

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



**Estudio del comportamiento secretor de las hormonas
gastrointestinales implicadas en la motilidad vesicular de la
colecistitis**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Daniel Ortega López

Directores

Jesús Álvarez Fernández-Represa

Javier Martínez Sarmiento

Madrid 2004

ISBN: 978-84-8466-687-5

© Daniel Ortega López, 1996

**ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO SECRETOR
DE LAS HORMONAS GASTROINTESTINALES IMPLICADAS
EN LA MOTILIDAD VESICULAR DE LA COLELITIASIS**

**Atención Especializada.
Area 7. MADRID**

HOSPITAL UNIVERSITARIO
SAN CARLOS
Madrid, Leguro 141
28041 MADRID

Tel. 91.330.30.00
91.330.30.01

INSALUD

JESUS ALVAREZ FERNANDEZ-REPRESA, CATEDRATICO DE PATOLOGIA Y CLINICA QUIRURGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA: Que el trabajo realizado por Dn. Daniel Ortega López, titulado "Estudio del comportamiento secretor de las hormonas gastro-intestinales implicadas en la motilidad vesicular de la coledoclitiasis", ha sido efectuada bajo mi dirección, y creo puede reunir las condiciones necesarias para obtener el grado de Doctor.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Madrid, a Dos de Noviembre de Mil Novecientos Noventa y Cinco.

Mod. 0000002

Fdo. Prof. Dr. J. Alvarez Fernández Represa:

**Atención Especializada.
Area 7. MADRID**

HOSPITAL UNIVERSITARIO
SAN CARLOS
Madrid, España
28040 MADRID

Tel. 91 330 32 00
Fax 91 330 32 01



JAVIER MARTINEZ SARMIENTO. DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA POR LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA: Que el trabajo titulado "Estudio del comportamiento secretor de las hormonas gastro-intestinales implicadas en la motilidad vesicular de la colelitiasis", realizado por Dn. Daniel Ortega López, ha sido efectuado bajo mi codirección y a mi entender - reúne las condiciones necesarias para ser leida ante un Tribunal Calificador.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente - en Madrid, a Dos de Noviembre de Mil Novecientos Noventa y - Cinco.

Mod. 0000002

A handwritten signature in black ink, appearing to read "J. Martínez Sarmiento", written over a horizontal line.



Fdo. Dr. Javier Martínez Sarmiento.

A mi madre, el ser más querido.

A mi padre, un ejemplo constante durante toda mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof.Dr.D.Jesús Alvarez Fernandez-Represa, director de esta Tesis, por darme la oportunidad de trabajar y aprender a su lado.

Al Dr.D.Javier Martinez Sarmiento, codirector de esta Tesis, por su paciencia y abnegado espíritu investigador; sin su ayuda no hubiera sido posible llevar a buen fin esta empresa... y, sobre todo, por su amistad.

A la Dra.Dña.María Borque Ibarra, por su rigor científico para efectuar las determinaciones hormonales en las que se ha basado este trabajo.

A los compañeros del Servicio de Cirugía del Hospital Universitario San Carlos: Dña.Angela Mallén Valiela, D.Jesús Diaz González, D.Fco.Javier de la Torre González, D.Jose Andrés Sobrino del Riego, Dr.D.Julio Mayol Martínez, D.Pedro González Noguera, Dña.Mercedes Alvarez Bartolomé, Dña.Elisa Montes Posada, Dña.Teresa Calderón Duque, Dr.D.Hipólito Durán Gimenez-Rico, D.Carlos Aparicio Medrano, D.Javier Chicharro Almarza, Dr.D.Jose Luis Gomez Muñoz, D.David Fernandez Rodriguez ...

que han donado con generosidad su sangre, sirviendo como controles sanos en este estudio; y a todos los pacientes...

A la Dra.Dña.Elena Ortiz Oshiro, por su valiosa ayuda en la revisión bibliográfica, cuando esta Tesis no era mas que un proyecto.

A la A.T.S. Dña.Itziar Aldamendi Gomendio por su trabajo infatigable y sus cariñosas reprimendas.

El trabajo ha sido financiado con fondos de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica del Ministerio de Educación y Ciencia. Proyectos: PM88-0040 y PM91-0141.

