90.1
3	417	75	342	82.0
4	580	53	527	91.0
5	425	65	360	85.0
6	434	56	378	85.0
7	414	43	371	89.6
8	490	69	421	85.9
9	466	62	404	86.7
10	757	110	647	85.5
11	618	70	548	88.7
12	487	73	414	85.0
13	504	69	435	86.3
14	596	130	466	78.2
15	613	109	504	82.2
16	576	65	511	88.7
Media	520	72	448	86.2
E.E.M.	24	6	21	0.8

Tabla XVII.- SECRECION BILIAR Y RELACION HEPATOSOMATICA EN ANIMALES CONTROLES (falsamente operados) ALIMENTADOS CON DIETA A DURANTE 1 MES.

Animal	Flujo bilis µl/min/100g	Concentracion ac. biliares mMol/l	Produccion ac. biliares µMol/min/100g	Rel. hepatosomatica x 1000
1	9.1	35.6	0.32	35
2	8.7	25.0	0.22	27
3	7.0	30.8	0.22	29
4	10.2	28.7	0.29	25
5	11.5	29.8	0.34	30
6	7.5	18.1	0.14	25
7	8.3	26.8	0.22	22
8	6.5	24.7	0.16	23
9	4.9	25.6	0.13	23
10	7.6	25.0	0.19	23
11	5.8	23.3	0.14	23
12	7.9	27.7	0.22	23
13	6.1	26.0	0.16	22
Media	7.8	26.7	0.21	25
E.E.M.	0.5	1.2	0.02	1

Tabla XVIII.- SECRECION BILIAR Y RELACION HEPATOSOMATICA EN ANIMALES
 CONTROLES (falsamente operados) ALIMENTADOS CON DIETA A
 DURANTE 3 MESES.

Animal	Flujo bilis µl/min/100g	Concentracion ac. biliares mMol/l	Produccion ac. biliares µMol/min/100g	Rel. hepatosomatica x 1000
1	7.4	30.6	0.23	23
2	6.3	30.1	0.19	25
3	4.6	33.3	0.15	22
4	7.6	24.9	0.19	24
5	7.8	34.6	0.29	27
6	7.4	32.9	0.24	22
7	6.8	34.6	0.24	25
8	5.4	34.3	0.18	21
9	6.0	33.1	0.20	23
10	6.8	39.4	0.27	22
11	6.5	31.2	0.20	18
12	5.4	31.7	0.11	20
13	5.2	22.3	0.12	21
14	6.9	23.6	0.16	21
Media	6.4	31.3	0.20	22
E.E.M.	0.3	1.3	0.01	1

Tabla XIX.- SECRECION BILIAR Y RELACION HEPATOSOMATICA EN ANIMALES RESE-
CADOS ALIMENTADOS CON DIETA A DURANTE 1 MES

Animal	Flujo bilis $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$	Concentracion ac. biliares mMol/l	Produccion ac. biliares $\mu\text{Mol}/\text{min}/100\text{g}$	Rel. hepatosomatica $\times 1000$
1	6.7	33.6	0.22	30
2	6.0	25.8	0.15	26
3	6.9	33.6	0.23	34
4	5.6	25.9	0.15	29
5	7.3	34.6	0.25	26
6	4.3	37.4	0.16	23
7	6.8	34.5	0.23	30
8	6.9	35.7	0.24	30
9	6.3	35.2	0.22	23
10	6.5	41.1	0.27	24
11	5.6	38.5	0.22	23
12	5.1	36.4	0.19	24
13	5.7	35.3	0.20	24
14	5.0	35.6	0.18	22
Media	6.0	34.5	0.20	26
E.E.M.	0.2	1.1	0.01	1

Tabla XX.- SECRECION BILIAR Y RELACION HEPATOSOMATICA EN ANIMALES RESECA-
DOS ALIMENTADOS CON DIETA A DURANTE 3 MESES.

Animal	Flujo bilis n	Flujo bilis $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$	Concentracion ac. biliares mMol/l	Produccion ac. biliares $\mu\text{Mol}/\text{min}/100\text{g}$	Rel. hepatosomatica $\times 1000$
1		9.0	40.5	0.36	23
2		9.5	35.8	0.34	21
3		6.6	33.0	0.22	24
4		5.5	35.2	0.19	21
5		5.7	30.3	0.17	19
6		5.6	28.0	0.16	20
7		6.2	33.8	0.21	26
8		7.1	31.3	0.23	26
9		10.8	28.7	0.31	30
10		8.2	39.2	0.31	23
11		5.2	35.8	0.18	28
12		8.3	39.0	0.32	23
Media		7.3	34.2	0.24	24
E.E.M.		0.5	1.2	0.02	1

Tabla XXI.- SECRECION BILIAR Y RELACION HEPATOSOMATICA EN ANIMALES RESE-
CADOS ALIMENTADOS CON DIETA B DURANTE 1 MES.

Animal	Flujo bilis µl/min/100g	Concentracion ac. biliares mMol/l	Produccion ac. biliares µMol/min/100g	Rel. hepatosomatica x 1000
1	9.9	32.6	0.32	29
2	8.5	33.9	0.29	27
3	7.3	32.3	0.23	25
4	13.5	26.0	0.35	26
5	8.9	34.0	0.30	26
6	9.9	32.6	0.32	27
7	10.0	33.8	0.34	25
8	8.1	23.2	0.19	20
9	9.2	26.5	0.24	22
10	7.2	23.3	0.17	22
11	6.4	27.3	0.17	22
12	7.9	30.3	0.24	22
Media	8.9	29.6	0.26	24
E.E.M.	0.5	1.2	0.19	1

Tabla XXII.- SECRECION BILIAR Y RELACION HEPATOSOMATICA EN ANIMALES RESE-
CADOS ALIMENTADOS CON DIETA B DURANTE 3 MESES.

Animal	Flujo bilis μ l/min/100g	Concentracion ac. biliares mMol/l	Produccion ac. biliares μ Mol/min/100g	Rel. hepatosomatica x 1000
1	7.1	39.2	0.28	26
2	11.2	29.3	0.33	25
3	6.8	41.2	0.28	22
4	7.8	29.5	0.23	26
5	7.3	39.0	0.28	27
6	6.8	37.0	0.25	24
7	6.4	37.4	0.24	22
8	7.5	29.9	0.22	22
9	10.3	27.9	0.29	25
10	8.5	40.0	0.34	24

Media	8.0	35.0	0.27	24
E.E.M.	0.5	1.7	0.13	1

Tabla XXIII.- SECRECION BILIAR Y RELACION HEPATOSOMATICA EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTADOS CON DIETA B ADICIONADA DE ACIDO URSODEOXICOLICO DURANTE 1 MES

Animal	Flujo bilis $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$	Concentracion ac. biliares mMol/l	Produccion ac. biliares $\mu\text{Mol}/\text{min}/100\text{g}$	Rel. hepatosomatica $\times 1000$
1	7.4	36.1	0.27	27
2	9.2	24.5	0.23	29
3	8.1	39.7	0.32	26
4	12.3	21.4	0.26	29
5	7.1	30.9	0.22	27
6	8.3	26.3	0.22	25
7	8.5	35.0	0.30	33
8	9.2	31.2	0.29	29
9	6.3	20.0	0.13	25
10	6.7	25.3	0.17	36
11	6.3	23.9	0.15	24
Media	8.1	28.6	0.23	28
E.E.M.	0.5	1.9	0.02	1

Tabla XXIV.- SECRECION BILIAR Y RELACION HEPATOSOMATICA EN ANIMALES RESE-
CADOS ALIMENTADOS CON DIETA B ADICIONADA DE ACIDO URSODEOXI-
COLICO DURANTE 3 MESES.

Animal	Flujo bilis µl/min/100g	Concentracion ac. biliares mMol/l	Produccion ac. biliares µMol/min/100g	Rel. hepatosomatica x 1000
1	7.6	34.6	0.26	26
2	9.2	39.3	0.28	26
3	8.5	42.1	0.36	24
4	8.8	31.4	0.28	24
5	5.2	33.1	0.17	22
6	8.3	30.7	0.25	24
7	6.2	33.3	0.21	23
8	5.1	29.4	0.15	22
9	6.7	45.2	0.30	22
10	7.6	33.5	0.26	27
11	7.6	50.0	0.38	25
12	7.1	27.8	0.20	27
13	7.7	34.8	0.27	22
14	9.8	45.2	0.44	19
15	8.4	34.2	0.29	23
16	7.7	33.3	0.26	23
Media	7.6	35.5	0.27	23
E.E.M.	0.3	1.6	0.02	5

Tabla XXV.- VALORES MEDIOS DE LOS % RELATIVOS DE ACIDOS GRASOS ESTUDIADOS EN SUERO DE ANIMALES ALIMENTADOS CON DIETA A.

Ac. graso	Falsas operadas 1 mes	Falsas operadas 3 meses	Resecadas 1 mes	Resecadas 3 meses
C8	---	---	---	---
C10	---	---	---	---
C14	0.96±0.20	0.91±0.15	0.96±0.10	0.51±0.08
C15	1.02±0.04	1.40±0.10	1.17±0.08	1.08±0.14
C16	20.00±0.58	20.23±0.90	19.93±0.48	20.97±0.89
C16:1	5.01±0.18	4.71±0.29	5.80±0.26	4.79±0.56
C17	2.81±0.10	1.22±0.18	1.47±0.15	2.70±0.47
C18	15.52±0.43	18.09±0.59	17.14±0.72	15.68±0.74
C18:1	27.17±0.96	24.94±0.49	25.95±0.62	27.31±1.46
C18:2	4.21±0.32	3.32±0.27	4.71±0.24	5.12±0.35
C18:3W6	1.37±0.12	0.65±0.11	1.22±0.08	1.23±0.19
C18:3W3	0.49±0.07	0.64±0.08	1.25±0.21	0.80±0.21
C20:3W6	1.71±0.13	1.96±0.18	2.70±0.24	1.54±0.15
C20:4W6	11.56±0.98	13.28±1.35	11.81±1.13	12.19±1.18
C20:5W3	1.90±0.33	2.80±0.29	1.46±0.18	0.96±0.22
C24:1	2.06±0.19	2.79±0.40	0.87±0.11	2.05±0.32
C22:5W3	1.41±0.11	1.23±0.17	0.91±0.15	0.85±0.15
C22:6W3	2.78±0.29	1.82±0.32	2.65±0.28	2.22±0.41
	(n = 14)	(n = 14)	(n = 13)	(n = 13)

Tabla XXVI.- VALORES MEDIOS DE LOS % RELATIVOS DE ACIDOS GRASOS ESTUDIADOS EN SUERO DE ANIMALES ALIMENTADOS CON DIETA B

Ac. graso	Resecadas 1 mes	Resecadas 3 meses	Resecadas 1 mes B + Urso	Resecadas 3 meses B + Urso
C8	2.54±1.72	---	2.31±0.75	---
C10	10.74±3.84	---	3.47±1.63	---
C14	0.44±0.04	0.53±0.09	0.58±0.06	0.56±0.07
C15	1.30±0.06	0.86±0.17	1.39±0.14	0.96±0.10
C16	16.67±0.96	21.12±1.61	20.12±1.12	21.52±0.72
C16:1	4.35±0.34	2.84±0.14	4.36±0.24	3.75±0.42
C17	1.44±0.22	1.80±0.22	2.07±0.32	2.32±0.16
C18	13.80±1.11	19.25±1.33	17.65±1.04	16.59±0.65
C18:1	18.41±1.45	16.88±1.72	21.10±1.53	20.06±0.68
C18:2	5.22±0.50	7.34±0.51	6.42±0.62	6.94±0.40
C18:3W6	1.64±0.23	1.09±0.13	1.19±0.20	1.06±0.08
C18:3W3	0.66±0.14	0.80±0.21	1.17±0.23	0.59±0.06
C20:3W6	1.48±0.25	0.79±0.13	1.21±0.17	1.43±0.19
C20:4W6	13.64±1.12	15.43±1.60	14.03±1.09	13.54±0.95
C20:5W3	1.02±0.18	2.24±0.47	0.82±0.09	1.75±0.28
C24:1	2.10±0.38	2.01±0.27	1.15±0.14	2.63±0.30
C22:5W3	1.70±0.35	2.38±0.62	1.25±0.16	1.18±0.16
C22:6W3	2.86±0.34	2.62±0.62	3.07±0.63	2.11±0.29
	(n = 12)	(n = 10)	(n = 11)	(n = 15)

Tabla XXVII.- VALORES MEDIOS DE TRIGLICERIDOS (TG), COLESTEROL (COL), INDICES DE SATURACION (SAT) E INSATURACION (INSAT), RELACION TRIENO-TETRAENO (TRI/TETRA) Y RELACION W3/W6 EN ANIMALES ALIMENTADOS CON DIETA A

Indice	Falsas operadas 1 mes	Falsas operadas 3 meses	Resecadas 1 mes	Resecadas 3 meses
TG (mg/dl)	129.2±8.4	128.5±8.3	62.2±6.4	54.9±7.1
COL (mg/dl)	71.1±2.6	62.6±2.3	57.2±3.5	59.9±4.1
SAT	40.3±0.9	41.8±1.1	40.7±0.6	40.9±1.4
INSAT	132.7±4.1	133.1±5.8	132.6±3.3	127.0±4.1
TRI/TETRA	6.4±0.1	6.3±0.1	6.5±0.1	6.3±0.1
W3/W6	0.5±0.1	0.4±0.1	0.4±0.1	0.4±0.1
	(n = 14)	(n = 14)	(n = 13)	(n = 13)

Tabla XXVIII.- VALORES MEDIOS DE TRIGLICERIDOS (TG), COLESTEROL (COL), INDICES DE SATURACION (SAT) E INSATURACION (INSAT), RELACION TRIENO-TETRAENO (TRI/TETRA) Y RELACION W3/W6 EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTADOS CON DIETA B

Indice	Resecadas 1 mes	Resecadas 3 meses	Resecadas 1 mes B + Urso	Resecadas 3 meses B + Urso
TG (mg/dl)	79.3±7.9	60.9±6.6	78.8±7.7	68.5±8.6
COL (mg/dl)	68.8±4.5	79.7±3.2	67.9±5.1	58.6±4.1
SAT	46.9±2.6	43.6±2.7	44.2±1.6	41.9±1.2
INSAT	131.9±6.1	135.0±5.8	135.1±6.4	134.1±5.1
TRI/TETRA	0.3±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1
W3/W6	0.4±0.1	0.4±0.1	0.4±0.1	0.4±0.1
	(n = 12)	(n = 10)	(n = 11)	(n = 15)

Tabla XXIX.- PARAMETROS HEMATICOS EN ANIMALES CONTROLES (falsamente operados) ALIMENTADOS CON DIETA A.

Indice	Machos 1 mes	Hembras 1 mes	Machos 3 meses	Hembras 3 meses
G.rojos(x10 /mm)	8.5±3.5	7.8±0.3	8.2±0.2	9.1±0.3
Hto (%)	46±1	46±1	50±1	51±1
Hbg (g/dl)	16.0±0.3	16.0±0.4	17.0±0.4	18.0±0.3
VCM (u)	54±1	60±3	62±1	57±1
HCM (uugm)	19±1	21±0.3	21±0.3	20±1
CHCM (%)	35±1	35±2	35±0.4	35±1
G.blancos(x10 /mm)	8.8±0.9	6.7±0.7	8.4±0.5	7.3±0.7
Neutrofilos s.(%)	24±2	24±1	26±2	26±1
Neutrofilos c.(%)	0	0	0	0
Linfocitos (%)	73±2	72±1	68±2	71±1
Monocitos(%)	2±0.4	3±0.4	4±1	3±0.4
Eosinofilos(%)	2±0.2	2±0.3	3±1	0
Basofilos(%)	0	0	0	0

Tabla XXX.- PARAMETROS HEMATICOS EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTADOS CON DIETA A.

Indice	Machos 1 mes	Hembras 1 mes	Machos 3 meses	Hembras 3 meses
G.rojos(x10 /mm)	8.7±0.2	9.2±0.4	8.2±0.3	8.0±0.2
Hto (%)	51±1	50±1	50±2	48±1
Hbg (g/dl)	17.0±0.3	17.2±0.5	18.0±0.4	17.0±0.2
VCM (u)	59±2	55±3	62±2	60±2
HCM (uugm)	20±1	19±1	21±1	21±1
CHCM (%)	33±1	35±1	35±1	3.5±1
G.blancos(x10 /mm)	9.4±0.3	7.2±0.8	7.2±0.6	8.1±1.2
Neutrofilos s.(%)	35±2	27±3	27±2	31±3
Neutrofilos c.(%)	0	0	0	0
Linfocitos (%)	62±2	70±4	70±2	67±3
Monocitos(%)	3±0.4	3±0.4	3±0.8	3±0.4
Eosinofilos(%)	1±0.3	1±0.6	1±0.2	2±0.1
Basofilos(%)	0	0	0	0

Tabla XXXI.- PARAMETROS HEMATICOS EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTADOS CON DIETA B.

Indice	Machos 1 mes	Hembras 1 mes	Machos 3 meses	Hembras 3 meses
G.rojos(x10 /mm)	8.5±0.2	8.7±0.3	8.2±0.2	8.2±0.5
Hto (%)	49±2	53±1	47±1	48±2
Hbg (g/dl)	17.0±0.5	18.0±0.6	16.0±0.6	17.0±0.9
VCM (u)	58±2	61±1	60±1	59±2
HCM (uugm)	20±1	21±1	20±1	20±1
CHCM (%)	35±2	34±1	33±1	35±1
G.blancos(x10 /mm)	4.9±0.4	8.1±0.8	6.4±0.8	6.6±0.5
Neutrofilos s.(%)	36±1	37±2	41±2	32±3
Neutrofilos c.(%)	0	0	0	0
Linfocitos (%)	61±1	61±2	55±2	65±3
Monocitos(%)	2±0.4	1±0.2	3±0.9	3±0.8
Eosinofilos(%)	1±0.2	1±0.1	1±0.3	1±0.9
Basofilos(%)	0	0	0	0

Tabla XXXII.- PARAMETROS HEMATICOS EN ANIMALES RESECADOS ALIMENTADOS CON DIETA B ADICIONADA DE ACIDO URSODEOXICOLO.

