

IMPORTANCIA DE LOS LIPIDOS EN CIERTOS ASPECTOS DEL METABOLISMO¹

I

INTRODUCCION

DR. JOSÉ LAGUNA²

EL INTERÉS en los lípidos, en las últimas décadas, ha crecido de manera impresionante. Hace unos cuantos años, todo se concretaba a los aspectos tecnológicos de los análisis de grasas, aceites y mantecas; en la actualidad es posible asentar que no hay un solo campo en las distintas ramas de las ciencias biológicas en las que no exista un genuino interés por adquirir mayores conocimientos con respecto a los lípidos. Además de los triglicéridos y los fosfolípidos que se conocen como componentes naturales desde hace muchos años, los métodos modernos de separación y análisis (entre los que destacan la cromatografía de gases, la cromatografía en capa delgada, la ultracentrifugación, etc.) han revelado la existencia de una variedad enorme de sustancias que tienen largas cadenas de tipo de hidrocarburo, esterificadas o combinadas a través de grupos funcionales con oxígeno, y que

se pueden reconocer como derivadas de los ácidos grasos. Gran parte del esfuerzo bioquímico presente se enfoca a esudriñar los detalles del metabolismo de estos compuestos, y a definir cuales son las vías biosintéticas y catabólicas que funcionan tanto en las plantas como en los animales.

Sin embargo, en el momento actual es todavía muy enigmático establecer cuál es la actividad bioquímica, o fisiológica, de muchos de los lípidos complejos. Su presencia en todas las células vivientes y el hecho de que tengan un gran recambio, permiten inferir que tienen una gran importancia en el metabolismo general; como tienen propiedades tensioactivas (es decir como estructuras que modifican la tensión superficial, tipo detergente) y sus cargas eléctricas múltiples les permiten actuar como moléculas anfipáticas, es posible que los lípidos complejos desempeñen un papel importante en los fenómenos de las interfases entre los que destacan los de la solubilización de las proteínas en las lipoproteínas; además, su presencia co-

¹ Simposio presentado en la sesión ordinaria del 17 de agosto de 1966.

² Académico numerario, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

mo elementos integrales y esenciales de las membranas les permite que, además de llenar una función estructural, también participen activamente en ciertos mecanismos de transporte o de utilización de la energía, tal como se ha invocado para las membranas mitocondriales.

En los seres humanos, esta enorme gama de funciones biológicas ha sugerido la relación de ciertos lípidos con algunas enfermedades. Sin hacer mención directa sobre el papel nutritivo de las grasas, como elementos calóricos y de reserva, se ha encontrado que ciertos tipos de ácidos grasos no saturados ingeridos en la dieta, pueden ser un factor importante en la etiología de algunas enfermedades circulatorias; existe una diversidad de síntomas que guardan relación con perturbaciones del metabolismo general de las grasas o de ciertos lípidos específicos. Por ejemplo, en los

últimos años, se ha hecho énfasis en la participación que tienen los lípidos polares en los procesos de coagulación de la sangre.

En este simposio, presentado en forma conjunta entre la Academia Nacional de Medicina y la Sociedad Mexicana de Bioquímica, se hace una selección, por fuerza parcial e incompleta, de algunos aspectos del metabolismo de los lípidos que pueden facilitar la comprensión de fenómenos más generales relacionados con caracteres fisiológicos o patológicos.

Aunque estas contribuciones, por fuerzas fragmentarias, no podrán presentar una vista equilibrada del campo, como un todo, creemos que al menos servirán para señalar algunas de las fronteras científicas que apuntan hacia el conocimiento más completo de la fisiología normal y patológica de los seres humanos.

II

EFFECTO DE LOS GLUCOCORTICOIDES SOBRE EL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS¹

DR. JOSÉ LAGUNA²

EN VISTA de que las grasas neutras de tejido adiposo constituyen la forma de almacenamiento más importante de

sustancias oxidables en los mamíferos, el estudio de los mecanismos de depósito y de movilización de estas grasas reviste el mayor interés desde el punto de vista fisiológico. El depósito de la energía en forma de grasa asegura al animal una gran movilidad y considerable ahorro del volumen; por ejemplo

¹ Presentado en el simposio sobre "Importancia de los lípidos en ciertos aspectos del metabolismo", en la sesión ordinaria del 17 de agosto de 1966.