INDICE

INTRODUCCION

I. LITIASIS BILIAR	
1) Concepto	1
2) Tipos de cálculos	2
3) Factores de riesgo	4
4) Estadíos de la litogénesis	18
II. FISILOGIA DE LA MOTILIDAD BILIAR	26
III. PEPTIDOS GASTROINTESTINALES	32
IV. LOS PEPTIDOS GASTROINTESTINALES IMPLICADOS EN LA FISILOGIA DE LA MOTILIDAD BILIAR	
1.- Colecistoquinina (CCK)	37
1a) Estructura	
1b) Distribución	
1c) Liberación	
1d) Acción sobre la secrección biliar hepática	
1e) Acción sobre la dinámica vesicular	
2.- Somatostatina	45
2a) Estructura	
2b) Distribución	
2c) Liberación	
2d) Acción sobre la secrección biliar hepática	
2e) Acción sobre la dinámica vesicular	

3.- Substancia P	51
3a) Estructura	
3b) Distribución	
3c) Liberación	
3d) Acción sobre la secreción biliar hepática	
3e) Acción sobre la dinámica vesicular	
4.- Neurotensina	54
4a) Estructura	
4b) Distribución	
4c) Liberación	
4d) Acción sobre la secreción biliar hepática	
4e) Acción sobre la dinámica vesicular	

V. LOS PEPTIDOS G-I EN LA LITOGENESIS

- Alteración de la motilidad vesicular y litiasis biliar	58
-----------------------------------------------------------------------	----

HIPOTESIS

I. Planteamiento genérico	62
II. Objetivos concretos	63

METODOLOGIA

1. Diseño del trabajo	64
2. Ambito del estudio	
3. Selección de pacientes	
4. Instrumentalización	65
5. Métodos	66

RESULTADOS

I.- Colecistoquinina	70
1.- Estadística descriptiva	
2.- Estadística analítica. Pruebas de normalidad	
3.- Comparación de medias independientes (Pacientes-Controles)	
a) Estudio comparativo en función del sexo	
b) Estudio comparativo en función de la edad	
c) Estudio comparativo en función del peso corporal	
4.- Análisis de la varianza multivariante	
5.- Estudio de la CCK postprandial	
en el intervalo Basal-30 minutos	87
II.- Substancia P	90
1.- Estadística descriptiva	
2.- Estadística analítica. Pruebas de normalidad	
3.- Comparación de medias independientes (Pacientes-Controles)	
a) Estudio comparativo en función del sexo	
b) Estudio comparativo en función de la edad	
c) Estudio comparativo función del peso corporal	
4.- Análisis de la varianza multivariante	
III.- Neurotensina	106
1.- Estadística descriptiva	
2.- Estadística analítica. Pruebas de normalidad	
3.- Comparación de medias independientes (Pacientes-Controles)	
a) Estudio comparativo en función del sexo	
b) Estudio comparativo en función de la edad	
c) Estudio comparativo en función del peso corporal	
4.- Análisis de la varianza multivariante	

IV.- Somatostatina	122
1.- Estadística descriptiva	
2.- Estadística analítica. Pruebas de normalidad	
3.- Comparación de medias independientes (Pacientes-Controles)	
a) Estudio comparativo en función del sexo	
b) Estudio comparativo en función de la edad	
c) Estudio comparativo en función del peso corporal	
4.- Análisis de la varianza multivariante	

COMPORTAMIENTO GLOBAL DE LAS HORMONAS GASTROINTESTINALES	138
-------------------------------------------------------------------------------	-----

DISCUSION	
- Colecistoquinina	140
- Substancia P	149
- Neurotensina	152
- Somatostatina	156

CONCLUSIONES	160
-------------------------------	-----

BIBLIOGRAFIA	161
-------------------------------	-----

Dedicado a: mi madre, el ser más querido.
mi padre, un ejemplo constante durante toda mi vida.

Dedicado a: mi madre, el ser más querido.

mi padre, un ejemplo constante durante toda mi vida.

I. LITIASIS BILIAR

1) CONCEPTO

En el momento actual, la colelitiasis es considerada en parte como una enfermedad hepática, en la cual, el dato patogénico fundamental es la secreción por el hígado de una bilis litogénica. Esta bilis litogénica contiene un exceso relativo de colesterol en proporción a los lípidos solubilizantes: ácidos biliares y fosfolípidos (1,2,3,4).

Sin embargo, la vesícula no solo juega un papel pasivo de reservorio, en donde la bilis patológica secretada por el hígado sedimentaría formando cálculos. Hay dos factores que actúan directamente sobre la vesícula biliar y otorgan a ésta un papel determinante en el origen de los cálculos biliares (5), son: la estasis vesicular y la presencia de sustancias "nucleantes" o "cementantes", segregadas por la mucosa vesicular y que actúan de forma decisiva para que se originen microcristales de colesterol (6).

Así pues, el cálculo biliar es el resultado del desequilibrio físico-químico en la dilución de los componentes orgánicos e inorgánicos de la bilis, unido a un "entorno" favorable como es la estasis y la presencia de mucina cementante.