Indice	Machos 1 mes	Hembras 1 mes	Machos 3 meses	Hembras 3 meses
G.rojos(x10 /mm)	7.9±0.4	8.6±0.2	8.0±0.2	8.6±0.3
Hto (%)	47±2	50±2	44±1	49±1
Hbg (g/dl)	17.0±0.4	17.0±0.6	16±0.3	16.4±0.6
VCM (u)	60±2	58±1	55±2	58±2
HCM (uugm)	21±1	20±1	20±1	19±1
CHCM (%)	36±1	34±1	36±1	33±1
G.blancos(x10 /mm)	8.8±1.1	8.6±0.8	8.6±1.0	6.3±0.5
Neutrofilos s.(%)	27±2	34±1	34±2	27±1
Neutrofilos c.(%)	0	0	0	0
Linfocitos (%)	69±2	63±1	61±2	69±1
Monocitos(%)	3±0.6	1±0..2	2±0.4	3±0.6
Eosinofilos(%)	1±0.3	1±0.2	2±0.7	3±2
Basofilos(%)	0	0	0	0

5.- DISCUSSION

5.1.- INFLUENCIA DE LA RESECCION, DEL TIPO DE DIETA Y DEL TIEMPO SOBRE CAMBIOS PONDERALES E INGESTA

Cuando se estudian los incrementos de peso en ratas falsamente operadas (controles) y ratas con resección del 50% de intestino delgado distal (I.D.D.), alimentadas ambas con igual dieta A (cuyo aporte lipídico es aceite de oliva), se observa que en los animales con exclusión de parte del intestino delgado, el incremento de peso es mayor que en los controles en un 28%, aunque las diferencias no llegan a ser significativas, a pesar de tener unas ingestas prácticamente iguales (Tablas I y III). Ello podría explicarse teniendo en cuenta que tras la resección los animales disminuyen su peso durante el periodo postoperatorio, y transcurrido el tiempo de adaptación (23 días), los animales se encuentran en fase de recuperación y dado que el peso inicial de las ratas reseçadas es menor que en las controles, este incremento de peso se hace más patente ya que se encuentran más alejados del "plateau" de crecimiento (GRUNT, 1964).

Cuando se modifica la calidad lipídica, al suministrar la dieta B, cuyo aporte de grasa es a base de 1/3 de MCT, 1/3 de aceite de girasol y 1/3 de aceite de oliva, en ratas reseçadas, el incremento de peso es 13.6% superior en los animales alimentados con este tipo de dieta respecto a los que se les suministra la dieta A, lo que coincide con una mayor ingesta en estos animales ($p < 0.05$) (Tablas III y V). Dado que el aporte cuantitativo de grasa en ambos experimen-

tos es idéntico (4%) así como el resto de los componentes y solo varía la composición grasa de la dieta, la mayor ingesta encontrada con la dieta B se podría deber a una mayor preferencia gustativa.

Cuando se tienen en cuenta las dos variables, resección y dieta, es decir, cuando se comparan las ratas controles alimentadas con dieta A, con las ratas ressecadas alimentadas con dieta B, se encuentra que el incremento de peso es significativamente mayor en las ratas ressecadas alimentadas con dieta B ($p < 0.05$), hecho que corre paralelo a la mayor ingesta de alimento ($p < 0.01$) (Tablas I y V). Estos resultados son un reflejo de la actuación de las dos variables antes indicadas, en el sentido de que cuando se comparan los animales controles con los ressecados, ambos alimentados con dieta A, se produce un aumento en el incremento de peso y cuando se comparan las ratas ressecadas alimentadas con dieta A y B hay una mayor ingesta, por lo que la explicación de estos dos hechos ha de ser idéntica a las anteriormente expuestas.

Si la dieta B es adicionada de 80 mg de ácido ursodeoxicólico por 100 g de dieta y se le suministra a ratas con resección del 50% de I.D.D., el incremento de peso y la ingesta disminuye significativamente ($p < 0.01$) con respecto a los animales ressecados alimentados solo con dieta B (Tablas VI y VII). Teniendo en cuenta que la dieta que ingieren las ratas es idéntica, con la única diferencia de la adición de

ácido ursodeoxicólico (AUDC), la explicación más probable es la peor palatabilidad de esta dieta, dado el sabor amargo de este ácido biliar, lo que condicionará una menor ingesta y en consecuencia un menor incremento de peso.

Cuando el periodo de adaptación a la dieta pasa de 23 a 83 días en los animales falsamente operados (controles) alimentados con dieta A, es decir, comparando los animales controles al mes y a los 3 meses, se observa una disminución significativa ($p < 0.001$) en el incremento de peso así como en la ingesta ($p < 0.01$) (Tablas I y II). Estos resultados concuerdan con MORALES (1985) que describe las curvas de crecimiento en ratas, encontrando que a los 5 meses de edad los incrementos de peso son menores que en la fase activa de crecimiento.

Transcurridos 3 meses desde la intervención quirúrgica, tanto si las ratas ingieren la dieta A o B, los incrementos de peso son menores ($p < 0.001$) que al mes de la misma (Tablas IV y VI); este hecho se debe a la explicación anteriormente descrita, incluso es más notorio, llegando los animales a perder peso, debido no solo a la edad, sino a la exclusión del 50% de su intestino. Sin embargo, en las ratas que ingieren la dieta B adicionada de AUDC el comportamiento a los 3 meses de adaptación a la dieta, es análogo al de los controles, aunque las diferencias no son significativas (Tablas II y VIII).

Si se realiza un estudio comparativo entre los experimentos realizados a los 3 meses, se observa que la resección provoca un descenso de un 36% en el incremento de peso, aunque las diferencias no son significativas; ello hay que atribuirlo a que la capacidad de adaptación de las ratas tras la resección, disminuye con la edad (Tablas II y IV). La modificación de la calidad lipídica de la dieta (dieta B) no afecta el incremento de peso, a diferencia de lo que ocurre al mes de la resección, en que tenía lugar una mejora en el incremento de peso de las ratas que ingerían dieta B (Tablas V y VI).

Los resultados obtenidos en las ratas falsamente operadas (controles) y alimentadas con dieta A y en ratas reseçadas alimentadas con dieta B, ponen de manifiesto que no hay cambios ponderales por efecto del aporte graso de la dieta, sino que sigue un comportamiento análogo al de los animales resecados alimentados con dieta A en un periodo de tiempo de 3 meses (Tablas II y VI). A diferencia de lo que ocurre con la modificación lipídica de la dieta, la adición de AUCD a la dieta B supone una mejora en el incremento de peso de los animales resecados (Tabla VIII). Ello puede atribuirse a una adaptación a la palatabilidad de la dieta con este ácido, ya que mientras que a un mes disminuía la ingesta, a los 3 meses la ingesta de alimento en este y el resto de los experimentos realizados a este tiempo y 5 meses de la vida de las ratas, la ingesta es idéntica. Por lo tanto, es presumible que el incremento de peso en este tipo

de experimentos sea más lento, por lo cual nos encontramos que aunque hayan transcurrido 3 meses, los animales siguen ganando peso (Tablas II, IV, VI y VIII).

Lo que sí es evidente es que la resección intestinal a los 3 meses no modifica la evolución ponderal, ni la ingesta en la rata; de hecho, los animales de más edad tienen perfectamente controlada su ingesta.

5.2.- INFLUENCIA DE LA RESECCION, DEL TIPO DE DIETA Y DEL TIEMPO SOBRE LA UTILIZACION DIGESTIVA DE LA GRASA

La única modificación introducida, en cuanto a la composición de la dieta, ha sido la calidad lipídica de la misma, modificación justificada en base a los resultados obtenidos por KREMEN (1964) y KAI-MO-CHEN (1969) quienes encuentran que en la resección ileal, el deterioro en la absorción de grasa es el problema nutricional más serio. De hecho, NYGGAARD (1966) y WAPNICK y col. (1968) encuentran que un estado nutricional óptimo es más difícil de establecer tras una resección distal. Además, IMAMURA y col. (1987) describen que un aumento en el aporte lipídico de la dieta conlleva un deterioro en su absorción. Todo ello nos ha llevado a estudiar la utilización digestiva de la grasa en ratas reseçadas con distinta calidad lipídica de su dieta, manteniendo el aporte cuantitativo (4%).

La resección del 50% de I.D.D. al mes de la

intervención quirúrgica, conduce a un descenso altamente significativo ($p < 0.001$) en la cantidad de grasa absorbida respecto a las controles alimentadas con idéntica dieta A que se refleja fielmente en el coeficiente de digestibilidad aparente (CDA) que es un 31% menor ($p < 0.001$) (Tablas IX y XI. Fig. 1). Estos resultados coinciden con los obtenidos por numerosos autores (KREMEN, 1964, KAI-MO-CHEN, 1969, BARRIO-NUEVO y col. 1980, COVES y col. 1988). Esta notable reducción se debe a la disminución de la superficie absorptiva y a la mayor velocidad de tránsito intestinal, con lo que se reduce el tiempo de contacto entre la grasa y la mucosa (WESER, 1979). Por otro parte, como el fleon es el lugar preferente para la reabsorción de sales biliares, la ausencia de este por el tipo de resección practicada, origina malabsorción de grasa (DIETSCHY, 1968, ERLINGER, 1987).

Cuando se estudia al mes de la resección el efecto de la modificación de la grasa, sustituyendo 2/3 de aceite de oliva por 1/3 de MCT y 1/3 de aceite de girasol (dieta B), se observa un notable aumento en la absorción de grasa ($p < 0.001$), así como en la utilización digestiva de la misma, juzgada por su CDA ($p < 0.001$), aumento que es del 28% (Tablas XI y XIII. Fig. 1), es decir, con solo modificar la calidad de la grasa suministrada, a pesar de que el tiempo transcurrido desde la resección es el mismo (1 mes), los animales mejoran el aprovechamiento digestivo de la grasa, llegando casi a alcanzar el CDA de las ratas falsamente

operadas alimentadas con dieta A (Tablas IX y XIII. Fig. 1). El efecto beneficioso de la dieta B en la utilización digestiva de la grasa puede explicarse en base a lo siguiente:

- Que los MCT, constituyentes de esta dieta, parecen ser absorbidos 4 veces más eficientemente que los LCT (BENNET, 1964).
- Que la lipólisis intraluminal de los MCT ocurre más rápidamente que la de los LCT. Una porción de MCT entra en la célula mucosa y sufre hidrólisis intracelular. Los ácidos grasos de cadena media liberados de esta manera, así como los liberados en la luz intestinal por la actuación de la lipasa lingual, de gran actividad en la rata (HAMOSSH y col. 1978, PLUCINSKI y col. 1979), enzima que hidroliza preferentemente triglicéridos de cadena media en una proporción de 5 a 8 sobre triglicéridos de cadena larga (HAMOSH y col. 1978, LIAO y col. 1984), siendo todos ellos absorbidos en las primeras porciones del intestino y transportados sin reesterificarse al hígado via porta.
- Que la absorción de MCT no requiere la presencia de sales biliares (RUPPIN y MIDLETON, 1980).
- Que los ácidos grasos liberados tienen un conocido efecto sobre la liberación de CCK-PZ, con la consiguiente estimulación de las secreciones biliar y pancreática exocrina, que facilitarán la digestión de los 2/3 restantes de la grasa aportada.
- Que los LCT aportados por los 2/3 restantes de grasa de la dieta (1/3 de aceite de girasol y 1/3 de aceite de oliva)

promueven una mayor adaptación de la superficie intestinal que el resto de los nutrientes (MORIN y col. 1981, GREY y col. 1984).

- Que tanto los triglicéridos de cadena corta como los MCT, pueden ser absorbidos en parte en el colon humano (DAWSON y col. 1964), como han demostrado también en colon de perro PIHL y col. (1966).

Todo ello confirma nuestros resultados.

Cuando se adiciona a la dieta B ácido ursodeoxicólico (AUDC) a dosis de 80 mg/100 g de dieta, ni la grasa absorbida ni su CDA, en las ratas resecadas, tienen diferencias significativas con respecto a los animales alimentados solo con la dieta B durante un mes, ni con los falsamente operados (controles) que ingieren dieta A, pero si es significativamente mayor su absorción y CDA de la grasa que en los animales resecados alimentados con dieta A durante un mes (Tablas XI y XV. Fig. 1). Estos resultados indican que es la dieta B la responsable de la mejora en la eficacia digestiva de la grasa, si bien, cuando la dieta B se adiciona de AUDC, el CDA de la grasa es un 2% mayor que con solo la dieta B, resultado que se puede deber a la menor ingesta de las ratas en este experimento y no a la acción "per se" del AUDC.

Cuando se introduce la variable tiempo, es decir, se comparan los 8 experimentos realizados a un mes y 3 meses de la intervención quirúrgica, no se encuentran dife-

rencias significativas en la eficacia digestiva de la grasa en los animales falsamente operados (controles) (Tablas IX y X. Fig. 1); si bien, a los 3 meses este índice es ligeramente menor, hecho que puede atribuirse a la mayor edad, teniendo en cuenta que los CDA de la grasa están a unos niveles altos (89.3% y 87.7%) (Fig. 1). Sin embargo, las ratas resacasadas alimentadas con dieta A, el paso del tiempo conduce a una mejor utilización digestiva de la grasa ($p < 0.01$), que cuantitativamente representa un 16% (Tablas XI y XII. Fig. 1). Ello puede explicarse por un fenómeno de adaptación de la rata como ya han apuntado BARRIONUEVO y col. (1980) y que explican en base a la hipertrofia e hiperplasia del intestino remanente (STOCK-DAMAGE y col. 1984, FORD y col. 1985, KWAN y col. 1987). Cuando se suministra a las ratas la dieta B o esta adicionada con AUDC, a los 3 meses tienen un CDA de la grasa similares a las del mes (Tablas XIII, XIV, XV y XVI. Fig. 1). Esto puede deberse a que sus CDA al mes de practicar la resección son tan elevados por efecto de la administración de la dieta B, que compensa el fenómeno adaptativo que se observa con el tiempo en los animales resacasados alimentados con dieta A.

Cuando se estudian en su conjunto los experimentos realizados a los 3 meses, en ratas falsamente operadas (controles) y ratas resacasadas alimentadas con dietas A y B y esta última adicionada de AUDC (Fig. 1), el comportamiento es semejante a lo comentado al mes de la resección, si bien las

diferencias no son tan patentes, es decir, la resección disminuye el aprovechamiento digestivo de la grasa, mientras que si a las ratas reseçadas se le suministra la dieta B, es evidente la mejor utilización digestiva de la misma.

Al realizar un estudio global de los experimentos de utilización digestiva de la grasa, llama la atención el efecto beneficioso que tiene la dieta B en los animales resecados en los cuales al mes de la intervención quirúrgica tienen unos CDA de la grasa prácticamente iguales a los de los animales controles y que se mantienen transcurridos 3 meses (Fig. 1).

El estudio de la utilización digestiva de la grasa se complementa, si paralelamente se investiga la secreción biliar, ya que esta es necesaria para la digestión y absorción de la misma.

5.3.- INFLUENCIA DE LA RESECCION , EL TIPO DE DIETA Y EL TIEMPO SOBRE LA SECRECION BILIAR

La resección de I.D.D. produce una interrupción de la circulación enterohepática y consecuentemente una disminución de la absorción de los ácidos biliares, con un aumento de la excreción fecal de los mismos (MARTINEZ y col. 1984, KOIVISTO y col. 1986, TOUGAARD y col. 1986). Es por ello, que se ha centrado este estudio en el flujo y contenido de ácidos biliares.

Desde los clásicos trabajos de ERLINGER y col. (1970), se admite que la bilis canalicular se origina por el flujo pasivo de agua y electrolitos disueltos; este se genera a consecuencia del transporte hepatobiliar de solutos osmoticamente activos como los ácidos biliares, "fracción dependiente de ácidos biliares" (FDAB) o como el de sodio y bicarbonato mayoritariamente "fracción independiente de ácidos biliares" (FIAB) (ERLINGER y col. 1970, BEAR y STRASBERG 1984). Siguiendo el método de ERLINGER la FIAB se define como el flujo de bilis que determina la recta de regresión, obtenida de la correlación entre flujo de bilis y secreción de ácidos biliares, cuando esta línea se extrapola a una secreción cero de ácidos biliares. El valor de la pendiente de la recta representa los microlitros de agua que entran al canalículo por cada micromol de ácido biliar secretado (BEAR y STRASBERG 1984).

El flujo global medio de bilis excretado a lo largo de 30 minutos en ratas falsamente operadas al mes de ingerir la dieta A, tiene un valor de 6.0 $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ de rata y su producción de ácidos biliares es de 0.20 $\mu\text{mol.}/\text{min}/100\text{g}$ de rata; la eficacia osmótica, es decir, la pendiente de la recta es de 11.14 que representa los μl de agua por $\mu\text{mol.}$ de ácido biliar, la FIAB es de 3.62 $\mu\text{l}/\text{min}/100\text{g}$ de rata, siendo su contribución relativa al flujo de un 60% (Tablas XVII. Figs. 2 y 3). Todos estos parámetros coinciden con los descritos en la bibliografía para esta especie (KLAASSEN 1974,

BOYER 1974, MONTE 1988).

La exclusión del 50% de I.D.D. conduce al mes de estar ingiriendo los animales la dieta A, a un aumento en el flujo de bilis del 28% ($p < 0.01$), manteniéndose la producción de ácidos biliares a niveles prácticamente iguales que en las ratas controles (0.21 y 0.20 respectivamente) (Tablas XVII y XIX. Fig. 2). Si a estos resultados se les hace la recta de regresión, se encuentra que la FIAB es de 2.72, con un 35% de independencia, que si se compara con los obtenidos en las ratas falsamente operadas, dichos parámetros biliares son notablemente menores (Fig. 4), en tanto la pendiente de la recta se duplica (1.14 y 23.90), todo ello nos indica que el flujo de bilis, tras la resección intestinal, se hace más dependiente del poder osmótico que generan los ácidos biliares. Estos hechos son coherentes con el conjunto de cambios bioquímicos, metabólicos, fisiológicos y cinéticos que afectan al "pool" circulante de ácidos biliares, tras resecar la porción de intestino funcionalmente más importante en el reciclaje enterohepático del mismo (CAREY 1972).