² Académico numerario. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

si un hombre normal de 70 kg. de peso almacenara sus calorías en forma de glucógeno en vez de grasa su peso sería de 150 kg. aproximadamente. El tejido adiposo es además, un buen aislador del frío, un amortiguador mecánico efectivo y agente de lubricación de gran utilidad. Estéticamente, su papel es muy importante y considerado desde el punto de vista ecológico contribuye a la supervivencia de algunas especies, al servir como fuente de producción de calor durante las exposiciones al frío o al despertar de la hibernación. El principal papel del tejido adiposo, el de servir de almacén energético, sólo puede llevarse a cabo eficientemente si es fácil depositar y sacar las grasas por lo que son precisamente estos mecanismos los que interesan de manera especial.

En primer término conviene insistir en la rapidez de recambio de los lípidos que provienen del suero o del tejido adiposo, pasan a él para llegar al hígado y otros tejidos donde son utilizados. Por lo tanto, la célula del tejido adiposo es un centro activo del metabolismo energético; gracias a una regulación precisa del sistema simpático-suprarrenal, los ácidos grasos libres abandonan el tejido adiposo constantemente para ser oxidados en el hígado, los músculos, el corazón y otras estructuras. Se acepta que cierto tono simpático normal, en el que intervienen de manera específica las hormonas suprarrenales, constituye el estímulo que causa la liberación normal de dichos ácidos. El aumento de la estimulación puede deberse a diversas condiciones como el hambre, la actividad muscular, el frío, los es-

fuerzos físicos o mentales, etc. Los péptidos de la hipófisis, la corticotrofina, la hormona del crecimiento, la tirotrófina, los glucocorticoides suprarrenales y otras sustancias también forman parte de los mecanismos de control en la movilización de los ácidos grasos aunque por el momento se desconoce su importancia relativa en el animal íntegro.

El fenómeno opuesto, el del depósito de las grasas en el tejido adiposo, depende de diversos eventos metabólicos; así, la lipogénesis a partir de la glucosa está regulada por la insulina y se modifica de acuerdo con el estado previo de nutrición.

La lipogénesis a partir de carbohidratos, es, cuantitativamente, muy considerable; baste citar que en estado de equilibrio más de la tercera parte del carbohidrato ingerido se convierte temporalmente en grasa. Las otras fuentes de los triglicéridos del tejido adiposo son muy variadas: los ácidos grasos de las grasas neutras de las lipoproteínas circulantes, o triglicéridos completos que son captados como tales por las células del tejido adiposo. El resto proviene de los aminoácidos que al ser desaminados dan lugar a la formación de glucosa o ácidos grasos.¹

En 1956 Gordon y Cherkes² e independientemente Dole³ demostraron que los ácidos grasos no esterificados del plasma constituyen la forma de transporte de lípidos más importante. En la célula adiposa, para formar las grasas neutras, los ácidos grasos libres se combinan con el α -glicerofosfato que, en el tejido adiposo, proviene en su totalidad de la degradación de la glucosa, razón

por la que es indispensable contar con un aporte de carbohidrato seguro si se ha de tener una buena lipogénesis.

Desde los ya clásicos estudios de Schoenheimer y Rittenberg⁴ se sabe que la grasa de los depósitos está en un estado de equilibrio dinámico. Esto implica, en condiciones normales, que la velocidad de síntesis es igual a la velocidad de degradación o sea, que la lipólisis es igual a la esterificación; sólo se registran cambios netos cuando se hace más activa la lipólisis que la esterificación o viceversa.

La degradación de los triglicéridos procede de manera constante, aun cuando haya biosíntesis neta; experimentalmente esto se reconoce de manera especial midiendo la cantidad de glicerol liberada por el tejido, tal como lo idearon Steinberg y Vaughan.⁵ En efecto, el glicerol no puede ser convertido en el α -glicerofosfato indispensable en el tejido adiposo porque no existe la enzima que lo sintetice; el glicerol liberado por la acción de la lipasa sobre las grasas neutras es un metabolito final que sale del tejido adiposo y no puede usarse de nuevo para formar triglicéridos.

Por ejemplo, las hormonas que estimulan la liberación de ácidos grasos libres al mismo tiempo promueven la formación de glicerol, que pasa fuera del tejido adiposo.

Muchos de estos factores hormonales producen un aumento en la velocidad de esterificación pero el aumento que provocan en la lipólisis es tanto mayor que el efecto neto es de liberación de ácidos grasos. Sólo algunas hormonas, como la del crecimiento, cuando me-

nos *in vivo* y a concentraciones muy elevadas hasta de 200 ug por ml provocan aumentos grandes en la lipólisis sin elevaciones concomitantes de la esterificación.

El efecto lipolítico se puede explicar por la presencia, en la célula, de sistemas enzimáticos tipo lipasa, de los cuales se han descrito cuando menos tres, entre los que destacan una lipasa sensible a las hormonas, una lipasa lipoproteica, muy parecida a la de la sangre y que hidroliza los triglicéridos que entran completos a la célula, y una monogliceridasa, es decir, la que quita el ácido graso de los monoglicéridos para dar el ácido y una molécula de glicerol.