Todo esto hace que, conceptualmente, la litiasis biliar también se entienda como una enfermedad metabólica, asociada en muchas ocasiones a otros desórdenes y enfermedades del metabolismo como: obesidad, diabetes e hiperlipemias.

2) TIPOS DE CALCULOS

Clásicamente, en los humanos se han descrito tres tipos de piedras:

a) Cálculos, en los que el componente fundamental es el colesterol.

Constituyen el 75-85% de las litiasis en nuestro medio.

b) Cálculos pigmentarios o de bilirrubina. Se presentan con una frecuencia entre el 10-20%.

c) Litiasis con predominio de sales cálcicas. Representan menos del 5% de las colelitiasis.

a) LITIASIS DE COLESTEROL

Son piedras en las que la concentración de colesterol supera el 30%.

Suelen encontrarse flotando en la bilis. Según su riqueza en colesterol, se subdividen en:

* Cálculos puros de colesterol.

En su composición aparece como componente predominante el colesterol en un 95-99%. Son de coloración amarillenta, superficie granulosa, y muchas veces son únicos, pudiendo alcanzar un gran tamaño.

Al corte presentan un aspecto característico, con estrías de disposición radial constituidas por cristales de monohidrato de colesterol.

* Cálculos mixtos de colesterol y bilirrubinato cálcico.

Son las más frecuentes, constituyendo el 90% de las litiasis de colesterol. Se componen en un 90% de colesterol y más del 5% de bilirrubinato cálcico; pudiendo también tener proteínas, hidratos de carbono y detritus celulares. Son múltiples, de coloración variable amarillo-parduzca y superficie lisa afacetada. Al corte, tienen un núcleo pardo constituido por detritus celulares y periféricamente capas concéntricas de una mezcla de colesterol y bilirrubinato cálcico.

b) LITIASIS PIGMENTARIA

Contienen más de un 50% de bilirrubinato cálcico. Se subdividen en dos tipos:

*** Cálculos puros de bilirrubina, "piedras negras".**

Se componen en su mayor parte de bilirrubinato cálcico (hasta un 80%), fosfato o carbonato cálcico y colesterol en menos del 10% (7).

Son múltiples, pequeños, coloración verde oscuro-negro y superficie granulosa irregular, como moras.

Según su riqueza en carbonato cálcico, pueden ser radiopacos.

*** Cálculos pigmentarios, "marrones".**

Se componen de bilirrubinato cálcico hidrogenado en un 30-80%, sales cálcicas de ácidos grasos (palmitato) en un 10-70%, colesterol 2-30% y mucina en un 5-15%. No contienen fosfato ni carbonato cálcico.

Son radiotransparentes y presentan consistencia media-blanda, color pardo-marrón y superficie rugosa.

c) LITIASIS DE CALCIO

Se componen en su mayor parte de sales de carbonato cálcico, aunque también tienen sales de palmitato, fosfato y bilirrubinato cálcico.

Es el cálculo menos frecuente. Se presentan con formas poliédricas afacetados, superficie lisa y color blanco-grisáceo.

3) FACTORES DE RIESGO LITOGENICO

La litiasis biliar es una patología de origen multifactorial, en la cual el origen y crecimiento de las piedras puede verse favorecido por la existencia de numerosos factores de riesgo.

En general, los factores de riesgo se pueden clasificar en dos grandes grupos, según el tipo de piedra a que pueden dar lugar:

LITIASIS DE COLESTEROL - FACTORES ETIOLOGICOS

- INFLUENCIAS GENETICAS Y ETNICAS -

Algunas razas como la hebrea, nativos del caúcaso e indios americanos (8), parecen presentar una predisposición genética para la formación de cálculos biliares. Se ha comprobado que estas poblaciones presentan una secreción de bilis hepática sobresaturada de colesterol y pobre en ácidos biliares (9).

- EDAD -

Existe una relación directa entre el aumento de la edad y la incidencia de colelitiasis (10). La bilis, con el paso de los años y con independencia del sexo (11), se segrega más saturada de colesterol (12). Junto a esto, también se ha comprobado una disminución de los ácidos biliares en la bilis de los viejos.

En los ancianos aparece un aumento de ácido deoxicólico en el pool de ácidos biliares; posiblemente debido a un incremento de la 7 alfa dehidroxilación anaerobia en el íleon terminal como consecuencia del aumento de la flora intestinal que aparece en estas edades.

No se sabe con certeza la influencia de la edad sobre la motilidad vesicular. Un estudio reciente en cobayas, sugiere, que la combinación de

un deterioro de la contractilidad vesicular adquirido con la edad y una bilis litogénica, actúan en conjunto para promover la colelitiasis (13).