La reducción o ausencia de deoxicólico y litocólico en la bilis de animales con resección ileal, es debida a una disminución en el tiempo de paso colónico y por ello a una menor exposición de los ácidos biliares a las bacterias dehidroxilasas (FIASSE y col. 1983, SETCHELL y col. 1985), lo que ocasiona una mayor proporción de ácidos bi-

liares primarios en la bilis por un aumento en la síntesis "de novo", cuya actividad osmótica supera a la de los secundarios (RUTGEERTS y col. 1982, TOUGAARD y col. 1986). Todo ello explica el aumento de la pendiente de la recta en ratas resecadas (Fig. 4).

Cuando se modifica la calidad lipídica de la dieta (dieta B) y se le suministra a las ratas resecadas durante un mes, no se encuentran cambios en la FIAB, ni en la pendiente de la recta (Fig. 5) cuando se comparan con los animales resecados alimentados con dieta A. Todo lo anteriormente expuesto indica que la sustitución de 2/3 de aceite de oliva por 1/3 de MCT y 1/3 de aceite de girasol carece de efecto significativo sobre la secreción biliar en las ratas resecadas.

Si se comparan estos mismos parámetros biliares entre ratas falsamente operadas y ratas resecadas alimentadas con dieta B (Fig. 6), se comprueba que estos últimos animales tienen un comportamiento similar a los resecados alimentados con dieta A, como se ha indicado anteriormente (Fig. 5), por lo que se deduce que es la resección la que provoca cambios en el fisiologismo biliar y no la calidad lipídica de la dieta.

Si la dieta B se adiciona de AUDC tiene lugar una serie de cambios cualitativos adicionales a los cuantitativos que induce la resección intestinal, así, se observa que cuando se comparan las ratas alimentadas con dieta B más

AUDC con los animales resecados alimentados con las dietas A o B hay una reducción en la actividad osmótica del "pool" de ácidos biliares, como lo pone de manifiesto la disminución de la pendiente de la recta (Fig. 8) (15.5 frente a 23.9 y 23.5 μl de agua/ μmol . de ácido biliar). Así mismo, ocurre un aumento en la contribución de la FIAB que pasa de 2.72 y 2.70 a 4.52 $\mu\text{l}/\text{min.}/100$ g de rata y que representa un 56% de la independencia (Fig. 8).

La reducción en la actividad osmótica del "pool" de ácidos biliares en ratas resecadas alimentadas con dieta B más AUDC, en relación a las resecadas que han ingerido dieta A o B puede estar relacionado con la inhibición por retroalimentación negativa que experimenta la síntesis hepática "de novo" de ácidos biliares, cuando a la dieta se le adiciona un ácido biliar (GARCIA MARIN y col. 1985) y/o a una modificación de la actividad micelar de los ácidos biliares segregados, en el sentido de reducir el estado monomérico por aumento de la concentración o de las propiedades fisicoquímicas (HEUMANN y col. 1988). En relación al primer punto, la menor actividad osmótica del "pool" de ácidos biliares, por la reducción en la proporción de los ácidos biliares primarios en la secreción, es consecuencia de la adición de AUDC a la dieta. Todo lo anteriormente expuesto es apoyado por las observaciones de RUTGEERTS y col. (1982) y STIEHL y col. (1988) acerca de la entidad que tiene la absorción colónica de la AUDC.

En relación a la FIAB, el efecto estimulante de AUDC ha sido demostrado por GARCIA MARIN y col. (1985) en administración endovenosa y por UCHIDA y col. (1983) en la adición a la dieta de dicho ácido. El mecanismo se debe principalmente a un efecto hidrocolerético, por estimulación de la secreción canalicular de bicarbonato (DUMONT, 1980, MOSELEY y col. 1985).

Al comparar los resultados obtenidos en ratas falsamente ceceras (controles) y en animales reseca- dos alimentados con dieta B más AUDC durante un mes, se ve que el flujo de bilis es mayor ($p < 0.01$), y que la producción de ácidos biliares es ligeramente superior (Tab. s XVII y XXIII. Fig. 2); pero si se compara la pendiente de la recta de regresión obtenida con estos dos parámetros, se observa como a pesar de tener la rata practicada una resección del 50% de I.D.D., el poder osmótico de los ácidos biliares disminuye aproximándose al de las ratas controles (11.14 y 15.56 μ l de agua/ μ mol. de ácido biliar) mientras que en las ratas reseca- das alimentadas con dieta A o B es el doble (Fig. 8), por lo que podemos afirmar que la adición a la dieta de AUDC modifi- ca la eficacia colerética de los ácidos biliares acercándola a la de los animales controles (Fig. 7). La FIAB se eleva, pasando de 3.62 μ l/min/100 g de rata en los animales con- troles a 4.52 en los animales reseca- dos alimentados con dieta B más AUDC (Fig. 7). Ello es explicable por las razones apuntadas anteriormente acerca de la estimulación que tiene

este ácido biliar sobre la secreción hidromineral. En este mismo sentido, la contribución relativa al flujo de la FIAB también se acerca a los valores de las ratas controles (56% y 60% respectivamente) (Fig. 7).

Aparece claro que el efecto neto de la adición a la dieta de AUDC sobre el fisiologismo biliar en ratas resecadas ha sido el de acercar flujo, FIAB y poder osmótico de los ácidos biliares a los valores encontrados en animales controles. Todo ello nos induce a pensar que la síntesis "de novo" en estos animales está menos estimulada, a pesar de tener las ratas practicada una resección intestinal.

Cuando han transcurrido 3 meses desde la intervención quirúrgica, tanto en las ratas controles alimentadas con dieta A como en las resecadas alimentadas con dietas A, B o esta adicionada de AUDC, el factor tiempo no afecta significativamente el flujo de bilis ni la producción de ácidos biliares (Fig. 2). Por lo tanto, si se comparan las rectas de regresión obtenidas con estos dos parámetros, (Fig. 9) en los dos experimentos, no se modifica el poder osmótico de los ácidos biliares ni la fracción independiente de estos, ni su contribución relativa al flujo; es decir, todo lo anteriormente discutido entre los 4 experimentos realizados al mes, es aplicable a los 3 meses de la intervención quirúrgica y de estar alimentando a los animales con las distintas dietas (Figs. 9, 10, 11, 12 y 13).

Lo anteriormente expuesto nos indica que los

cambios habidos en la fisiología biliar a un mes de la resección intestinal en ratas alimentadas con dieta A, repercuten positivamente sobre la utilización digestiva de la grasa, dado que aunque el CDA de este nutriente desciende en un 31%, los niveles de este índice están dentro de valores aceptables. Transcurridos 3 meses desde la intervención quirúrgica los parámetros biliares medidos no indican una variación de los mismos. Por tanto, la mejor utilización digestiva de la grasa encontrada a los tres meses en ratas resecadas alimentadas con dieta A, que representa un aumento del 16%, no es debida a cambios en la fisiología biliar, ya que esta se mantiene con similares características desde el mes, por lo que la explicación más coherente es la hipertrofia e hiperplasia del intestino remanente (FORD 1985, KWAN y col. 1987) como ya se ha indicado anteriormente al comentar la mejora en dicha utilización. Esta hipertrofia e hiperplasia del intestino remanente, no repercute de igual forma en el mantenimiento de la circulación enterohepática, ya que si esto ocurriera, la eficacia osmótica (pendiente de la recta) tendría que disminuir. Este hecho se corrobora en el caso de administrar ácido ursodeoxicólico en la dieta, en que como se veía anteriormente, la eficacia osmótica disminuía; si bien es cierto, que el AUDC se absorbe pasivamente en colon (RUTGEERTS y col. 1982, STIEHL y col. 1988) y dicha absorción pasiva se cifra en un 50% tras una ileotomía (HOFMAN 1973). Sin embargo, FREEMAN y col. (1988) encuentran un sistema adaptativo en los mecanismos de transporte activo en el

intestino remanente, aunque para la glucosa.

Todas nuestras explicaciones podrían estar ratificadas con una determinación cualitativa de ácidos biliares en la bilis, que de hecho ha sido iniciada siguiendo la técnica de cromatografía líquido - líquido (HPLC) puesta a punto en nuestro Departamento (FERNANDEZ SAAVEDRA, 1989). Sin embargo, los cromatogramas obtenidos muestran que un 40% de los ácidos biliares no eran identificados y que de acuerdo con HAYASHI y col. (1985) corresponden a los ácidos α , β y γ muricólico, de los cuales no se dispone en el mercado de patrones para su correcta identificación.

5.4.- INFLUENCIA DE LA RESECCION, DEL TIPO DE DIETA Y DEL TIEMPO SOBRE LOS NIVELES SERICOS DE TRIGLICERIDOS, COLESTEROL, PERFIL LIPIDICO Y PARAMETROS HEMATICOS.

El estudio digestivo de la grasa se complementa con la investigación de varios parámetros metabólicos que pueden aclarar algunos aspectos de la utilización nutritiva de este nutriente.

La resección del 50% de I.D.D. frente a ratas falsamente operadas (controles), alimentadas durante un mes con la dieta A, conduce a un descenso altamente significativo ($p < 0.001$) en la concentración sérica de triglicéridos (TG) y una disminución de los niveles de colesterol ($p < 0.01$) (Tabla XXVII. Fig. 14), resultado este último que coincide

con los obtenidos por MURILLO y col. (1978) en esta misma especie.

La explicación del descenso en los triglicéridos en los animales en que se ha practicado una resección, se puede deber en parte a la menor utilización digestiva de la grasa en estos animales. Además, al ser el intestino el lugar de síntesis de los quilomicrones y parte de las VLDL, al tener extirpado el 50% del mismo, disminuirá su formación y por tanto su paso al torrente circulatorio (GREEN y col. 1981).

La caída en los niveles de colesterol sérico se pueden justificar porque al tener los animales resecados interrumpida, en gran medida, la circulación enterohepática de ácidos biliares, parte del colesterol sintetizado "de novo" se desviará a la biosíntesis de estos ácidos (TURLEY y DIETSCHY, 1981, TURLEY y DIETSCHY, 1982). Así, MOSBACH y col. (1971) encuentran un aumento de la 7 α -hidroxilasa, enzima clave en la biosíntesis de ácidos biliares. De hecho, en nuestros experimentos, encontramos un aumento del flujo de bilis y un aumento en la eficacia colerética en la ratas reseçadas.

Los niveles más bajos de TG y colesterol en los animales con excisión del 50% de I.D.D. pueden también ser explicados por tener un precursor común, el acetyl-CoA, que sería derivado hacia la síntesis de ácidos biliares, como

han indicado KAMINSKY y col. (1980) que apuntan la posibilidad de utilizar este tipo de intervención quirúrgica para paliar las hiperlipemias congénitas.

Sin embargo, el estudio de los porcentajes relativos de ácidos grasos en suero tanto cuali como cuantitativamente no se modifican por efecto de la resección intestinal (Tabla XXV). Estos resultados contrastan con los obtenidos por FARKKILA y col. (1987) que al investigar el perfil lipídico del suero de pacientes con resección intestinal encuentran signos químicos de deficiencia en ácidos grasos esenciales, a pesar de su buen estado nutricional, por lo que sugieren que estos individuos deberían suplementar su dieta con ácidos grasos poliinsaturados en cantidad similar a la excretada en heces. Asimismo, WAPNICK y col. (1974) y MILLER y col. (1987) encuentran que tras resección masiva de intestino, los niveles de ácido linoléico y araquidónico se encuentran disminuidos. JOHANSSON y col. (1987) estudiando en pacientes con resección ileal los ácidos grasos del plasma, observan una disminución en los ácidos grasos insaturados circulantes y un incremento en la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo, debido a un aumento en la demanda de precursores para la síntesis local de prostaglandinas en el intestino remanente.

En nuestras condiciones experimentales con una resección del 50% de I.D.D., con un aporte graso en la dieta a base de aceite de oliva, y con un CDA de la grasa de

61.9%, no se encuentra la deficiencia descrita en la bibliografía, lo que puede atribuirse por un lado a que el aceite de oliva contiene cantidades adecuadas de ácidos grasos poliinsaturados, que con esta eficacia digestiva, es de suponer que la absorción de los ácidos grasos esenciales sea buena; de hecho, la relación trieno/tetraeno es la óptima (0.4), tanto en animales control como en resecaados y el índice de ácidos grasos insaturados es igual en ambos experimentos (Tabla XXVII, Fig. 15).

Al no encontrar efecto de la resección intestinal sobre el metabolismo de los ácidos grasos, ya que no se encuentran diferencias en los porcentajes relativos de estos ácidos en suero, es indicativo de la no deficiencia de ácidos grasos esenciales y sus derivados metabólicos, pues si esto ocurriera se reflejaría en una alteración de la formación de membranas, especialmente la de eritrocitos. En nuestros resultados de los parámetros hemáticos medidos, no se observa ninguna alteración en el número de eritrocitos, hematocrito, volumen corpuscular medio, ni en la observación morfológica de los mismos (Tabla XXX). Un factor adicional a tener en cuenta es la deficiencia en vitamina B12 que se produce tras la resección de íleon distal en humanos, descrita por VEGA - FRANCO y col. (1981) y MERRICK y col. (1985); sin embargo, en la rata, en nuestras condiciones experimentales no se modifican ni la morfología ni el número de eritrocitos, lo que nos induce a pensar que los animales tengan un reservorio hepático de vitamina B12 suficiente para que no se alteren estos

parámetros hemáticos en un periodo de tiempo como el empleado por nosotros de un mes, como ya ha sido descrito previamente (FOOD & NUTRITION BOARD, 1980).

Todo lo anteriormente expuesto nos indica que la resección del 50% de I.D.D. en ratas alimentadas con dieta A, no produce deficiencia de ácidos grasos esenciales, ni alteración en la formación de membranas como lo avalan nuestros resultados metabólicos y hemáticos.

Si a las ratas reseçadas se le suministra la dieta B, cuyo aporte graso es también de un 4%, pero se han sustituido $\frac{2}{3}$ de aceite de oliva por $\frac{1}{3}$ de MCT y $\frac{1}{3}$ de aceite de girasol, y se comparan con los animales resecados alimentados con dieta A, ambos durante un mes, se encuentra que los niveles de TG y colesterol están aumentados en un 27 y un 20% respectivamente (Tablas XXVII y XXVIII. Fig. 14), si bien, las diferencias no llegan a ser significativas. Estos aumentos pueden ser explicados en base a la mayor absorción de grasa encontrada con este tipo de dieta, aunque son menores que los obtenidos en los animales controles lo que pone de manifiesto, que el efecto de la resección sigue siendo patente en estos animales y nos confirma la utilización de estos para la síntesis "de novo" de ácidos biliares.

Cuando se estudian los porcentajes relativos de ácidos grasos en suero de ratas reseçadas alimentadas con dieta B, y se compara con los obtenidos en el suero de ratas

resecadas alimentadas con dieta A, se refleja fielmente el perfil lipídico de la dieta; así nos encontramos como aparecen en suero los ácidos grasos cáprico (C8) y caprónico (C10) que están presentes en este tipo de dieta, una disminución en los niveles de ácido palmítico (C16), esteárico (C18) y oléico (C18:1), un aumento en el linoléico (C18:2 ω 6) y el consiguiente aumento en el ácido araquidónico (C20:4 ω 6), con un índice trieno/tetraeno de 0.3 (Tablas XXV, XXVI, XXVII y XXVIII, Fig. 15). Este reflejo de la grasa dietaria sobre el perfil lipídico del suero ha sido descrito por DOUGHERTY y col. (1987), quienes llevando a cabo estudios epidemiológicos observan una coincidencia en la distribución de los ácidos grasos poliinsaturados entre los lípidos plasmáticos y los ácidos grasos de la dieta. Por ello, la composición de ácidos grasos del plasma será un buen indicador del estado nutricional a largo plazo de la grasa de la dieta, debido al rápido recambio y flujo direccional de varias lipoproteínas.

La dieta B al igual que la dieta A tampoco produce deficiencia de ácidos grasos esenciales y sus derivados metabólicos en ratas ressecadas, como lo demuestra el hecho de que no se modifique el número de eritrocitos, hematocrito, volumen corpuscular medio ni la observación morfológica de los eritrocitos (Tablas XXX y XXXI).

La administración de la dieta B a las ratas ressecadas no solo mejora la utilización digestiva de la grasa sin modificar la fisiología biliar, sino que a nivel metabó-

lico se mantiene el efecto beneficioso de esta dieta, ya que la suplementación de ácidos grasos poliinsaturados (aceite de girasol) como indican FARKKILA y col. (1987) está indicado en pacientes con resección intestinal. Además, su contenido en MCT (1/3 del aporte graso) hará que sean utilizados estos como combustible, como indican (YEH y ZEEP, 1976, BACH y col. 1977), preservando los ácidos grasos insaturados para la síntesis "de novo" de ácidos biliares, formación de estructuras (hipertrofia e hiperplasia del intestino remanente) y formación de compuestos relacionados (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos).

Con respecto a los índices es de destacar que la relación trieno/tetraeno con este tipo de dieta B (0.3) (Tabla XXVIII, Fig. 15) apoya las hipótesis anteriormente emitidas.