Regulación hormonal indirecta. Efectos "condicionales" de los esteroides suprarrenales y de las hormonas tiroideas.

La eficacia que muestra la adrenalina para movilizar los ácidos grasos libres está muy alterada en las ratas adrenalectomizadas⁶ y en perros.⁷ La respuesta a la epinefrina sólo se obtiene cuando los animales, sostenidos con desoxicorticosterona o sal, reciben cortisona en dosis que por sí mismas no provocan aumento de los niveles de ácidos grasos. La misma situación se obtiene en animales hipofisectomizados. Este experimento *in vivo* puede duplicarse parcialmente *in vitro*; el tejido adiposo de las ratas adrenalectomizadas que reciben poco antes del sacrificio una inyección de epinefrina no libera ácidos grasos en la proporción que lo hacen los animales normales tratados en las mismas condiciones. Por fin, la respuesta a la epine-

frina *in vitro* de tejido adiposo es mucho menor cuando se usa tejido de ratas adrenalectomizadas que cuando se emplea el de ratas también adrenalectomizadas pero tratadas previamente con cortisona.⁸ Se trata de un efecto no sinérgico, sino "condicional" o "indirecto", es decir, los glucocorticoides, de cierta manera aún desconocida alteran las condiciones metabólicas del tejido adiposo lo que permite que se obtengan respuestas adecuadas con la catecolamina.

Los glucocorticoides, directamente, pueden ocasionar liberaciones de ácidos grasos libres, tal como lo demostraron Jeanrenaud y Renold⁹ aun cuando a grandes concentraciones; además, en ciertas condiciones modifican la movilización de las grasas.¹⁰

Elevación de los niveles de lipoproteínas séricas. La administración de epinefrina de modo constante provoca aumento de las lipoproteínas en perros, ratas y conejos.⁸ Los cambios más importantes consisten en la elevación del colesterol total y de los fosfolípidos con bajas muy discretas de los triglicéridos, precedidos de aumentos inmediatos de los ácidos grasos libres. Al hacer las observaciones en animales adrenalectomizados se comprueba que no hay respuesta de elevación de ácidos grasos (efecto "condicional" señalado atrás) ni cambios en las lipoproteínas. La administración de cortisona por varios días restablece la respuesta a la epinefrina. Esto sugiere que la movilización rápida de ácidos grasos es la causa primordial del aumento de las lipoproteínas plasmáticas, que requiere indirectamente la presencia de los glucocorticoides.

Depósito de grasa en el hígado. Se sabe desde hace años que algunas formas de hígado grasoso se deben a trastornos de la movilización de grasa de los depósitos hacia el hígado. El hecho demostrado por Feigelson¹¹ de que la infusión constante de norepinefrina provoca un aumento de los ácidos grasos circulantes y ocasione la elevación de la grasa hepática señala la posibilidad de que éste sea un mecanismo de la producción del hígado grasoso. Así, la movilización excesiva de ácidos grasos al hígado excede la capacidad de la glándula para oxidar los ácidos grasos o, alternativamente para sacarlos del hígado como ésteres en forma de lipoproteínas.

De la misma manera que los glucocorticoides suprarrenales tienen una acción "indirecta" para que la epinefrina ejerza su acción lipolítica en el tejido adiposo, también se ha demostrado el papel esencial de la corteza suprarrenal en el desarrollo de algunos tipos de hígado grasoso. La intoxicación con fósforo, la exposición al frío, el ayuno prolongado o el tratamiento con epinefrina producen hígado adiposo en ratas, siempre que tengan sus suprarrenales íntegras.^{12, 13} Si los animales adrenalectomizados se tratan previamente con cortisona puede aparecer el hígado grasoso, como consecuencia de la administración de cualquiera de los agentes mencionados. La explicación de este fenómeno no es clara; es posible que el desarrollo del hígado grasoso dependa de que se alcance un umbral de liberación de ácidos grasos del tejido adiposo hacia el hígado. En esta situación el umbral estaría determinado por el grado en que

el hígado tiene comprometida su capacidad para metabolizar los ácidos grasos. Como para liberar sin problemas los ácidos grasos (cuando menos en el caso de las catecolaminas) se necesita la integridad del hígado, resulta que la adrenalectomía protege a esta glándula de sobrecargas de ácidos grasos que no podría manejar. Este razonamiento sugerido por Steinberg⁸ para la norepinefrina, quizá sea el aplicable también al caso de los glucocorticoides. Esto no quiere decir que las hormonas esteroideas no puedan ejercer su acción por otro camino como, por ejemplo, en la velocidad de formación de lipoproteínas o en el consumo de ácidos grasos en el propio hígado. Para reforzar esta posibilidad baste señalar el hecho de que la adrenalectomía impide la aparición de hígado grasoso provocado por el etionina¹⁴ al mismo tiempo que la captación de ácidos grasos libres es normal en las ratas tratadas con etionina; esto sólo se explica porque las suprarrenales pueden además actuar por distintos mecanismos al de la movilización de ácidos grasos.

Producción de cuerpos cetónicos.

Otro aspecto en el que intervienen las hormonas suprarrenales es el del papel que desempeñan en la movilización de grasa y el desarrollo de cetosis en la diabetes. Los estudios de Houssay¹⁵ demostraron claramente que la hipófisis anterior y las glándulas suprarrenales son indispensables para el desarrollo de la cetosis y la movilización de grasa en los animales diabéticos. No se han identificado aún las hormonas específicas que participan en el fenómeno, aunque hay datos sugerentes de que la hormona

de crecimiento es indispensable. Los trabajos de Scow y Chernick¹⁰ han permitido aclarar que en la rata el efecto de la hipófisis es mediado por la secreción de HACT la cual estimula la producción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal con lo que se influye sobre la cetogénesis. También se ha demostrado que la velocidad de la cetogénesis es una función de la cantidad de grasa almacenada en el hígado. Como en la diabetes hay una baja de la lipogénesis es posible que el exceso de grasa se deba a una movilización de ácidos grasos del tejido adiposo; la adrenalectomía, en este caso, produce una baja movilización de ácidos grasos y quizá el efecto protector de la adrenalectomía sea secundario a dicho efecto sobre la movilización.

No se sabe si los glucocorticoides tienen una acción directa sobre la movilización de los ácidos grasos libres o si su efecto está mediado a través de una potenciación del efecto de las catecolaminas o de otras hormonas lipolíticas. En todo caso, quizá el factor final sea el de la movilización de los ácidos grasos libres que llegan al hígado donde son oxidados a cuerpos cetónicos o son almacenados temporalmente como triglicéridos los que a su vez, darán origen a ácidos grasos y éstos a sus productos de oxidación, o sea los cuerpos cetónicos.

Para terminar debe recalarse el hecho de que se han analizado en este trabajo varios ejemplos de efectos de hormonas sobre el metabolismo de los lípidos *in vitro*, o en el animal íntegro, *in vivo*. Debe insistirse en la dificultad, en los estudios de animal íntegro, para separar los efectos endocrinos primarios de los que dependen de ajustes hormo-

nales secundarios. De la misma manera, hay datos que sugieren factores de especificidad de especie que pueden requerir una revaloración de los resultados obtenidos con una especie definida y que quizá no se puedan extrapolar a otras. Otro factor que no debe olvidarse es el de la interrelación de los factores hormonales con los del sistema nervioso, así como las condiciones de medio ambiente que pueden afectar a este último y, de modo indirecto, a los factores endocrinológicos. Baste señalar el papel de las aminas simpaticomiméticas para acelerar la liberación de ácidos grasos libres a partir de las reservas del tejido adiposo para comprobar el posible papel primordial de estos factores reguladores. El otro mecanismo, nada despreciable, es el mediado por la intervención de las hormonas de la hipófisis anterior y las secretadas por sus órganos blanco, entre las cuales las hormonas de la corteza suprarrenal tienen un papel preponderante.

REFERENCIAS

1. Jeanrenaud, B.: *Dynamic aspects of adipose tissue metabolism: Review*. *Metabolism*, 10: 535, 1961.
2. Gordon, R. S., Jr. y Cherkes, A.: *Unesterified fatty acid in human blood plasma*. *J. Clin. Invest.* 35: 206, 1956.
3. Dole, V. P.: *A relation between non-sterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose*. *J. Clin. Invest.* 35: 150, 1956.
4. Schoenheimer, R. y Rittenberg, D.: *Deuterium as an indicator in the study*