Uno de los puntos de control quizás más importantes en la biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados y que condicionan los niveles de lípidos tisulares es la interacción de tipo competitivo entre los miembros de cada serie. Así, es perfectamente conocida la inhibición competitiva que existe entre los ácidos grasos insaturados C18 de las tres series para la $\Delta 6$ desaturasa. La afinidad de la enzima es mayor en el orden $W3 > W6 > W9$ (BUDOWSKI y col. 1985, ROSENTHAL, 1987). Consecuencia de ello y en condiciones normales los ácidos grasos poliinsaturados de la serie $W9$ están prácticamente ausentes de los lípidos tisulares, estan-

do representados casi en su totalidad por los de la serie W3 y W6 (BUDOWSKI y col. 1981, MORSON y col. 1986). De hecho, el índice W3/W6 (Tablas XXVII y XXVIII, Fig. 15), en las ratas reseca- das alimentadas con la dieta A o B o en ratas falsamen- te operadas al mes de la intervención quirúrgica, son prácticamente iguales; estos resultados nos confirman que en nuestras condiciones experimentales, ni la resección, ni el cambio de la calidad lipídica de la dieta modifica el metabo- lismo de los ácidos grasos poliinsaturados.

Cuando la dieta B es adicionada de 80 mg de AUDC por 100 g de dieta y se le suministra a ratas reseca- das al mes de la intervención y se comparan con las ratas reseca- das alimentadas solo con dieta B, los valores séricos de TG y colesterol son prácticamente iguales, ya que la utilización digestiva de la grasa es del mismo orden (Tablas XIII, XV y XXVIII, Fig. 14).

Los porcentajes relativos de ácidos grasos en suero, al igual que ocurre con la dieta B al compararlos con la dieta A, es un fiel reflejo de la modificación de la calidad lipídica de la dieta (Tabla XXVI) aunque hay un descenso del ácido caprónico. No obstante el índice de ácidos grasos saturados es prácticamente igual (46.2 para la dieta B y 44.1 para la dieta B más AUDC)(Fig.15) debido a que hay un aumento en los porcentajes relativos de palmítico y esteárico (Tabla XXVI). También en este caso, el estudio hemático nos confirma la no existencia de deficiencia de ácidos grasos

esenciales, ya que el número de eritrocitos, hematocrito, volumen corpuscular medio y la morfología de los eritrocitos son comparables a los de las ratas resecadas con dietas A y B y a las ratas controles, que a su vez se encuentran dentro de los valores normales (Tablas XXI, XXX, XXXI y XXXII).

Desde una perspectiva general, si se compara el perfil lipídico, reflejado por un estudio de índices, de los 4 experimentos realizados a un mes se observa que no existen diferencias de importancia fisiológica en el índice de saturados, índice de insaturados, relación trieno/tetraeno ni relación W3/W6, por lo que no existen deficiencias de ácidos grasos esenciales con ninguna de las dos dietas ensayadas en ratas controles y resecadas, ni en estas últimas alimentadas con dieta B adicionada de AUDC; además todo estos índices se encuentran dentro de la normalidad para esta especie (Tablas XXVII y XXVIII, Fig. 15).

Cuando se realiza un estudio comparativo entre los experimentos realizados al mes y 3 meses de la intervención quirúrgica y de estar ingiriendo las ratas ininterrumpidamente las distintas dietas, se encuentra que no existen diferencias significativas en los niveles séricos de TG y colesterol (Tablas XXVII y XXVIII, Fig. 14) lo que puede deberse a que los cambios habidos al mes de la resección a nivel metabólico, se siguen manteniendo a los 3 meses, ya que las diferencias encontradas entre los 4 grupos de experimentos siguen apareciendo, por lo que el factor tiempo no afecta

a estos dos parámetros lo cual es lógico ya que los cambios ocurridos al primer mes son de tal entidad que ya no se observan cambios adicionales a los 3 meses, como LOPEZ ALIAGA y col. (1989) han demostrado con otros parámetros metabólicos.

A los 3 meses de la intervención quirúrgica siguen manteniéndose los cambios morfológicos (CARRERAS y col. 1987). Sin embargo, las modificaciones metabólicas deben ser más rápidas puesto que el organismo tiende a mantener su homeostasis, ya que esta es primordial para la vida. Cuando se estudian los porcentajes relativos de ácidos grasos en suero de rata al mes y 3 meses de la operación, se observa que en los animales que han ingerido la dieta A durante 3 meses, no existen cambios de los mismos por efecto de la resección, ni por el paso del tiempo. Si las ratas ingieren la dieta B durante 3 meses no aparecen en el suero de las mismas C8 ni C10 (Tabla XXVI). Ello puede atribuirse a una inducción de las enzimas encargadas de su metabolismo. No obstante este hecho no debe llamar la atención puesto que a nivel metabólico el índice de ácidos grasos saturados se mantiene a los 3 meses respecto al mes (43.5 y 46.2 respectivamente) (Tablas XXVII y XXVIII, Fig. 15). Lo que sí es evidente es que el perfil lipídico sigue siendo un fiel reflejo de la dieta ingerida, con la salvedad antes descrita. Lo anteriormente indicado vuelve a manifestarse cuando las ratas ingieren durante 3 meses esta misma dieta B adicionada de AUDC.

Dado que no se han encontrado diferencias de importancia entre los mismos experimentos realizados al mes y 3 meses en los parámetros estudiados del metabolismo lipídico, lo que pone de manifiesto que no existen deficiencias de ácidos grasos esenciales, y que se confirma por los valores hemáticos, que aunque sujetos a variaciones biológicas se encuentran dentro del rango de la normalidad; es evidente por tanto que no es necesario comentar las variaciones existentes entre los experimentos realizados a los 3 meses, ya que son similares a los comentados para el mes.

Todos los resultados descritos no tendrían una validez real, si no se estuviese seguro que las ratas se encuentran en condiciones fisiológicas al realizar los experimentos, pero esto último se ha comprobado al hacer un estudio cuanti y cualitativo de los leucocitos (Tablas XXIX, XXX, XXXI y XXXII), que tienen unos valores normales dentro de su variabilidad biológica, por lo que se puede descartar una patología infecciosa en todos los animales ensayados.

6.-CONCLUSIONES

Se estudia la influencia de dos tipos de dieta sobre la utilización digestiva y metabólica de la grasa así como los porcentajes relativos en suero de ácidos grasos, secreción biliar y parámetros hemáticos en ratas adultas controles (falsamente operadas) y con resección del 50% de intestino delgado distal cuando han transcurrido 1 y 3 meses desde la resección.

Las dietas empleadas han sido las siguientes:

- Dieta A: Como aporte graso aceite de oliva
- Dieta B: Con componente lipídico 1/3 de MCT, 1/3 aceite de girasol y 1/3 aceite de oliva.

Un tercer grupo de experimentos se realizó adicionando ácido ursodeoxicólico a dosis de 80 mg/100 g a la dieta B.

El estudio global ha comprendido un total de 8 experimentos en todos los cuales se ha determinado peso de los animales, incremento de peso, ingesta, eliminación fecal, absorción absoluta y coeficiente de digestibilidad aparente de la grasa. Así mismo, se ha determinado, en bilis, flujo biliar y concentración de ácidos biliares, en suero, acidograma, colesterol y triglicéridos y en sangre, recuento de glóbulos rojos y blancos, hemoglobina, hematocrito y fórmula leucocitaria.

Los resultados obtenidos en la presente Memoria nos permiten llegar a las siguientes conclusiones:

CONCLUSION PRIMERA.- La resección del 50% de intestino delgado distal provoca un descenso en el aprovechamiento digestivo de la grasa, un aumento en el flujo de bilis y en el poder osmótico de ácidos biliares. Así mismo, tiene lugar una disminución en la contribución relativa al flujo de la fracción independiente de ácidos biliares.

CONCLUSION SEGUNDA.- La modificación de la calidad lipídica de la dieta, sustituyendo 2/3 de aceite de oliva por 1/3 de MCT y 1/3 de aceite de girasol, eleva la utilización digestiva de la grasa en ratas reseçadas hasta prácticamente los valores de los animales controles. Sin embargo, no se modifican los cambios producidos por la resección intestinal en las características de la bilis.

CONCLUSION TERCERA.- La adición de ácido ursodeoxicólico a la dieta que contiene como aporte lipídico 1/3 de MCT, 1/3 de aceite de girasol y 1/3 de aceite de oliva, sigue manteniendo una alta eficacia digestiva de la grasa en ratas reseçadas y modifica la secreción biliar aproximándola a la de las ratas controles.

CONCLUSION CUARTA.- El efecto adaptativo sobre el aprovechamiento digestivo de la grasa a los tres meses de la resección intestinal, solo se produce cuando con la dieta ensayada dicho aprovechamiento era bajo. Por efecto del tiempo no se modifican los parámetros biliares estudiados.

CONCLUSION QUINTA.- En el perfil lipídico del suero en las ratas ensayadas, el tipo de dieta, la resección y el tiempo no producen un déficit en ácidos grasos esenciales, ni modificaciones en los valores hemáticos, solo refleja el aporte graso de la dieta.

7.- BIBLIOGRAFIA

- ACCATINO, L. and SIMON, F.R. (1976). Identification and characterization of a bile acid receptor in isolated liver surface membranes. *J. Clin. Invest.* 56, 496-508.
- ADLER, R.D., WANNAGAT, F.J. and OCKNER, R.K. (1977). Bile secretion in selective biliary obstruction: Adaptation of taurocholate transport maximum to increased secretory load in the rat. *Gastroenterol.* 73, 129-136.
- AILHAUD, G., SARDA, L. and DESNUELLE, P. (1962). Formation d'hydroxonates d'acides grand a longues chaines par une fraction subcellulaire de muqueuse intestinale. *Biochim. Biophys. Acta*, 59, 261-272.
- AILHAUD, G., SAMUEL, D., LAZDUNSKI, M. and DESNUELLE, P. (1964). Quelques observations sur le mode d'action de la monoglyceride transacylase et de la diglyceride transacylase de la muqueuse intestinale. *Biochim. Biophys. Acta*, 84, 643-644.
- ALDINI, R., RODA, A., FESTI, D., SAMA, C., MAZZELLA, G., BAZZOLI, F., MORSELLI, A. M., RODA, E. and BARBARA, L. (1982). Bile acid malabsorption and bile acid diarrhea in intestinal resection. *Dig. Dis. Sci.* 27, 495-502.
- ALEMI, B., HAMOSH, M., SCALON, J.W., SALZMAN-MAN, C. and HAMOSH, P. (1981). Fat digestion in very low birth-weight infance: Effect of addition of human milk to low-weight formula. *Pediatric.* 48, 484-490.

AL- JURF, A.S., YOUNOSZAI, M.K. and CHAPMAN-FURR, F. (1985). Effect of nutritional method on adaptation of the intestinal remnant after massive bowel resection. *J. Pediatric. Gastroenterol. Nutr.* 4, 245-252

AL- MUKHTAR, M.Y.T., SAGOR, G.R., GHATEI, M.A., BLOOM, S.R. and WRIGHT, N.A. (1983). The role of pancreaticobiliary secretions in intestinal adaptation after resection, and its relationship to plasma enteroglucagon. *Brit. J. Surg.* 70, 398-400.

ANWER, M.S. and HEGNER, D. (1982). Importance of solvent drag and diffusion in bile acid-dependent bile formation: Ion substitution studies in isolated perfused rat liver. *Hepatology*, 2, 580-586.

ARMSTRONG, M.J. and CAREY, M.C. (1982). The hydrophobic-hydrophilic balance of bile salts. Inverse correlation between reverse-phase high performance chromatographic mobilities and micellar cholesterol solubilizing capacities. *J. Lipid. Reses.* 23, 70-80.

BACH, A.C. and BABAN, U.K. (1982). Medium-chain triglycerides: An update. *Am. J. Clin. Nutr.* 36, 950-962.

BACH, A.C., SCHIRARDIN, H., BAUER, M. and WERYHA, A. (1977). Ketogenic response to medium-chain triglyceride load in the rat. *J. Nutr.* 107, 1863-1870.

BAKER, A.L., WOOD, R.A.B., MOOSE, A.R. and BOYER, J.L. (1979). Sodium taurocholate modifies the "bile acid independent" fraction of canalicular bile flow in the rhesus monkey. *J. Clin. Invest.* 64, 312-320.

BALABAUD, C., KRON, K.A. and GUNUCIO, J.J. (1977). The assessment of the bile salt non-dependent fraction of canalicular bile water in the rat. *J. Lab. Clin. Med.* 89, 393-399.

BARNWELL, S.G., LOWE, P.J. and COLEMAN, R. (1984). The effects of colchicine on secretion into bile of bile salts, phospholipids, cholesterol and plasma membrane enzymes: Bile salts are secreted unaccompanied by phospholipids and cholesterol. *Biochem. J.* 220, 723-731.

BARRIONUEVO, M. Y CAMPOS, M.S. (1980). Resecciones intestinales en la rata. Influencia sobre la absorción lipídica. *Rev. Clin. Esp.* 157, 187-190.

BARTH, A. and KERSTEN, L. (1984). Ionic composition of bile in young and adult rats. *Z. Versuchstierk.* 26, 11-17.

BEAR, C.E. and STRASBERG, S.M. (1984). Technics for studying biliary secretion: Electrolytes in bile. *Hepatology*, 4, 255-305.

BENNET, S. (1964). Intestinal absorptive capacity and site of absorption of fat under steady state conditions in the unanaesthetized rat. *Q. J. Exp. Physiol.* 49, 210-218.

BERENSON, M.M., DUMONT, M., LARSEN, R., COVET, R. and ERLINGER, S. (1985). Biliary excretion of polyethylene glycol-900 occurs by vesicular transport. *Hepatology*, 5, 960.

BERTHELOT, P., ERLINGER, S., DHUMEAUX, D. and PREAUX, A.M. (1970). Mechanism of phenobarbital-induced hyperchloresis in the rat. *Am. J. Physiol.* 219, 809-813.

BINET, S., DELAGE, Y. and ERLINGER, S. (1979). Influence of taurocholate, taurochenodeoxycholate and taurodehydrocholate on sulfobromophthalein transport into bile. *Am. J. Physiol.* 236, E10-E14.

BJERVE, K.S. MOSTAD, I.L. and THORENSEN, L. (1987). Alpha-linolenic acid deficiency in patients on long-term gastric-tube feeding: Estimation of linoleic acid and long-chain unsaturated n-3 fatty acids requirements in man. *Am. J. Clin. Nutr.* 45, 66-77.

BORGSTROM, B. (1964). Influence of bile salt, pH and time on the action of pancreatic lipase: Physiological implications. *J. Lipid. Res.* 5, 522-531.

BORGSTROM, B.. Phospholipid absorption. In *Lipid Absorption: Biochemical and Clinical Aspects*. Edited by K. Romnell, H. Goebell and R. Bohner. pp 65-70. University Park Press. BALTIMORE. 1976.

BORGSTROM, B. (1980). Importance of phospholipids, pancreatic phospholipase A2 and fatty acid for the digestion of dietary fat. *Gastroenterol.* 70, 954-962.

BORGSTROM, B. and ERLANSON, C. (1973). Pancreatic lipase and colipase interactions and effects of bile salts and other detergents. *Eur. J. Biochem.* 37, 60-68.

BORGSTROM, B., LUNDH, G. and HOFMANN, A.F. (1963). The site of absorption of conjugated bile salts in man. *Gastroenterol.* 45, 229-238.

BORGSTROM, B., WIELOCH, T. and ERLANSON-ALBERTSSON, C. (1979). Evidence for a pancreatic procolipase and its activation by trypsin. *FEBS Lett.* 108, 407-410.

BOYER, J.L. and KLATSKIN, G. (1970). Canalicular bile flow and bile secretory pressure: Evidence for a non-bile salt dependent fraction in the isolated perfused rat liver. *Gastroenterol.* 59, 853-859.

BRECKENRIDGE, W.D. and KUKSIS, A. (1975). Triglycerol biosynthesis in everted sacs of rat intestinal mucosa. *Can. J. Biochem.* 53, 1184-1195.

BRINDLEY, D.N. and HUBSCHER, G. (1966). The effect of chain length on the activation and subsequent incorporation of fatty acids into glycerides by the small intestinal mucosa. *Biochim. Biophys. Acta*, 125, 92-105.

BROT-LAROCHE, E., SERRANO, M.A., DELHOMME, B. and ALVARADO, F. (1986). Temperature sensitivity and substrate specificity of two distinct Na-activated D-glucose transport systems in guinea pig jejunal brush-border membrane vesicles. *J. Biol. Chem.* 261, 6168-6176.

BROWN, J.L. and JOHNSTON, J.M. (1964). The mechanism of intestinal utilization of monoglycerides. *Biochim. Biophys. Acta*, 84, 264-274.

BRUUSGAARD, A., SORENSEN, T.I.A., JUSTESEN, T. and KRAG, E. (1976). Bile acid metabolism after jejunoileal bypass operation for obesity. *Scand. J. Gastroenterol.* 11, 833-838.

BUDOWSKI, P. (1981). Review: Nutritional effects of W3 polyunsaturated fatty acids. *Isr. J. Med. Sci.* 17, 223-231.

BUDOWSKI, P. and CRAWORD, M.A. (1985). Alfa linolenic acid as a regulator of the metabolism of arachidonic acid: dietary implications of the ratio n6:n3 fatty acids. *Proc. Nutr. Soc.* 44, 221-229.

BURR, G.O. and BURR, M.M. (1930). On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. *J. Biol. Chem.* 86, 587-619.

CAMERON-CLARKE, A. and MANCHESTER, K.L. (1985). Effect of dietary carbohydrate and lipid on very low density lipoprotein secretion by rat hepatocytes. *Nut. Rep. Int.* 32, 1451-1460.

CAMPBELL, R.M. and FELL, B.F. (1964). Gastrointestinal hypertrophy in the lactating rat and its relation to food intake. *J. Physiol. (London)*, 171, 90-97.

CARESKEY, J., WEBER, T.R. and GROSFOLD, J.L. (1981). Ileocecal valve replacement its effects on transit time survival, and weight change after massive intestinal resection. *Arch. Surg.* 16, 618.

CAREY, M.C. and SMALL, D.M. (1972). Micelle formation by bile salts. Physical-chemical and termodinamic considerations. *Archs. Intern. Med.* 130, 506-527.

CARRERAS, O., VAZQUEZ, A.L., BOLUFER, J. and MURILLO, M.L. (1987). The influence of jejunoileal bypass on villous and mucosal surface area in rats. *J. Clin. Nutr. Gastroenterol.* 4, 182-186.