- of intermediary metabolism. VI. *Synthesis and destruction of fatty acids in the organism*. *J. Biol. Chem.* 114: 381, 1936.
5. Vaughan, M., y Steinberg, D.: *Glyceride biosynthesis, glyceride break down and glycogen break down in adipose tissue*. En: *Handbook of Physiology. Adipose tissue*. Amer. Physiol. Soc. Washington, 1965, p. 239.
6. Shafrir, E., Susman, K. E., y Steinberg, D.: *The nature of the epinephrine induced hyperlipidemia in dogs and its modification by glucose*. *J. Lipid Res.* 1: 1009, 1959.
7. Shafrir, E., Steinberg, D.: *The essential role of the adrenal cortex in the response of plasma free fatty acids, cholesterol and phospholipids to epinephrine injection*. *J. Clin. Invest.* 39: 310, 1960.
8. Steinberg, D.: *Fatty acid mobilization*. En: *The control of lipid metabolism*. Biochem. Soc. Symposia: 24, Londres, Academic Press, 1963. p. 111.
9. Jeanrenaud, B., y Renold, A. E.: *Studies on rat adipose tissue in vitro. VII. Effects of adrenal cortical hormones*. *J. Biol. Chem.* 235: 2217, 1960.
10. Scow, R. O., y Chernick, S. S.: *Hormonal control of protein and fat metabolism in the pancreatectomized rats*. *Recent Progr. Hormone Res.* 16: 497, 1960.
11. Feigelson, E. B., Pfaff, W. W., Karmen, A., y Steinberg, D.: *The role of plasma free fatty acids in development of fatty liver*. *J. Clin. Invest.* 40: 2171, 1961.
12. MacKay, E. M.: *Influence of adrenalectomy on liver fat as varied by diet and other factors*. *Am. J. Physiol.* 120: 361, 1937.
13. Wool, I. G., Goldstein, M. S., Ramey, E. R., y Levine, R.: *Role of epinephrine in the physiology of fat mobilization*. *Am. J. Physiol.* 178: 427, 1954.
14. Wool, I. G., y Goldstein, M. S.: *Role of neurohumors in the action of adrenal cortical steroids: mobilization of fat*. *Am. J. Physiol.* 175: 303, 1953.
15. Houssay, B. A.: *The functional relationships between pituitary and pancreas*. *Endokrinologie* 5: 103, 1929.

III

PAPEL REGULADOR DE LOS ACIDOS BILIARES EN
EL METABOLISMO DEL COLESTEROL¹DR. JESÚS GUZMÁN GARCÍA²

EN VISTA de las posibles relaciones entre el metabolismo del colesterol y las alteraciones vasculares que llevan a la aterosclerosis o a la enfermedad isquémica del corazón, durante los últimos años han aparecido en la literatura un gran número de trabajos sobre el efecto de una pléyade de sustancias con acción fisiológica o farmacológica sobre diversos parámetros en el metabolismo del colesterol.

Podemos, para el objeto de este trabajo, considerar dos aspectos en el metabolismo del colesterol: *a)* el anabólico, es decir su biosíntesis a partir de la acetilcoenzima A y *b)* el catabólico *c* sea su degradación a ácidos y sales biliares.

Tanto la biosíntesis del colesterol, como su transformación a ácidos biliares implican secuencias metabólicas complejas. El último metabolito común entre la secuencia biosintética del colesterol y de otros caminos metabólicos cuantitativamente importantes es la β

hidroxi, β metilglutaril coenzima A, principal fuente de acetoacetato y de hidroxibutirato. Del mevalonato en adelante, la serie de reacciones que llevan al colesterol es, en los mamíferos, prácticamente específica para éste.¹

La degradación del colesterol a ácidos biliares no ha sido dilucidada en su totalidad, aún cuando varios grupos de investigadores, principalmente el de Bergström en Suecia, han puesto de manifiesto los siguientes pasos:²

- a)* Hidroxilación del colesterol en posición 7α .
- b)* Hidroxilación en posición 12α en la serie de reacciones que llevan a ácido cólico.
- c)* Epimerización del oxhidrilo 3β y reducción de la doble ligadura en posición 5-6.
- d)* Oxidación del C-26 formándose el ácido di-6 tri hidroxi coprostánico correspondiente.
- e)* Activación del ácido hidroxi-coprostánico con coenzima A.
- f)* β oxidación en la cadena lateral formándose propionil-coenzima A. En la especie humana, en la rata y en otras especies no hay interconversión entre los intermedia-

¹ Presentado en el simposio sobre "Importancia de los lípidos en ciertos aspectos del metabolismo", en la sesión ordinaria del 17 de agosto de 1966.

² Académico numerario. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

rios de la serie del ácido cólico y del ácido quenodesoxicólico.

- g) Conjugación con taurina o glicina para formar las sales biliares correspondientes. El tauro-ó glicodesoxicolato presente en la bilis es producto de acción microbiana intestinal sobre el ácido cólico, con reabsorción durante la circulación de los ácidos biliares y conjugación en el hígado.³ En el hombre y el conejo no hay transformación de desoxicolatos en colatos en el hígado; en la rata y el ratón sí la hay.³

En vista de la circulación enterohepática del colesterol y de los ácidos biliares, se puede considerar que el colesterol dentro del organismo forma parte de un ciclo o circuito cerrado, cuyos alimentadores son la biosíntesis y la aportación dietaria y cuya salida es la eliminación, en las heces, de una parte del estero, sin cambios y de los productos de transformación, por la flora intestinal, del colesterol o de los ácidos biliares en productos no reabsorbibles.

Desde hace más de quince años se ha indicado que el aumento de colesterol dietético es capaz de disminuir la biosíntesis de colesterol en el hígado, es decir, que el proceso biosintético es autorregulable por un proceso de retroinhibición, demostrable en diversas especies^{4, 5, 6, 7} incluyendo al hombre.⁸ Los datos indicados en la Tabla 1, tomados de Siperstein y Fagan,⁹ indican claramente la inhibición en la incorporación de acetato al colesterol al aumentar éste en la dieta.

En los últimos tres años, el grupo de Siperstein⁹ ha demostrado por experimentos *in vivo*, que el paso clave en el proceso de autoregulación es la reducción de la β hidroxil, β metil-glutaril coenzima A a mavalonato, especulando que la inhibición sea alostérica.

Los mismos autores indican que no se ha logrado demostrar *in vitro* la autoregulación en la biosíntesis del colesterol y consideran a una lipoproteína específica como el efector directo en el mecanismo de la retroinhibición;⁹ sin embargo, los datos que apoyan este hecho también fueron obtenidos *in vivo* y no permiten desechar la posibilidad de que sea un metabolito del colesterol presente en la lipoproteína, y no directamente ésta, el inhibidor.

Recientemente en nuestro laboratorio¹⁰ hemos demostrado la inhibición, *in vitro*, de la incorporación del acetato $1-C^{14}$ al colesterol, por el colesterol mismo, solubilizado en presencia de fosfolípidos, aun cuando la preparación empleada fue tejido en rebanadas, por lo que tampoco se puede eliminar la posibilidad de que el inhibidor sea un producto de transformación del colesterol.

Bloomfield¹¹ ha presentado datos que indican que la mayor excreción de esteroides fecales se correlaciona con un aumento en la biosíntesis de colesterol y ha sugerido que los inhibidores en el proceso biosintético fueran los ácidos biliares eliminados por las heces. Esto estaría de acuerdo con una serie de observaciones, entre ellas la de Myant y Eder,¹² de que la biosíntesis de coles-

terol es mayor en sujetos experimentales con fístula biliar.

La evidencia más directa de que los metabolitos responsables de la regulación en la biosíntesis del colesterol pudieran ser los ácidos o las sales biliares está en la observación de Rimognari y Rodwell¹² de que el colato y el desoxicolato, así como sus conjugados con taurina, inhibieron la reducción de la β indroxi, β metil-glutaril coenzima A a mevalonato, empleando tanto la óxido-reductasa asociada a partículas de hígado de rata, como una preparación soluble de origen bacteriano.

En este sentido, en nuestro laboratorio hemos logrado,¹³ con una preparación de rebanadas de hígado, demostrar una inhibición de 40% en la incorporación de acetato 1-C¹⁴ al colesterol, con 140 μ g de ácido desoxicólico por gramo de tejido fresco; y con 600 μ g, la inhibición fue prácticamente total; el ácido cólico tuvo menos actividad inhibitoria.

Si se considera que el o los compuestos responsables de la inhibición de la biosíntesis del colesterol son los ácidos o las sales biliares, metabolitos finales, cuantitativamente los más importantes en el catabolismo del colesterol, tenemos otro ejemplo, de los pocos que se conocen en mamíferos, de los procesos de autoregulación metabólica por retroinhibición tan comunes en microorganismos. Esto, además del interés académico que representa, abre nuevas perspectivas que permiten mejorar el conocimiento, tanto mecanístico como aplicativo, de los procedimientos en los que se trata de alterar el metabolismo

del colesterol empleando, para fines terapéuticos o de investigación clínica, drogas o condiciones que aceleren los procesos catabólicos de este esterol.