CASPARY, W.F. (1973). Effect of insulin and experimental diabetes mellitus on the digestive absorptive function of the small intestine. *Digestion*, 9, 248-263.

COLEMAN, R. (1987). Biochemistry of bile secretion. *Biochim. J.* 244, 249-261.

COLEMAN, R.A. and HAYNES, E.B. (1986). Monoacylglycerol acyltransferase. Evidence that the activities from rat intestine and suckling liver are tissue-specific isoenzymes. *J. Biol. Chem.* 261, 224-228.

COOK, H.W. and SPENCE, M.W. (1987). Interaction of (n-3) and (n-6) fatty acids in desaturation and chain elongation of essential fatty acids in cultured glioma cells. *Lipids*, 22, 613-619.

COVES, F., LISBONA, F., GARCIA, J.A. and CAMPOS, M.S. (1988). Influence of two dietary sources of fat on lipid digestive utilization and metabolism in rats with intestinal resection. *J. Clin. Nutr. Gastroenterol.* 3, 37-41.

CROWLEY, L.V. and OLSON, R.W. (1983). Megaloblastic anemia after gastric bypass for obesity. *Am. J. Gastroenterol.* 78, 406-411.

CHAMBAZ, J., QUILLOUZO, A., CARDOT, F., PEPIN, D. and BEREZIAT, A. (1986). Essential fatty acid uptake and esterification in primary culture of rat hepatocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 186, 310-319.

CHIJIWA, K. and LINSCHER, W.G. (1987). Mechanism of pH effect on oleic acid and cholesterol absorption in the rat. *Am. J. Physiol.* 252, G506-G510.

CHOW, S.L. and HOLLANDER, D. (1979). Linoleic acid absorption in the unanesthetized rat: Mechanism of transport and influence of luminal factors on absorption. *Lipids*, 14, 378-385.

CHRISTAKIS, G., FORDYCE, M.K. and KURTZ, C.S. (1982). Aspectos biológicos y médicos del aceite de oliva. Ed. Consejo Oleícola Internacional. Gráficas Marte. MADRID.

DAWSON, A.M., HOLDSWORTH, C.D. and WEBB, J. (1964). Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 117, 97. Tomado de Modern Nutrition in Health and Disease. Edited by M.G. Wohl and R.S. Goodhart. PENNSYLVANIA. 1968.

DAWSON, A.M. and ISSELBACHER, K.J. (1960). The esterification of palmitate-1-C14 by homogenates of intestinal mucosa. J. Clin. Invest. 39, 150-160

DESJEUX, J.F., DUMONT, M. and ERLINGER, S. (1973). Métabolisme et influence sur la sécrétion biliaire du dehydrocholate chez le chien. Biol. Gastroenterol. (Paris), 6,9-18.

DIAMOND, J.M. and TORNEY, J.McD. (1966). Studies on the structural basis of water transport across epithelial membranes. Fed. Proc. 25, 1458-1463.

DIAMOND, J.M. and BOSSERT, W.H. (1967). Standing gradient osmotic flow. A mechanism for coupling of water and solute transport in epithelia. J. Gen. Physiol. 50, 2061-2083.

DIETSCHY, J.M. (1968). Mechanism for the intestinal absorption of bile acids. J. Lipid Res. 9, 297-309.

DIETSCHY, J.M. and SIPERSTEIN, M.D. (1965). Cholesterol synthesis by the gastrointestinal tract: Localization and mechanism of control. J. Clin. Invest. 44, 1311-1327.

DOBBINS, J.W. and BINDER, H.J. (1976). Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate. *Gastroenterol.* 70, 1096-1100.

DORANDO, F.C. and CRANE, R.K. (1984). Studies of the kinetics of Na^+ gradient-coupled transport as found in brush-border membrane vesicles from rabbit jejunum. *Biochim. Biophys. Acta*, 772, 273-287.

DOUGHERTY, R.H., GALLI, C., FERRO-LUZZI, A. and IACOMO, J.M. (1987). Lipid and phospholipid fatty acid composition of plasma, red blood cells, and platelets and how they are affected by dietary lipids: A study of normal subjects from Italy, Finland and the USA. *Am. J. Clin. Nutr.* 45, 443-455.

DOWLING, R.H., MACK, E. and SMALL, D.M. (1970). Effects of controlled interruption of the enterohepatic circulation of bile salts by biliary diversion and by ileal resection and bile salt secretion synthesis and pool size in the rhesus monkey. *J. Clin. Invest.* 49, 232-242.

DRENICH, G.J., THOMAS, M.S. and WILLS, C.E. (1981). Renal damage after intestinal bypass. *Int. J. Obesity*, 5, 501.

DUMONT, M., UCHMAN, S. and ERLINGER, S. (1980). Hypercholesterolemia induced by ursodeoxycholic acid and 7 - ketolithocholic acid in the rat. Possible role of bicarbonate transport. *Gastroenterol.* 79, 82-89.

ECKEL, R.H., FUJIMOTO, W.Y. and BRUNZELL, J.D. (1979). Gastric inhibitory polypeptide enhanced lipoprotein lipase activity in cultured preadipocytes. *Diabetes*, 28, 1141-1142.

EINARSSON, K. and GRUNDY, S.M. (1980). Effects of feeding cholic and chenodeoxycholic acid on cholesterol absorption and hepatic secretion of biliary lipids in man. *J. Lipid Res.* 21, 23-24.

EINARSSON, K., GRUNDY, S.M. and HARDISON, W.G.M. (1979). Enterohepatic circulation rates of cholic acid and chenodeoxycholic acid in man. *Gut*, 20, 1078-1082.

ERLINGER, S. *The liver: Biology and Pathobiology*. Ed. Arias Popper Schachter y Shafritz. pp. 407-421. Raven Press, NEW YORK. 1982a.

ERLINGER, S. (1982b). Does Na^+, K^+ ATPase have any role in bile secretion?. *Am. J. Physiol.* 243, G243-G247.

ERLINGER, S. *Physiology of Bile Secretion and Enterohepatic Circulation*. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Edited by Leonard R. Johnson. pp. 1557-1580. Raven Press, NEW YORK. 1987.

ERLINGER, S., DHUMEAUX, D., BERTHELOT, P. and DUMONT, M. (1970). Effect of inhibitions of sodium transport on bile formation in the rabbit. *Am. J. Physiol.* 219, 416-422.

ERLINGER, S., GLASINOVIC, J.C., POUPON, R. and DUMONT, M.
Hepatic transport of bile acids. In: Hepatobiliary System.
Ed. W. Taylor. pp. 433-447. Plenum Press, NEW YORK. 1976.

ESTELLER, A., JIMENEZ, R. and LOPEZ, M.A. (1981). Biliary
secretion in conscious rabbits: Role of the enterohepatic
circulation of bile salts and the gallbladder. *Q. J. Exp.
Physiol.* 66, 349-357.

FARKKILA, M.A., TILVIS, R.S. and MIETTINEN, T.A. (1987).
Plasma fatty acid composition in patients with ileal dys-
function. *Scand. J. Gastroenterol.* 22, 411-419.

FELDMAN, E.B., RUSSELL, B.S., CHEN, R., JOHNSON, J., FORTE, T.
and CLARK, S.B. (1983). Dietary saturated fatty acid lymph
lipoproteins: Studies in the rat. *J. Lipid Res.* 24, 967-976.

FERNANDEZ, J.I. (1989). Estudio cualitativo por HPLC del pa-
trón de sales biliares en bilis de cabritos lactantes. In-
fluencia de la edad. Tesina de Licenciatura.

FERNANDO-WARNAKULASURIYA, G.J.P., STAGGERS, J.E., FRUST, S.C.
and WELLS, M.A. (1981). Studies on fat digestion, absorption
and transport in the suckling rat. I. Fatty acid composition
and concentrations of mayor lipid components. *J. Lipid Res.*
22, 668-674.

FIASSE, R., EYSSEN, H.J., LEONARD, J.P. and DIVE, C.H. (1983). Faecal bile acid analysis and intestinal absorption in Crohns disease before and after ileal resection. *Eur. J. Clin. Invest.* 13,185-192.

FIELD, F.J. (1984). Intestinal cholesterol esterase: Intracellular enzyme a contamination of cytosol by pancreatic enzyme. *J. Lipid Res.* 25, 389-399.

FIELD, F.J., ALBRIGHT, E.J. and MATHUR, S.N. (1987). Effect of dietary (n-3) fatty acids on HMG-CoA reductase and ACAT activities in liver and intestine of the rabbit. *J. Lipid Res.* 28, 50-58.

FOOD and NUTRITION BOARD (1980). Recommended Dietary Allowances. National Academy of Sciences, WASHINGTON D.C.

FORD, W.D.A., VRIES, J.E.de, ROSS, J.S. and MALT, R.A. (1985). Effect of luminal contents on postresectional longitudinal and mucosal growth in the ileum of suckling rats. *Surgery*, 98, 935-941.

FORKER, E.L. (1977). Mechanisms of hepatic bile formation. *Ann. Rev. Physiol.* 39, 323-347.

FORKER, E.L. and LUXON, B.A. (1981). Albumin helps mediate removal of taurocholate by rat liver. *J. Clin. Invest.* 67, 1517-1522.

FORSTNER, G.G., TANAKA, K. and ISSELBACHER, K.J. (1968). Lipid composition of the isolated rat intestinal microvillus membranes. *Biochem. J.* 109, 51-59.

FREEMAN, H.J., ELLIS, S.T., JOHNSTON, G.A., KWAN, W.C. and QUAMME, G.A. (1988). Sodium-dependent D-glucose transport after proximal small intestinal resection in rat. *Am. J. Physiol.* 18, G292-G297.

FREEMAN, H.J. and QUAMME, G.A. (1986). Age-related changes in sodium-dependent glucose transport in rat small intestine. *Am. J. Physiol.* 251, G208-G217.

FRIEDMAN, Z. Polyunsaturated fatty acid metabolism in infants. In: *Textbook of Gastroenterology and Nutrition*. Ed. E. Lebenthal. pp. 493-520. Raven Press, NEW YORK. 1981.

FROMM, H., CARLSON, G.L., HOFMANN, A.F., FARIVAR, S. and AMIN, P. (1980). Metabolism in man of 7-ketolithocholic acid. Precursor of cheno- and ursodeoxicholic acids. *Am. J. Physiol.* 239, G161-G166.

FROMM, H., SARVA, R.P., REVITCH, M.M., Mc JUNKIN, B., FARIVAR, S. and AMIN, P. (1983). Effects of jejunoileal bypass on the enterohepatic circulation of bile acids, bacterial flora in the upper small intestine, and absorption of vitamin B12. *Metabolism*, 32, 1133-1141.

FROMM, H., THOMAS, P.J. and HOFMANN, A.F. (1973). Sensitivity and specificity in tests of distal ileal function: Prospective comparison of bile acid and vitamin B12 absorption in ileal resection patients. *Gastroenterol.* 64, 1077-1090.

GALLO, L.L., CLARK, S.B., MYERS, S. and VAHOUNY, G.V. (1984). Cholesterol absorption in rat intestine: Role of cholesterol esterase and acyl coenzyme A cholesterol acyl transferase. *J. Lipid Res.* 25, 604-612.

GANGL, A., KORNAUTH, W., MICZUCH, J., SULM, O. and BLOSE, B. (1980). Different metabolism of saturated and unsaturated long chain plasma free fatty acids by intestinal mucosa of rats. *Lipids*, 15, 75-79.

GANGL, A. and OCKNER, R.K. (1975). Intestinal metabolism of plasma fatty acids, intracellular compartmentation and mechanism of control. *J. Clin. Invest.* 55, 803-813.

GARCIA MARIN, J.J., CORBIC, M., DUMONT, M., de COUET, M. and ERLINGER, S. (1985). Role of H⁺transport in ursodeoxicholate induced biliary HCO₃⁻secretion in the rat. *Am. J. Physiol.* 249, G335-G341.

GARRIDIO, A.B., FREEMAN, H.F., CHUNG, Y.C. and KIM, Y.S. (1978). Amino acid and peptide absorption after proximal small intestinal resection in the rat. *Gut*, 20, 114-120.

GLICKMAN, R.M., GREEN, P.H.R., LEES, R.S., LUX, S.E. and KILGORE, A. (1979). Immunofluorescence studies of apolipoprotein-B in intestinal mucosa. Absence in abetalipoproteinemia. *Gastroenterol.* 76, 228-292.

GLICKMAN, R.M., KHORANA, J. and KILGORE, A. (1976). Localization of apolipoprotein-B in intestinal epithelial cells. *Science*, 193, 1254-1255.

GOLDBERG, P.B., SHIAU, Y.F., LEVINE, G.M. and ROSATO, E.F. (1981). Intestinal fatty acid esterification activity in jejunoileal bypass patients. *Am. J. Nutr.* 34, 2742-2746.

GONZALEZ, M.C., SUTHERLAND, E. and SIMON, F.R. (1979). Regulation of hepatic transport of bile salts. Effect of protein synthesis inhibition on excretion of bile salts and their binding to liver surface membrane fractions. *J. Clin. Invest.* 63, 684-694.

GREEN, P.H.R. and GLICKMAN, R.M. (1981). Intestine lipoprotein metabolism. *J. Lipid Res.* 22, 1153-1173.

GREEN, P.H.R., TALL, A.R. and GLICKMAN, R.M. (1978). Rat intestine secretes discoid high density lipoprotein. *J. Clin. Invest.* 61, 528-534.

GREY, V.L., GAROFALO, Ph.D.C., GREEMBERG, G.R. and MORIN, C.L. (1984). The adaptation of the small intestine after resection in response to free fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.* 40, 1235-1242.

GROSFELD, J.L., HARRIS, R.A., CSICSKO, J.F., COONE, D.R. and MADURA, J.A. (1977). Increased hepatic synthesis of cholesterol following jejunioileal bypass. *Surgery*, 81, 701-707.

GRUNT, J.A. (1964). Effect of neonatal gonadectomy on skeletal growth and development in the rat. *Endocrinology*, 75, 805-808.

HAAN, G.J. VAN DER HEIDE, S. and WOLTERS, B.G. (1979). Analysis of fatty acids from human lipids bypass chromatography. *J. Chromatogr.* 162, 261.

HABIBI, H., INCE, G.W. and MATTY, A.J. (1983). Effect of 17-alpha-methyltestosterone and 17-beta-oestradiol on intestinal transport and absorption of L-C14-leucine in vitro in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *J. Comp. Physiol.* 151, 247-25

HAMOSH, M. (1978). Rat lingual lipase: Factors affecting enzyme activity and secretion. *Am. J. Physiol.* 235, E416-E421.

HAMOSH, M. and BURNS, W.A. (1977). Lipolytic activity of human lingual glands (Ebner). *Lab. Invest.* 37, 603-608.

HAMOSH, M. and HAND, A.R. (1978). Development of secretory activity in serous cells of the rat tongue: Cytological differentiation and accumulation of lingual lipase. *Dev. Biol.* 65, 100-113.

HAMOSH, M. and SCOW, R.O. (1973). Lingual lipase and its role in the digestion of dietary lipid. *J. Clin. Invest.* 52, 88-95.

HARDISON, W.G.M. (1971). Metabolism of sodium dehydrocholate by the rat liver: Its effect on micelle formation in bile. *J. Lab. Clin. Med.* 77, 811-820.

HARDISON, W.G.M. and WOOD, C.A. (1978). Importance of bicarbonate in bile salt independent fraction on bile flow. *Am. J. Physiol.* 235, E158-E164.

HAVEL, R.J. (1984). The formation of LDL mechanisms and regulation. *J. Lipid Res.* 25, 1570-1576.

HAYASHI, M., IMAI, Y., MINAMI, Y., KAWATA, S., MATSUZAWA, Y., TARUI, S. and UCHIDA, K. (1985). Determination of bile acids in rat bile by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 338, 195-200.

HEUMAN, D.M., VLAHCEVIC, Z.R., BAILEY, M.L. and HYLEMON, P.D. (1988). Regulation of bile acid synthesis. II. Effect of bile acid feeding on enzymes regulating hepatic cholesterol and bile acid synthesis in the rat. *Hepatology*, 8, 892-897.

HIRANO, S. and MASUDA, N. (1981). Isolation and characterization of a bacterium capable of 7- β -dehydrogenating bile acids and epimerization of the 7-hydroxyl group by combined action of this bacterium with 7- α -dehydrogenating bacteria. *J. Lipid Res.* 22, 1060-1068.

HOCKING, M.P., DUERSON, M.C., OLEARY, J.P. and WOODW, E.R. (1983). Jejunoileal bypass for morbid obesity. Late follow-up in 100 cases. *N. Engl. J. Med.* 308, 995-999.

HOFMANN, A.F. Functions of bile in the alimentary canal. In: *Handbook of Physiology*, vol. 6. Ed. by C.F. Code Williams and Wilkins. BALTIMORE. 1968.

HOFMANN, A.F. (1973). Consequences of bile acid malabsorption. *Mayo Clin. Proc.* 48, 656-659.

HOFMANN, A.F. Fat digestion: The interaction of lipid digestion products with micellar bile acids solutions. In: *Lipid Absorption: Biochemical and Clinical Aspects*, ed. by K. Rommel, H. Goebell and R. Bohmerc, pp. 3-18. Park Press. BALTIMORE. 1976.

HOFMANN, A.F. The enterohepatic circulation of bile acids in man. In: *Bile Acids Clinics in Gastroenterology*, vol. 6, ed. by G. Paumgartner, p p. 3-24. Saunders. PHILADELPHIA. 1977.

HOFMANN, A.F. (1978). Lipase, colipase, amphipathic dietary proteins and bile acids: New interactions at an old interface. *Gastroenterol.* 75, 530-532.

HOFMANN, A.F. and POLEY, J.R. (1969). Cholestiramine treatment of diarrhea associated with ileal resection. Factors influencing response. *N. Engl. J. Med.* 281, 397-402.

HOFMANN, A.F. and RODA, A. (1984). Physicochemical properties of bile acids and their relationship to biological properties: An overview of the problem. *J. Lipid Res.* 25, 1477-1489.