En este sentido podemos mencionar el caso de los compuestos con actividad tiroidea: se sabe que en diversas especies, incluyendo la humana, un estado hipotiroideo se asocia a un alto nivel de la colesterolemia y se tomó este hecho como base para la posible utilización de compuestos de actividad tiroidea como agentes terapéuticos para disminuir el nivel de la colesterolemia, teniendo su empleo el factor limitante de la actividad calorigénica y taquicárdica, obviamente indeseable. Sin embargo, se han diseñado una serie de sustancias estructuralmente relacionadas a las yodo-tironinas, en las que ha sido posible alterar favorablemente la relación entre la actividad calorigénica-taquicárdica y su influencia sobre el metabolismo del colesterol. El efecto y aplicación clínica de estos compuestos ha sido revisada entre otros por Kritchevsky.¹⁴

Algunos de estos compuestos, como los análogos con restos de ácido fórmico, acético o propiónico de la tiroxina o de la triyodotironina o las formas D de la tiroxina o de las di ó triyodotironinas han tenido un marcado efecto hipocolesterolémico, con sólo pequeñas alteraciones en la tasa del metabolismo basal o la frecuencia cardíaca, en sujetos eutiroides.¹⁵

El mecanismo de acción de los análogos de las hormonas tiroideas, aún más, de las mismas tiroxina o triyodotironina no se ha dilucidado totalmen-

te. Entre los datos fragmentarios que se conocen se pueden mencionar:

- a) La tiroxina administrada a ratas intactas¹⁸ o a sujetos humanos hipotiroideos¹⁹ acelera la biosíntesis del colesterol.
- b) En ratas¹⁷ y en sujetos humanos²⁰ el colesterol administrado intravenosamente desaparece más rápidamente en sujetos hipertiroideos que en eu- ó hipotiroideos. El recambio metabólico y la eliminación de colesterol en la bilis también aumentan con la administración de tiroxina o algunos análogos.¹⁷
- c) En ratas hipotiroideas hay una disminución ligera o no hay alteración en la cantidad de ácidos biliares totales, y en los animales hipertiroideos hay un aumento discreto. En cambio la relación ácidos taurocólico / tauroquenedoxicólico se invierte al administrar tiroxina, disminuyendo notablemente la proporción de taurocolato.^{21, 22} En el hombre el panorama es similar, pero la disminución de la relación colato/ quenodesoxicólico es menor.²

Estos hechos parecen indicar que, de una manera general, la disminución de la colesterolemia producida por la tiroxina o sus análogos se debe a que las hormonas tiroideas "aumentan el catabolismo y la excreción del colesterol en mayor proporción que en la que estimulan su síntesis".¹⁷ Sin embargo, si se toma en cuenta la inhibición de la síntesis del colesterol por el colato o el

desoxicolato mencionada antes, el efecto de los compuestos con actividad tiroidea pueden explicarse de una manera más racional en la siguiente forma:

- a) La acción de la tiroxina al cambiar la relación taurocolato/tauroquenedoxicolato sería una inhibición de la 12 α hidroxilasa del hígado.³
- b) La menor proporción de colatos excretada al intestino produciría menos desoxicolato que regresara al hígado. Esto disminuiría la inhibición en la síntesis del colesterol, que entonces se excretaría en mayor cantidad, como tal y en forma de quenodesoxicolato. Esto, debido a reabsorción incompleta en el caso del colesterol (65%) y a la transformación microbiana del quenodesoxicolato, daría un aumento neto en la excreción del colesterol pese al aumento en su síntesis, sin que hubiera un aumento notable en la formación total de ácidos biliares.

Para que esta explicación fuera completa habría que admitir que el ácido quenodesoxicólico inhibe menos, o no inhibe, la síntesis del colesterol. Aún cuando no existen datos directos en este sentido, Behr *et al.*²³ indica que el ácido litocólico y el hidodesoxicólico, los cuales, al igual que el quenodesoxicólico no tienen 12 α OH, no inhiben, sino estimulan la biosíntesis del colesterol.

Si aceptamos que la tiroxina "bloquea" el mecanismo de autoregulación de la biosíntesis y catabolismo del colesterol, otras sustancias que actuaran

al mismo nivel, reducción de la β OH, β Metil glutaril-CoA a mevalonato, podría tener un efecto similar. En este sentido en nuestro laboratorio estamos estudiando el mecanismo de acción de la diosgenina, una sapogenina de estructura similar al colesterol con marcado efecto hipercolesterolemizante²⁴ la cual, como ya se indicó anteriormente,¹⁰ pudiera actuar compitiendo con los ácidos biliares en este mecanismo de autorregulación.

REFERENCIAS

1. Richards, J. H. y Hendrickson, J. B.: *The biosynthesis of steroids, terpenes and acetogenins*. New York, W. A. Benjamin Inc, 1964, p. 4.
2. Bergström, S. y Danielsson, H.: *Factors influencing formation and excretion of bile acids*. En *The control of lipid metabolism*. Biochemical Society Symposia No. 24. Ed. J. K. Grant, Nueva York, Academic Press, 1963, p. 63.
3. Bergström, S., Danielsson, H. y Samuelsson, B.: *Formation and metabolism of bile acids*. En: *Lipid metabolism*, Ed. K. Bloch, Nueva York, John Wiley and Sons, Inc, 1960, p. 291.
4. Gould, R. G.: *Lipid metabolism and atherosclerosis*. Am. J. Med. 11: 209, 1951.
5. Frantz, Jr., I. D., Schneider, H. S. y Hinkelman, B. T.: *Suppression of hepatic cholesterol synthesis in the rat by cholesterol feeding*. J. Biol. Chem. 206: 465, 1954.
6. Gould, R. G., Taylor, C. B., Hagerman, J. S., Warner, y Campbell, D. J.: *Cholesterol metabolism. I. Effect of dietary cholesterol on the synthesis of cholesterol in dog tissue in vitro*. J. Biol. Chem. 201: 519, 1953.
7. Sakakida, H., Shediak, C. C. y Siperstein, M. D.: *The effect of endogenous and exogenous cholesterol on the feedback control of cholesterol synthesis*. J. Clin. Inv. 42: 1521, 1963.
8. Bhattathiry, E. P. M. y Siperstein, M. D.: *Feedback control of cholesterol synthesis in man*. J. Clin. Inv. 42: 1613, 1963.
9. Siperstein, M. D. y Fagan, V. M.: *Studies on the feed-back regulation of cholesterol synthesis*. En: *Advances in Enzyme Regulation*. Ed. K. Weber, New York, MacMillan, Co., 1964.
10. Guzmán-García, J., Laguna, J. y Díaz Zagoya, J. C.: *Influencia de las diosgeninas y algunos derivados en el metabolismo del colesterol*. Trabajo presentado en la Academia Nacional de Medicina, México, 1965.
11. Bloomfield, D. K.: Proc. Nat. Acad. Sci. 50: 117, 1963. Citado en: *Bile Salts Inhibition of Cholesterol Synthesis*. Nutr. Rev. 23: 187, 1965.
12. Fimognari, G. y Rodwell, V. M.: *Cholesterol biosynthesis: Mevalonate synthesis inhibited by bile salts*. Science 147: 1038, 1965.
13. Guzmán-García, J., Laguna, J., y Díaz Zagoya, J. C.: Datos no publicados.
14. Kritchevsky, D.: *Influence of thyroid hormones and related compounds on cholesterol biosynthesis and degradations: A Review*. Metabolism 9: 984, 1960.
15. Boyd, G. S., Montgomery, K. L. y Oliver, M. F.: *Selected studies on various species using dextro-iodothyronines*. En: *Drugs Affecting Lipid Metabolism*. Ed. S. Garattini y R. Paoletti, Amsterdam, Elsevier Publishing, 1961, p. 412.
16. Myant, N. B.: *The thyroid and lipid metabolism*. En: *Lipid Pharmacology*. Ed. R. Paoletti, Nueva York, Academic Press, 1964, p. 299.
17. Preziosi, P.: *Drugs acting on lipid catabolism and excretion*. En: *Lipid Pharmacology*, Ed. R. Paoletti, Nueva York, Academic Press, 1964, p. 415.
18. Fletcher, K. y Myant, N. B.: *Influence of the thyroid on the synthesis of cholesterol by liver and skin in vitro*. J. Physiol. 144: 361, 1958.
19. Gould, R. G.: *The relationship between thyroid hormones and cholesterol biosynthesis and turnover*. En: *Hormones and atherosclerosis research*. Ed. G. Pincus, Nueva York, Academic Press, 1959, p. 75.
20. Kurland, G. S. y J. L. Luca.: *J. Clin. Invest.* 34: 947, 1955, citado en 16.
21. Erickson, S.: *Influence of thyroid activity on excretion of bile acids and cholesterol in the rat*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 94: 582, 1957.
22. Strand, O.: *Effect of D- and L-triiodothyronine and propylthiouracil on the production of bile acids in the rat*. J. Lip. Res. 4: 305, 1963.

23. Beher, W. T., Anthony, W. L. y Baker, G. D. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102: 317, 1959. Citado por Steinberg, D. en *Chemotherapeutic approaches to hyper lipidemia*. Advances in Pharmacology 1: 59, 1962.
24. Laguna, J., Gómez-Puyou, A., Peña, A. y Guzmán-García, J.: *Effect of diosgenin on cholesterol metabolism*. J. Ather. Res. 2: 459, 1962.
25. Laguna, J. Gómez-Puyou, A., Riviello, A. y Guzmán-García, J.: Abstracts of the Vth International Congress of Biochemistry, Moscú, 1961.