HOFMANN, A.F. and SMALL, D. (1967). Detergent properties of bile salts: Correlation with physiological function. *Ann. Rev. Med.* 18, 333-376.

HOFFMAN, N.E., DONALD, D.E. and HOFMANN, A.F. (1975). The effect of chenodeoxycholyt taurine or cholyl taurine on bile lipid secretion from the perfused dog liver. *Am. J. Physiol.* 229, 714-720.

HOLMAN, R.T. (1978). How essential are essential fatty acids? *J. Am. Oil Chem. Soc.* 55, 774-781.

HOLT, P.R. and DOMINGUEZ, A.A. (1980). Triton-induced hyperlipidemia: A model for studies of intestinal lipoprotein production. *Am. J. Physiol.* 238, G453-G457.

HORROBIN, D.F. Essential fatty acids: A review. In: *Clinical Uses of Essential Fatty Acids*. Ed. D.F. Horrobin. pp. 3-36. Eden Press Inc. LONDON. 1982.

HUANG, Y.S., NASSAR, B.A., HORROBIN, D.F. and MITCHELL, J. (1987). Effect of essential fatty acid deficiency on incorporation of vegetable n-6 and marine n-3 fatty acids by erythrocytes in rat. *Med. Sci. Res.* 15, 185-186.

HUANG, Y.S., TAKAHASHI, R., MITCHELL, J. and HORROBIN, D.F. (1986). Effects of polyunsaturated fats on plasma and liver cholesteryl ester composition in hypercholesterolemic rat. *Nutr. Rep. Int.* 34, 635-644.

HUGHES, C.A., BRENER, R.S., DUCKER, D.A., HATOFF, D.E. and DOWLING, R.H.. The effect of cholecystokinin and secretin on intestinal and pancreatic structure and function. In: *Mechanisms of Intestinal Adaptation*, Robinson, J.W.L., Dowling, R.H. and Riecken, E.O. eds., pp. 435-450. MTP LANCASTER. U.K. 1981.

HYUM, J., TREADWELL, C.B. and VAHOUNY, G.V. (1972). Pancreatic juice cholesterol esterase: Studies on molecular weight and bile involved polymerization. *Arch. Biochem. Biophys.* 152, 233-242.

IHSE, I. and ARNESJO, B. (1973). The phospholipase A2 activity of human small intestinal contents. *Acta Chem. Scand.* 27, 2749-2756.

IMAIZUMI, K., FAIHASU, M. and HAVEL, R.J. (1978). Composition of proteins of mesenteric lymph chylomicrons in the rat and alterations produced upon exposure of chylomicrons to blood serum and serum proteins. *J. Lipid. Res.* 19, 712-722.

IMAMURA, M., TODA, M., SUZUKI, Y., SASAKI, I., SATO, T. and OHNEDA, A. (1987). The role of humoral factors and the ileocecal valve in pathological changes occurring after distal small bowel resection. *Tohoku J. exp. Med.* 151, 155-168.

INOUE, M., KINNE, R., TRAN, T. and ARIAS, I.M. (1984). Taurocholate transport by rat liver canalicular membrane vesicles. Evidence for the presence of an Na^+ independent transport system. *J. Clin. Invest.* 73, 659-663.

JACOBS, L.R., POLAK, J.M., BLOOM, S.R. and DOWLING, R.H. Intestinal mucosal and fasting plasma levels of immunoreactive enteroglucagon in three models of intestinal adaptation: Resection, hypothermic hyperphagic, and lactation in the rat. In: *Mechanisms of Intestinal Adaptation*. Robinson, J.W.L., Dowling, R.H. and Riecken, G.O. eds. pp 231-240. MTP. LANCASTER. U.K. 1981.

JOHANSSON, C., WALDIUS, G. and ROSSNER, S. (1987). Fatty acid composition in serum lipids and adipose tissue in patients with morbus Crohn after ileal resection. *Digestion*, 37, 171-177.

JOHNSON, L.R. (1976). The trophic action of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology*, 70, 278-288.

JOHNSTON, J.M. (1959). The absorption of fatty acids by the isolated intestine. *J. Biol. Chem.* 234, 1065-1067.

KAI-MO-CHEN (1969). Massive resection of the small intestine. *Surgery*, 65, 931-938.

KAUNITZ, D.J. and WRIGHT, E.M. (1984). Kinetics of sodium D-glucose cotransport in bovine intestinal brush-border vesicles. *J. Memb. Biol.* 79, 41-51.

KAWAMOTO, T., OKANO, G. and AKINO, T. (1980). Biosynthesis and turnover of individual molecular species of phosphatidylcholine in liver and bile. *Biochim. Biophys. Acta*, 619, 13-24.

KELLET, G.L., JAMAL, A., ROBERTSON, J.P. and WOLLEN, N. (1984). The acute regulation of glucose absorption, transport and metabolism in rat small intestine by insulin "in vivo". *Biochem. J.* 219, 1027-1035.

KELLY, K.A. Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Edited by L.R. Johnson, pp. 393-410. Raven Press. NEW YORK. 1981.

KEMPEN, H.J.M., SOETERIN, F. and deLANGE, J. (1986). Secretion of lipoprotein lipid and synthesis of fatty acids, cholesterol and triacyl-glycerol by hepatocytes of fasted-refed rats. *Biochim. Biophys. Acta*, 8766, 494-499.

KIMURA, M., HATONO, S., UNE, M., FUKUOKA, CH., KURAMOTO, T. and HOSHITA, T. (1984). Synthesis, intestinal absorption and metabolism of sarcosine conjugated ursodeoxycholic acid. *Steroids*, 43, 677-687.

KINZIE, J.L., GRIMNE, N.L. and ALPERS, D.H. (1976). Cyclic AMP-dependent aminoacid uptake in intestine. The importance of beta-adrenergic agonists. *Biochem. Pharmacol.* 25, 2727-2731.

KLAASSEN, C.D. (1974). Bile flow and composition during bile acid depletion and administration. *Can. J. Physiol.* 52, 334-348.

KLAASSEN, C.D. and WATKINS, J.B. (1984). Mechanism of bile formation, hepatic uptake, and biliary excretion. *Pharmacol. Rev.* 36, 1-67.

KOIVISTO, P. and MIETTINEN, T.A. (1986). Adaptation of cholesterol and bile acid metabolism and vitamin B12 absorption in the long-term follow-up after partial ileal bypass. *Gastroenterol.* 90, 984-989.

KOTLER, D.P., LEVINE, G.M. and SHIAU, Y. (1980). Effects of nutrients, endogenous secretions, and fasting on an "in vitro" glucose uptake. *Am. J. Physiol.* 238, G219-G227.

KRAG, E. and HOJGAARD, L. (1981). Bile acid metabolism after intestinal bypass operations. *Int. J. Obes.* 5, 519-525.

KRAG, E. and PHILLIPS, S.F. (1974). Active and passive bile acid absorption in man. *J. Clin. Invest.* 53, 1686-1694.

KRATOHVIL, J.P. (1984). Size of bile salt micelles: Techniques, problems and results. *Hepatology*, 4, 855-975.

KREMEN, A.J., LINNEN, J.H. and NELSON, C.H. (1964). An experimental evaluation on the nutritional importance of proximal and distal small to intestine. *Ann. Surg.* 140, 439-448.

KUIPERS, F., HAVINGA, R., BOSSCHIETER, H., TOOROP, G.P., HINDRIKS, B.R. and VONK, R.J. (1985). Enterohepatic circulation in the rat. *Gastroenterol.* 88, 403-411.

KURAMOTO, T., MORIWAKI, S. KAWAMOTO, K. and HOSHITA, T. (1987). Intestinal absorption and metabolism of homoursodeoxycholic acid in rats. *J. Pharmacobio-Dyn*, 10, 309-316.

KWAN, W.C., QUAMNE, G.A. and FREEMAN, H.J. (1987). Sodium-dependent D-glucose transport in brush-border membrane vesicles following massive distal small bowel resection in the rat. *Gastroenterol.* 92, 1987-1993.

LACK, L. and WEINER, I.M. (1961). "In vitro" absorption of bile salt by small intestine of rats and guinea pigs. *Am. J. Physiol.* 202, 313-317.

LAIKON, D., NALBONE, G., LAFONT, H., DOMINGO, N. and HAUTON, J.C. (1978). Protective effect of biliary lipids on rat pancreatic lipase and colipase. *Lipids*, 13, 211-216.

LaRUSSO, N.F. (1984). Proteins in bile: How they get there and what they do?. *Am. J. Physiol.* 247, G199-g209.

LaRUSSO, N.F. and THISTLE, J.L. (1983). Effect of litholytic bile acids on cholesterol absorption in gallstone patients. *Gastroenterol.* 84, 265-271.

LEVINE, G.M., DEREN, J.J. and YEZDINIR, G. (1976). Small-bowel resection. Oral intake is the stimulus for hyperplasia. *Am. J. Dig. Dis.* 21, 542-546.

LIAO, T.H., HAMOSH, P. and HAMOSH, M. (1983). Gastric lipolysis in the developing rat. Ontogeny of the lipases active in the stomach. *Biochim. Biophys. Acta*, 754, 1-9.

LIAO, T.H., HAMOSH, P. and HAMOSH, M. (1984). Fat digestion by lingual lipase: Mechanism of lipolysis in the stomach and upper small intestine. *Pediatr. Res.* 18, 402-409.

LILJA, P., WIENE, I., INOUE, K. and THOMPSON, J.C. (1983). Changes in circulating levels of cholecystokinin, gastrin, and pancreatic polypeptide after small bowel resection in dogs. *Am. J. Surg.* 145, 157-163.

LINDSTROM, M., JUSDERG-WAHREN, H.L., LARSSON, K. and BORSGTROM, B. (1981). Aqueous lipid phases of relevance to intestinal fat digestion and absorption. *Lipids*, 16, 749-754.

LOPEZ ALIAGA, M.I., CAMPOS, M.S., BARRIONUEVO, M., LISBONA, F. and COVES, F. (1989). Influence of medium chain triglycerides and vitamin D3 on digestive and metabolic utilization of protein in rats with intestinal resection. *Die Nahrung* (En prensa).

LUCAS, M.L., SCHNEIDER, W., HABERICH, F.J. and BLAIR, J.A. (1975). Direct measurement by pH microelectrode of the pH microclimate in rat proximal jejunum. Proc. R. Soc. Lond. (Biol.), 192, 39-48.

LUECKE, H., KINNE, R. and MURER, H.. Effect of cellular cyclic AMP and the transport of sugars by the jejunum "in vivo" and by brush-border membrane vesicles "in vitro". In: Mechanisms of Intestinal Secretion. Edited by H.J.Binder. pp. 111-116. Alan R. Liss. NEW YORK. (1978).

LUTTON, C. and BROU-LAROCHE, E. (1978). Biliary cholesterol absorption in normal and L thyroxin-fed rats. Lipids, 14, 441-446.

MCCARTHY, D.M. and KIM, Y.S. (1973). Changes in sucrase, enterokinase, and peptide hydrolase after intestinal resection. J. Clin. Invest. 52, 942-951.

McCLINTOCK, C. and SHIAU, Y.F. (1983). Jejunum is more important than the terminal ileum in taurocholate absorption in rats. Am. J. Physiol. 244, G507-G514.

McMAHON, M.T., NEALE, G. and THOMPSON, G.R. (1971). Lymphatic and portal venous transport of alpha-tocopherol and cholesterol. Eur. J. Clin. Invest. 1, 288.

MANSBACH, C.M., COHEN, R.S. and LEFF, P.B. (1975). Isolation and properties of the mixed lipid micelles present in intestinal content during fat digestion in man. *J. Clin. Invest.* 56, 781-791.

MARTINEZ, P., GUTSTEIN, D., NUNEZ DE CASTRO, I. and VARATHORBECK, C. (1984). Increase of bile acid reabsorption following total small intestine resection in the rat. *Langenbecks Arch. Chir.* 363, 79-80.

MATERN, S. and GEROK, W. (1979). Pathophysiology of the enterohepatic circulation. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 85, 126-204.

MATERN, S., TIETJEN, K., FAKLER, O., HINGER, K., HERZ, R., and GEROK, W. Bioavailability of ursodeoxycholic acid in man; studies with a radioimmunoassay for ursodeoxycholic acid. In: *Biological Effects of Bile Acids*. Edited by W. Gerok, G. Paumgartner and A. Stiehl pp. 109-118. MTP Press. LANCASTER. 1978.

MATTSON, F.H. and BECK, L.W. (1956). The specificity of pancreatic lipase for the primary hydroxyl groups of glycerides. *J. Biol. Chem.* 219, 735-740.

MEIER, P.J., KNICKELBEIN, R., MOSELEY, R.M., LOBBINS, J.W. and BOYER, J.L. (1985). Evidence for carrier-mediated Cl⁻/CO₃H⁻ exchange in canalicular rat liver plasma membrane vesicles. *J. Clin. Invest.* 75, 1256-1263.

MEIER, P.J., MEIER-ABT, A., BARRETT, C. and BOYER, J.L. (1984). Mechanisms of taurocholate transport in canalicular and basolateral rat liver plasma membrane vesicles. *J. Biol. Chem.* 259, 10614-10622.

MEKHJIAN, S.H., PHILLIPS, S.F. and HOFMANN, A.F. (1979). Colonic absorption of unconjugated bile acids. Perfusion studies in man. *Am. J. Dig. Dis.* 24, 545-550.

MELCHIOR, G.W. and HARWELL, J.F. (1985). Cholesterol absorption and turnover in hypercholesterolemic dogs. *J. Lipid. Res.* 26, 308-315.

MENGE, H., GRAFE, M. and LORENZ-MEYER, H. (1975). Influence of food intake on the development of structural and functional adaptation following ileal resection in the rat. *Gut*, 16, 468-472.

MENGE, H., MURER, H. and ROBINSON, J.W.L. (1978). Glucose transport by brush-border membrane vesicles after proximal resection or ileo-jejunal transposition in the rat. *J. Physiol. (London)*, 274, 9-16.

MENGE, H. and ROBINSON, J.W.L. (1978). The relationship between the functional and structural alterations in rat small intestine following proximal resection of varying extent. *Res. Exp. Med. Berlin*, 173, 41-53.

MENGE, H., ROBINSON, J.W.L. and RIECKEN, E.O. Structural and functional correlations in the hypoplastic and hyperplastic mucosa of the rat small intestine. In: Mechanisms of Intestinal Adaptation. J.N.L. Robinson, R.H. Dowling and E.O. Riecken. eds. pp. 383-389. MTP LANCASTER. U.K. 1981.

MENGE, H., SEPULVEDA, F.V. and SMITH, M.W. (1983). Cellular adaptation of aminoacid transport following intestinal resection in the rat. *J. Physiol. (London)*, 334, 213-223.

MERRICK, M.V., EASTWOOD, M.A. and FORD, M.J. (1985). Is bile acid malabsorption underdiagnosed?. An evaluation of accuracy of diagnosis by measurement of SeHCA+retention. *Brit. Med. J.* 290, 665-668.

MILLER, D.G., WILLIAMS, S.K., PALOMBO, J.D., GRIFFIN, R.E., BISTRIAN, B.R. and BLACKBURN, G.L. (1987). Cutaneous application of safflower oil in preventing essential fatty acid deficiency in patients on home parenteral nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 46, 419-423.

MONSEN, W.E. and BROCKMAN, H.L. (1976). Inhibition of pancreatic lipase B activity by taurodeoxicolate and its reversal by colipase. *J. Biol. Chem.* 251, 384-388.

MONTE, M.J. (1988). Efecto colerético y antilítogénico del ciclobutirol en la rata normo e hipercolesterolémica. Tesis Doctoral. Univer. de Salamanca.

MORALES LUQUE, M.D. (1985). Estudio de la evolución ponderal y composición corporal en ratas wistar desde el nacimiento. Influencia de la administración de acetato de hidrocortisona a las madres durante la lactación. Tesina de Licenciatura. Univer. de Granada.

MORGAN R.G.H. and HOFFMAN, N.E. (1971). The interaction of lipase, lipase cofactor and bile salts in triglyceride hydrolysis. *Biochim. Biophys. Acta*, 248, 143-148.

MORIN, C.L., GREY, V.L. and GAROFALO, C. Influence of lipids on intestinal adaptation after resection. In: *Mechanisms in Intestinal Adaptation*. Robinson, J.W.L., Dowling, R.H. and Reicken, E.O. eds. MTP Press Ltd. 1981.

MORRISON, W.R. and SMITH, L.M. (1964). Preparation of fatty acid methyl esters and dimethylacetals from lipids with boron fluoride-methanol. *J. Lipid. Res.* 5, 600.

MORSON, L.A. and CLANDININ, M.T. (1986). Diets varying in linoleic and linolenic acid content alter liver plasma membrane lipid composition and glucagon-stimulated adenylate cyclase activity. *J. Nutr.* 116, 2355-2362.

MOSELEY, R.H., BALLATORI, N., SMITH, D. and BOYER, J.L. (1985). Ursodeoxycholate stimulates $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ exchange in rat liver basolateral plasma membrane vesicles. *Hepatology*, 5, 1017.

MUKERJEE, P. (1965). Demineralization of anions of long chain fatty acid in aqueous solution and the hydrophobic properties of acid. *J. Phys. Chem.* 69, 2821-2827.

MURILLO, M.L., CAMPOS, M.S., MATAIX, F.J. y VARELA, G. (1978). Influencia de las resecciones intestinales en la rata sobre algunos aspectos de las secreciones digestivas. *Rev. Esp. Fisiol.* 39, 365-370.

MURILLO, M.L., CAMPOS, M.S., MATAIX, F.J. and VARELA, G. (1981). Effect of intestinal resection in dogs on different digestive parameters. *Q. J. Exp. Physiol.* 66, 285-290.

MUROYA, H., SODHI, H.S. and GOULD, G. (1977). Sterol synthesis in intestinal villi and crypt cells of rats and guinea pigs. *J. Lipid Res.* 18, 301-308.

NASSAR, C.F., HADDAD, M.E. and HABBAL, Z.M. (1982). Prostaglandin E1 inhibition of lysine transport across the rat, rabbit and turtle small intestine. *Comp. Biochem. Physiol.* 72, 483-487.

NELSON, G.J., KELLEY, D.S. and HUNT, J.E. (1986). Effect of nutritional status on the fatty acid composition of rat liver and cultured hepatocytes. *Lipids*, 21, 454-459.

NOMA, A. (1964). Studies on the phospholipid metabolism of the intestinal mucosa during fat absorption. *J. Biochem.* 56, 522-532.

NYGAARD, K. (1966). Resection of the small intestine in rats. Nutritional status and adaptation of fat and protein absorption. *Acta Chir. Scand.* 132, 731-742.

OCKNER, R.K., HUGHES, F.B. and ISSELBACHER, K.J. (1969). Very low density lipoproteins in intestinal lymph: Origin, composition and role in lipid transport in the fasting state. *J. Clin. Invest.* 48, 2079-2088.

OCKNER, R.K. and MANNING, J.M. (1974). Fatty acid binding protein in small intestine: Identification, isolation and evidence for its role in cellular fatty acid transport. *J. Clin. Invest.* 54, 326-338.

OCKNER, R.K., MANNING, J.M., POPFENHAUSEN, R.B. and HO, W.K.L. (1972). A binding protein for fatty acid in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium and other tissue. *Science*, 177, 56-58.

OKISHIO, T. and NAIR, P.P. (1966). Studies on bile acids. Some observations intracellular localization of major bile acids in rat liver. *Biochemistry*, 5, 3662-3668.

O'MAILLE, E.R.L. (1980). The influence of micelle formation on bile salt secretion. *J. Physiol. (London)*, 302, 107-120.

PALTAUF, F., ESFANDI, F. and HOLASEK, S. (1974). Stereospecificity of lipases. Enzymatic hidrolisis enantiomeric acyl diglycerides by lipoprotein lipase, lingual lipase and pancreatic lipase. *FEBS Lett.* 40, 119-123.

PAUMGARTNER, G., REICHEN, J., Von BERGMANN, K. and PREISIG, R. (1975). Elaboration of hepatocytic bile. Bull. Ny. Acad. Med. 51, 455-471.

PAUMGARTNER, G. and SAVERBRUCH, T. (1983). Secretion, composition and flow of bile. Clin. Gastroenterol. 12, 3-23.

PELAHUNTY, T. and FELDKAMP, T. (1980). A study of endogenous N-cholyglycine distribution anions serum proteins using radioimmunoassay. Steroids, 36, 439-449.

PIHL, B.G., GLOTZER, D.J. and PATTERSON, J.F. (1966). J. Appl. Physiol. 21, 1059. Tomado de Modern Nutrition in Health and Disease. Edited by M.G. Wohl and R.S. Goodhart. PENNSYLVANIA. 1968.

PONZ DE LEON, M., CARULLI, N. and LORIC, P. (1979). The effect of chenodeoxycholic acid (CDCA) on cholesterol absorption. Gastroenterol. 77, 223-230.

PONZ DE LEON, M., CARULLI, N. and LORIC, P. (1980). Cholesterol absorption during bile acid feeding. Effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) administration. Gastroenterol. 78, 214-219.

POUPON, R.E., POUPON, R.Y., DUMONT, M. and ERLINGER, S. (1976). Hepatic storage and biliary transport maximum of taurocholate and taurochenodeoxycholate in the dog. Eur. J. Clin. Invest. 6, 431-437.

REASBECK, P.G., BARBEZAT, G.O., SHULKES, A. and LEADER, J. (1984). Secretion of neurotensin and its effect on the jejunum in the dog. *Gastroenterol.* 86, 1552-1556.

REDGRAVE, T.G. (1969). Inhibition of protein synthesis and absorption of lipid into thoracic duct lymph of rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 130, 776-780.

REDGRAVE, T.G. and DUNNE, K.B. (1975). Chylomicron formation and composition in unanesthetized rabbits. *Atherosclerosis*, 22, 389-400.

REICHEN, J. and PAUMGARTNER, G. (1976). Uptake of bile acids by the perfused rat liver. *Am. J. Physiol.* 231, 734-742.

REUBEN, A. (1984). Bile formation: Sites and mechanisms. *Hepatology*, 4, 15S-24S.

RIZEK, R.L., FRIEND, B. and PAGE, L. (1974). Fat in today's food supply level of use and source. *J. Am. Oil. Chem. Soc.* 52, 244-250.

ROBERTS, I.M., MONTGOMERY, R.K. and CAREY, M.C. (1984). Rat lingual lipase: Partial purification, hydrolytic properties, and comparison with pancreatic lipase. *Am. J. Physiol.* 247, G385-G393.

RODGERS, J.B. (1979). Assay of acyl CoA monoglyceride acyl transferase from rat small intestine using continuous recording spectrophotometry *J. Lipid Res.* 10, 427-432.

RODGERS, J.B., TANSON, R. and FROMM, H. (1974). Acyl CoA synthetase for long chain fatty acid in rat small bowell and the influence of diet containing different compositions of fatty acid on intestinal lipid esterifying enzyme activities. *Biochim. Biophys. Acta*, 270, 453-462.

ROSENHEIM, O. (1910). On pancreatic lipase. I. The accelerating action of hemolytic substances and their inhibition by cholesteria. *J. Physiol. (Lond.)*, 40, 14-16.

ROSENTHAL, M.D. (1987). Fatty acid metabolism of isolated mammalian cells. *Prog. Lipid Res.* 26, 87-124.

ROSS, S.A. and SHAFFER, E.A. (1981). The importance of triglyceride hydrolysis for the release of gastric inhibitory polypeptide. *Gastroenterol.* 80, 108-111.

RUDO, N.D. and ROSENBERG, I.H. (1973). Chronic glucagon administration enhances intestinal transport in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 142, 521-525.

RUPPIN, D.C. and MIDLETON, W.R.J. (1980). Clinical use of medium chain triglycerides. *Drugs (Australia)*, 2^o33, 216-244.

RUTGEERTS, P., GHOOS, Y, and VANTRAPPEN, G. (1982). Kinetics of primary bile acids in patients with non-operated Crohn's disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 12, 135-143.

SAKAMOTO, T., NEWMAN, J., FUJIMURA, M., GREELEY, G.H.Jr., TOWNSEND, C.M.Jr. and THOMPSON, J.C. (1984). Role of neurotensin in pancreatic secretion. *Surgery*, 96, 146-153.

SALVIOLI, G.F., LUGLI, R. and PRADELLI, J.M. (1985). Cholesterol absorption and sterol balance in normal subjects receiving dietary fiber or ursodeoxycholic acid. *Digest. Sci.* 30, 301-307.

SALLEE, V.L. (1974). Apparent monomer activity of saturated fatty acids in micellar bile salt solutions measured by a polyethylene partitioning system. *J. Lipid. Res.* 15, 56-64.

SALLEE, V.L. (1978). Fatty acid and alcohol partitioning with intestinal brush border and erythrocyte membranes. *J. Membr. Biol.* 43, 187-201.

SALLEE, V.L. (1979). Permeation of long-chain fatty acids and alcohol in rat intestine. *Am. J. Physiol.* 236, E721-E727.

SALLEE, V.L., WILSON, F.A. and DIETSCHY, J.M. (1972). Determination of unidirectional uptake rates for lipids across the intestinal brush border. *J. Lipid Res.* 13, 184-192.

SAMA, C. and LaRUSSO, N. (1982). Effect of deoxycholic, chenodeoxycholic and cholic acids on intestinal absorption in humans. *Mayo Clin. Proc.* 57, 44-50.

SARI, H., ENTRESSANGLES, B. and DESNUELLE, P. (1975). Interactions of colipase with bile salt micelles. 2.- Study by dialysis and spectrophotometry. *Eur. J. Biochem.* 58, 561-565.

SCHIFF, G.R., SMALL, N.C. and DIETSCHY, J.N. (1972). Characterization of the kinetics of the passive and active transport mechanisms for bile acid absorption in the small intestine and colon of the rat. *J. Clin. Invest.* 51, 1351-1362.

SETCHELL, K.D., HARRISON, D.L., GILBERT, J.M. and MUPHY, G.M. (1985). Serum unconjugated bile acids: Qualitative and quantitative profiles in ileal resection and bacterial overgrowth. *Clin. Chim. Acta*, 152, 297-306.

SHAW, H.M. and HEATH, T.J. (1975). Bile salts and bile formation in rats, rabbits and guinea pigs. *Comp. Biochem. Physiol.* 50A, 615-619.

SHIAU, Y.F., FERNANDEZ, P., JACKSON, M.J. and McMONAGLE, S. (1985). Mechanisms maintaining a low pH microclimate in the intestine. *Am. J. Physiol.* 248, G608-G617.

SHIAU, Y.F. and HOLTZAPPLE, P.G. (1980). Effect of insulin on "in vitro" fatty acid esterification of rat jejunum. *Am. J. Physiol.* 238, E364-E370.

SKAGEN, D.W. (1984). Mucosal growth and enzyme activity during the early phase of adaptation after jejunal bypass in the rat. *Scand. J. Gastroenterol.* 19, 983-989.

SKOV OLSEN, P., HOLST PEDERSEN, J., KIRKEGAARD, P., STADIL, F., FAHRENKING, J. and CHRISTIANSEN, J. (1983). Neurotensin inhibits meal-stimulated gastric acid secretion in man. *Scand. J. Gastroenterol.* 18, 1073-1076.

SMALL, D.M. The physical chemistry of cholanic acids. In: *The Bil. Acids, Chemistry, Physiology and Metabolism*. Edited by Podmanabhan, P., Nair and Kritchevsky, D. pp. 249-350. Plenum Press. NEW YORK. 1971.

SPECTOR, A.A., KADUCE, T.L. and DANE, R.W. (1980). Effect of dietary fat saturation on acylcoenzyme A: Cholesterol acyl transferase activity of rat liver microsomes. *J. Lipid Res.* 21, 169-179.

SPERBER, I. (1965). Biliary secretion of organic anions and its influence on bile flow. In: *The Biliary Systems*, edited by W. Taylor, p.p. 457-467. Blackwell, OXFORD.

STANGE, E.F., ALAVI, M., SCHNEIDER, A., DITSCHUNEIT, P. and POLEY, J.R. (1961). Influence of dietary cholesterol, saturated and unsaturated lipid on 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase activity in rabbit intestine and liver. *J. Lipid Res.* 22, 47-56.

STANGE, E.F. and DIETSCHY, J.M. (1985). The origin of cholesterol in the mesenteric lymph of the rat. *J. Lipid Res.* 26, 175-184.

STANGE, E.F., SUCKLING, K.E. and DIETSCHY, J.M. (1983). Synthesis and CoA dependent esterification of cholesterol in rat intestinal epithelium: Differences in cellular localization and mechanism of regulation. *J. Biol. Chem.* 258, 12868-12875.

STAUFFER, J.Q. (1977). Hyperoxaluria and intestinal disease. The role of steatorrhea and dietary calcium in regulating intestinal oxalate absorption. *Am. J. Diges. Dis.* 22, 921-928.

STIEHL, A., RAEDSCH, R. and RUDOLPH, G. (1988). Ileal excretion of bile acids: Comparison with biliary bile composition and effect of ursodeoxycholic acid treatment. *Gastroenterol.* 99, 1201-1206.

STOCK-DOMAGE, C., APRAHAMIAN, M., LHOSTE, E., POUSSE, A., HUMBERT, W., NORIEGA, R. and GRENIER, J.F. (1984). Pancreatic hyperplasia after small bowel resection in the rat: Dissociation from endogenous gastrin levels. *Digestion*, 29, 223-230.

STOLZ, A., SUGIYAMA, Y., KUHL ENKAMP, J. and KAPLOWITZ, N. (1984). Identification and purification of a 36 K Da bile acid binder in human hepatic cytosol. *FEBS Lett.* 177, 31-35.

STONE, B.G., SCHREIPER, D., ALLEMAN, L.D. and HO, C.Y. (1987). Hepatic metabolism and secretion of a cholesterol enriched lipoprotein fraction. *J. Lipid Res.* 28, 162-172.

STRANGE, R.C. (1981). Hepatic bile salt transport. A review of subcellular binding sites. *Biochem. Soc. Trans.* 9, 173-174.

STRANGE, R.C. (1984). Hepatic bile flow. *Physiol. Rev.* 64, 1055-1102.

STRANGE, R.C., CRAMB, R., HAYES, J.D. and PERCY-ROBB, I.W. (1977). Partial purification of two lithocholic acid-binding proteins from rat liver 100,000 g supernatans. *Biochem. J.* 165, 425-429.

STRANGE, R.C., NIMMO, I.A. and PERCY-ROBB, I.W. (1977). Binding of bile acids by 100,000 g supernatans of rat liver. *Biochem. J.* 162, 659-664.

SUGIYAMA, U., YAMADA, T. and KAPLOWITZ, N. (1983). Newly identified bile acid binders in rat liver cytosol. Purification and comparison with glutathione S-transferase. *J. Biol. Chem.* 258, 3602-3607.

SWELL, L., FIELD, H.Jr. and TREADWELL, C.R. (1960). Absorption of cholesterol-4-C¹⁴ oleate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 103, 263-266.

SZAFRAN, S., KUBALA, T., SZAFRAN, H. and POPIELA, T. (1983). Sequential hydrolysis of three acyl ester bonds in triolein molecule by human gastric juice lipase. *Enzyme*, 30, 115-121.

TALALAY, P. (1960). Enzymatic analysis of steroid hormones. *Meth. Biochem. Anal.* 8, 119-143.

THOMSON, A.B.R. (1979). Limitations of the Eadie-Hofstee plot to estimate kinetic parameters of intestinal transport in the presence of an unstirred water layer. *J. Memb. Biol.* 47, 39-57.

THOMSON, A.B.R. and DIETSCHY, J.M. (1981). Intestinal lipid absorption: Major extracellular and intracellular events. In: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, edited by L.R. Johnson, p.p. 1147-1220 Raven Press, NEW YORK.

THUREBON, E. (1962). Human hepatic bile. Composition changes due to altered enterohepatic circulation. *Acta Chir. Scand.* 303, 1-63.

TIDWELL, H.C. and JOHNSTON, J.M. (1960). An "in vitro" study of glyceride absorption. *Arch. Biochem. Biophys.* 89, 79-82.

TOUGAARD, L., GIESE, B., PEDERSEN, B.H. and BINDER, V. (1986). Bile acid metabolism in patients with Crohn disease in terminal ileum. *Scand. J. Gastroenterol.* 21, 627-633.

TREADWELL, C.B. and VAHOUNY, G.V.. Cholesterol absorption. In: *Handbook of Physiology*, edited by C.F. Code, p.p. 1407-1438. American Physiology Society. WASHINGTON D.C. 1968.

TSO, P., DRAKE, D.S., BLACK, D.D. and SABESIN, S.M. (1984). Evidence for separate pathways of chylomicron and very low density lipoprotein assembly and transport by small intestine. *Am. J. Physiol.* 247, G599-G610.

TSO, P., LAM, J. and SIMMONDS, W.J. (1978). The importance of lysophosphatidylcholine and choline moiety of bile phosphatidylcholine in lymphatic transport of fat. *Biochim. Biophys. Acta*, 538, 364-372.

TURLEY, S.D. and DIETSCHY, J.M. (1981). The contribution of newly synthesized cholesterol to biliary cholesterol in the rat. *J. Biol. Chem.* 256, 2438-2446.

TURLEY, S.D. and DIETSCHY, J.M.. Cholesterol metabolism and excretion. In: *The Liver. Biology and Pathobiology* edited by I. Arias, H. Popper, D. Schachter, D.A. Chafritz. Raven Press, p.p. 467-492. NEW YORK. 1982.

UCHIDA, K., NOMURA, Y., KADOWOKI, M., ARISUE, K., TAKEUCHI, N. and ISHIKAWA, Y. (1983). Effects of sodium ursodeoxycholate, hyodeoxycholate and dehydrocholate on cholesterol and bile acid metabolism in rats. *J. Pharm. Dyn.* 6, 346-357.

UCHIDA, K., NOMURA, Y. and TAKEUCHI, N. (1980). Effects of cholic acid, chenodeoxycholic acid, and their related, bile acids on cholesterol, phospholipid and bile acids levels in serum, liver, bile and faeces of rats. *J. Biochem.* 87, 187-194.

URBAN, E. (1977). Intestinal brush-border alkaline phosphatase in the rat after proximal small bowel resection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 155, 99-104.

URBAN, E. and PENA, M. (1974). "In vivo" calcium transport by rat small intestine after massive small bowel resection. *Am. J. Physiol.* 226, 1304-1308.

VAZQUEZ, C.M., MURILLO, M.L. and BOLUFER, J. (1986). Effect of ileal resection on bile acid output in the bile and faeces. *Rev. Esp. Fisiol.* 42, 125-127.

VEGA FRANCO, L., HERNANDEZ, D.M. and ROMO, G. (1981). Vitamin B12 levels in children with intestinal resection at the level of the ileum. *Biol. Med. Hosp. Infant*, 38, 35-40.

VIOLA, P. and AUDISIO, M. (1987). El aceite de oliva y la salud. Ed. Consejo Oleícola Internacional. Gráficas Marte. MADRID.

WAIJAN, A.M., DYCK, W.P. and JANOWITZ, H.D. (1969). Effect of secretin and acetazolamide on the volume and electrolyte composition of hepatic bile in man. *Gastroenterol.* 56, 286-294.

WAPNICK, S., COX, A.G., DAVIS, P.W. and LANDOR, J.H. (1968). Intestinal absorption after small bowel resection. *Brit. J. Surg.* 55, 392.

WAPNICK, S., NORDEN, D.A. and VENTURAS D.J. (1974). Essential fatty acid deficiency in patients with lesions of the gastrointestinal tract. *Gut*, 15, 367-370.

WESER, E. (1979). Nutritional aspects of malabsorption: Short gut adaptations. *Am. J. Med.* 67, 1014-1020.

WESER, E., BELL, D. and TAWIL, T. (1981). Effects of octapeptidecholecystokinin, secretin, and glucagon on intestinal mucosal growth in parenterally nourished rats. *Dig. Dis. Sci.* 26, 409-416.

WESER, E., HELLER, R. and TAWIL, T. (1977). Stimulation of mucosal growth in the rat ileum by bile and pancreatic secretions after jejunal resection. *Gastroenterol.* 73, 524-529.

WHELAN, G. and WOOD, B. (1980). The metabolic consequences of jejunoileal bypass for obesity. *Aust. N. Z. J. Surg.* 50, 520-524.

WILSON, F.A. (1981). Intestinal transport of bile acid. *Am. J. Physiol.* 241, G83-G92.

WILSON, F.A. and DIETSCHY, J.M. (1972). Characterization of bile acid absorption across the unstirred water layer and brush border of the rat jejunum. *J. Clin. Invest.* 51, 3015-3025.

WILSON, F.A., SALLE, V.L. and DIETSCHY, J.M. (1971). Unstirred water layer in the intestine: Rat determinant for fatty acid absorption from micellar solutions. *Science*, 174, 1031-1033.

WILLIAMSON, R.C.N. and MALT, R.A. Humoral modulation of compensatory intestinal hyperplasia. In: Mechanisms of Intestinal Adaptations, J.W.L. Robinson, R.H. Dowling and E.O. Riecken, eds., p.p. 215-224. MTP, LANCASTER. 1981.

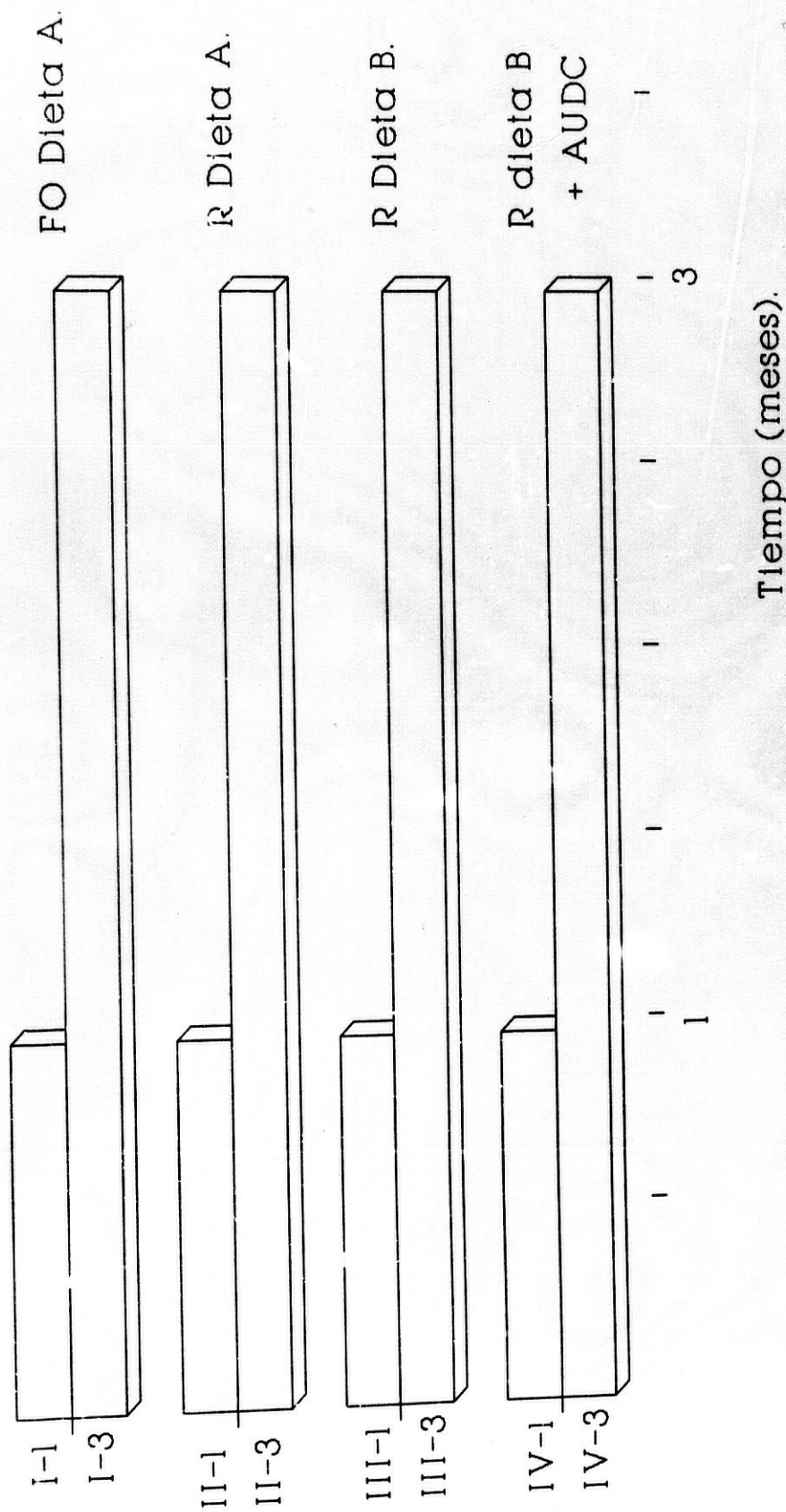
WITT, de E.H. and LACK, L. (1980). Effects of sulfation patterns on intestinal transport of bile salt sulfate esters. *Am. J. Physiol.* 238, G34-G39.

YEH, Y.Y. and ZEE, P. (1976). Regulation of Ketosis to metabolic changes induced by acute medium-chain triglyceride feeding in rats. *J. Nutr.* 106, 58-67.

YOUNG, E.A. and WESER, E. (1974). Nutritional adaptation after small bowel resection in rats. *J. Nutr.* 104, 994-1001.

ZOLLNER, N. (1986). Dietary linolenic acid in man. An overview. *Prog. Lipid. Res.* 25, 177-180.

DISEÑO EXPERIMENTAL



FO = Falsas operadas. R = Resecadas 50% I.D.D.

Fig. 9.- Correlacion entre flujo y produccion de AB
 Evolucion al mes y a los tres meses.
 FALSAS OPERADAS. DIETA A

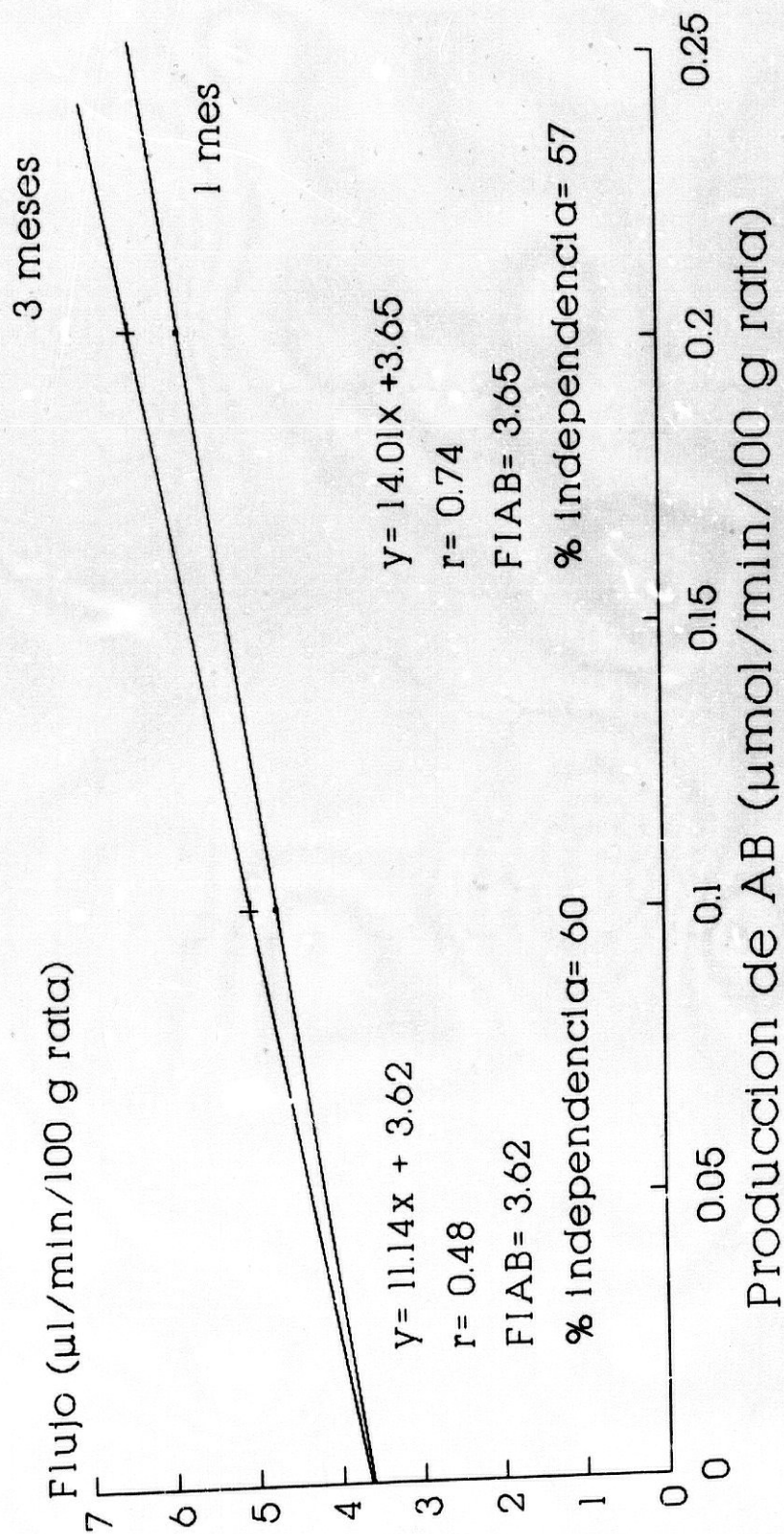


Fig. 10.- Correlacion entre flujo y produccion de AB
Evolucion al mes y a los tres meses.

RESECADAS.DIETA A

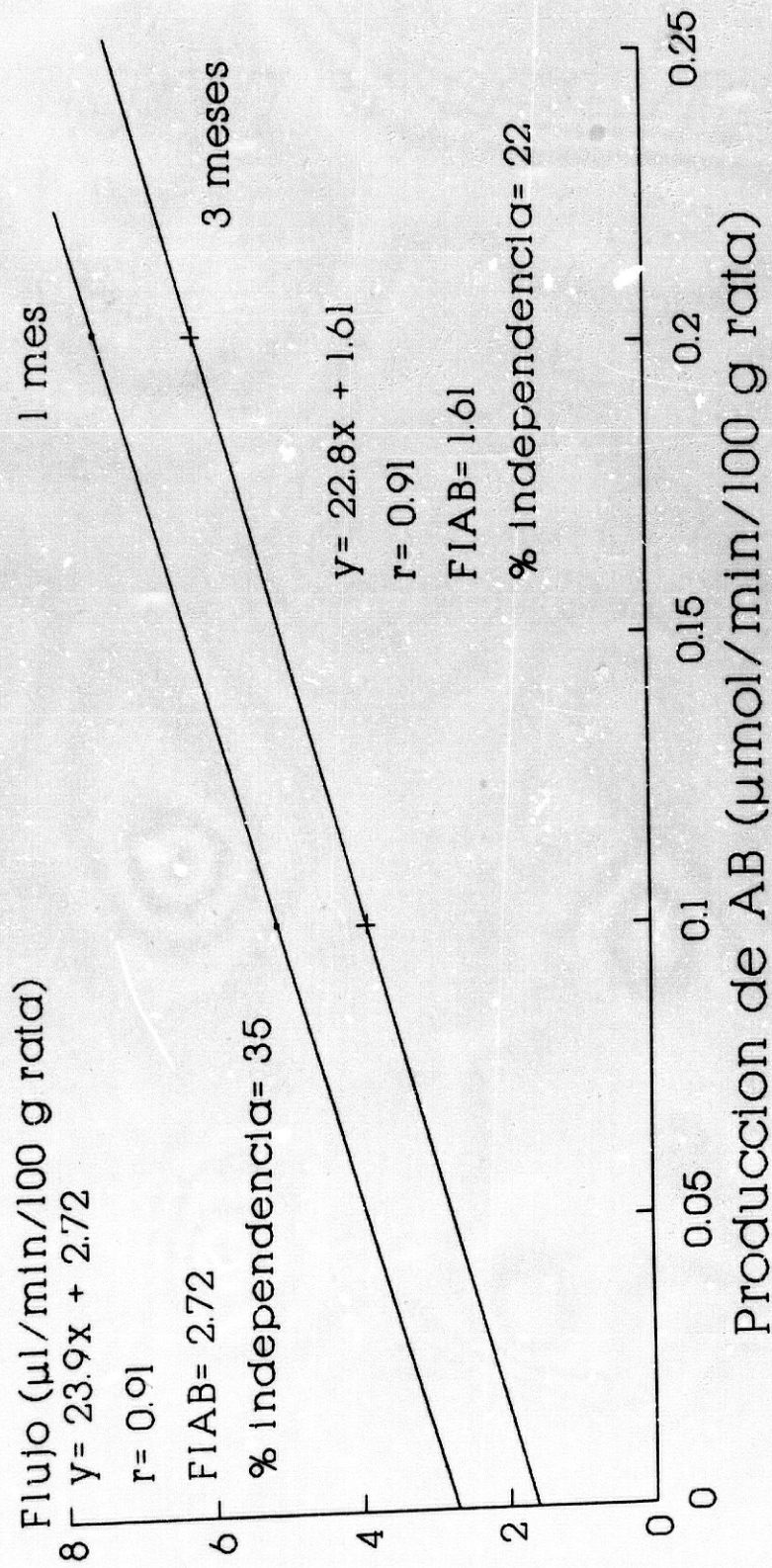


Fig. 11.- Correlacion entre flujo y produccion de AB
Evolucion al mes y a los tres meses.

RESECADAS.DIETA B

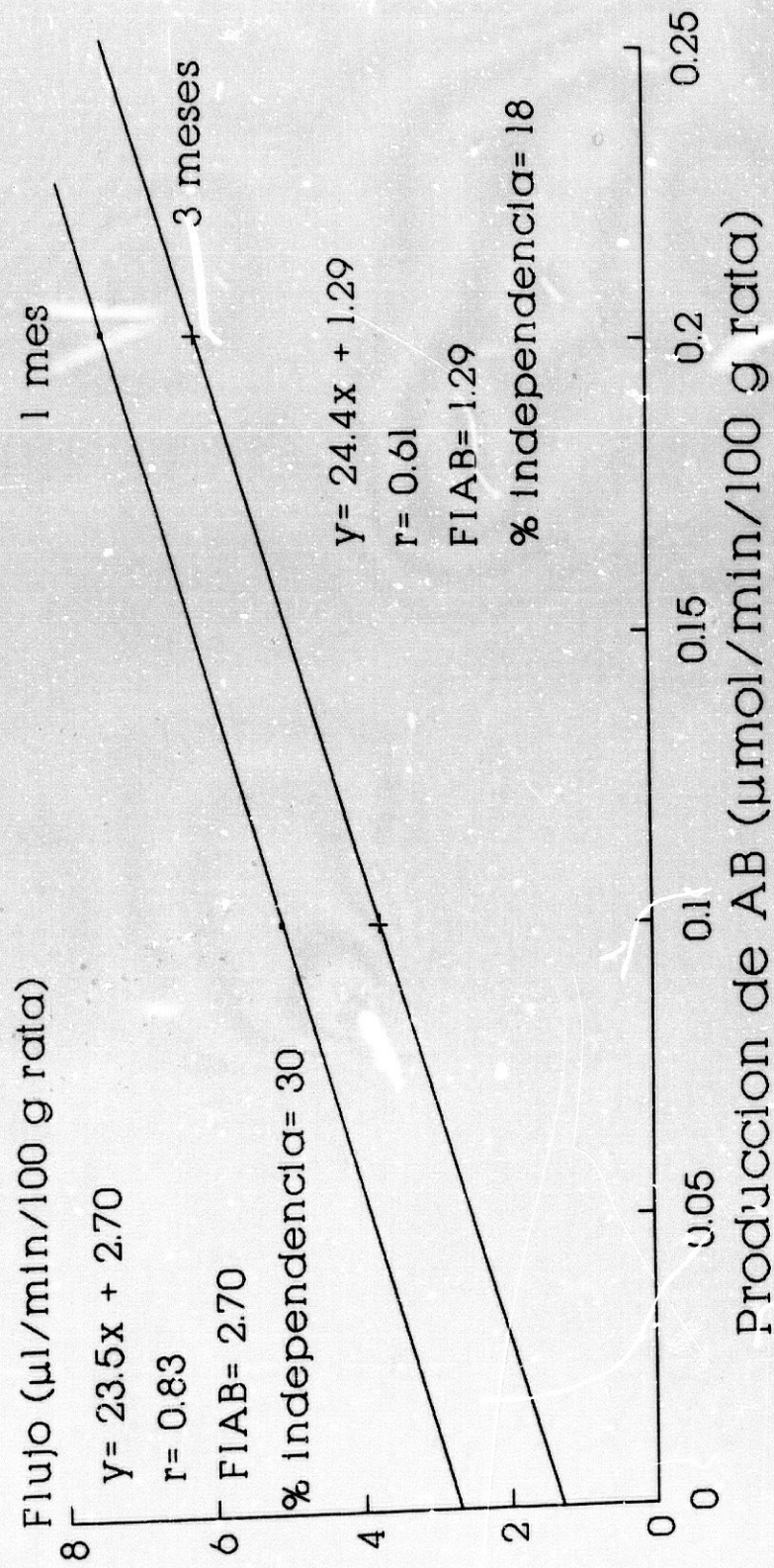


Fig. 12.- Correlacion entre flujo y produccion de AB
 Evolucion al mes y a los tres meses.
 RESECADAS.DIETA B + AUDC