Sin embargo, en estudios realizados en humanos por Boyden y Grantham (14) y Khalil et al.(15) se comprobó que la alteración de la motilidad vesicular no es una consecuencia de la edad, y se requieren otros factores, tales como el aumento de la secreción de colesterol para la formación de litiasis.

- DIETA -

Aunque no hay estudios epidemiológicos concluyentes, puede afirmarse que la dieta es un factor crucial para la litogénesis, sugiriendo que la litiasis biliar es una manifestación de sobrenutrición. Puntualizando más, las dietas hipercalóricas, ricas en grasas saturadas, están asociadas con un aumento del riesgo de formación de piedras de colesterol (16); como puede apreciarse, el factor determinante es el tipo cualitativo de grasa.

Así mismo, el consumo excesivo de azúcares refinados (sacarosa) (16), harinas blancas refinadas y la escasez de fibras vegetales en la dieta (18) elevan el riesgo de padecer litiasis, por aumento de ácidos biliares secundarios y disminución de ácidos biliares primarios, lo que se traduce en una bilis pobre en sales biliares.

Estos datos sugieren que la litiasis biliar es una patología de comunidades económicamente desarrolladas, con un mismo patrón dietético.

- OBESIDAD -

Las personas obesas tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de padecer litiasis biliar que las no obesas, apareciendo esta patología

aproximadamente en el 40% de los obesos (19). En los pacientes con obesidad mórbida (más del 150% del peso ideal), la incidencia de litiasis biliar se eleva por encima del 90% de los casos (20).

Curiosamente, se ha comprobado que los obesos sometidos a drásticas pérdidas de peso, pueden también desarrollar litiasis que no existía previamente. Durante la pérdida rápida de peso, aumenta más aún el colesterol biliar, incrementándose en gran manera el riesgo de formación de piedras (21).

Los sujetos obesos tienen aumentada tanto la tasa de síntesis de colesterol como su secreción en la bilis, volviéndose ésta más litogénica (17). Ha sido evaluado recientemente el efecto de la obesidad sobre la función vesicular (22) y se ha comprobado que la obesidad "per se" no altera la función motora vesicular.

- DISLIPEMIAS -

Algunos trastornos del metabolismo de los lípidos, pueden actuar como un factor de riesgo para la aparición de colelitiasis.

Es un hecho confirmado que el aumento de triglicéridos en sangre, se asocia con un incremento de la frecuencia de litiasis biliar de colesterol (23,24). Clásicamente, se ha descrito un incremento de la incidencia de piedras en la vesícula en las hiperlipoproteinemias familiares HLP IV y HLP IIb (25), que cursan con aumento de los triglicéridos séricos.

Por el contrario, la hipercolesterolemia no parece guardar relación con la colelitiasis (26).

- DIABETES MELLITUS -

Desde hace algún tiempo, se cuestiona en algunos trabajos que la diabetes sea, realmente, un factor de riesgo de colelitiasis (27).

Ya que la obesidad e hiperlipemia están con frecuencia asociadas con la diabetes, es probable que la asociación a menudo citada de diabetes y litiasis, esté representada actualmente por pacientes diabéticos con obesidad e hiperlipidemia.

Mediante estudio colecistográfico y escintigráfico de una gran población, se ha demostrado que los diabéticos tienen una pobre contractilidad vesicular en relación con la neuropatía diabética (28,29). Así mismo, los diabéticos con neuropatía autonómica tienen mayor alteración en el vaciamiento que los diabéticos sin neuropatía.

Estos datos sugieren que el vaciamiento vesicular en la diabetes es incompleto, y los desórdenes de la motilidad pueden estar relacionados por mecanismos desconocidos con la neuropatía.

- SEXO. HORMONAS SEXUALES -

La litiasis biliar es una patología más frecuente en el sexo femenino, con una proporción mujer/hombre de 2-3/1 (30).

La observación de que este predominio por el sexo femenino aparece después de la pubertad (31), hizo pensar a los autores que podía ser debido a factores hormonales (32).

Existen diferencias significativas en cuanto al sexo en todas las décadas de la vida, pero el predominio por el sexo femenino es más manifiesto en los grupos de población menores de 30 años y mayores de 50 años.

Hoy día, está demostrado a nivel experimental el efecto litogénico de los estrógenos. La influencia hormonal de los estrógenos como factor de riesgo de litiasis biliar, puede ocurrir de forma exógena o endógena.

a.- FACTORES HORMONALES EXOGENOS.-

a₁.- Contraceptivos orales.-

Existe controversia en cuanto a la influencia de los contraceptivos en la aparición de litiasis biliar (33,34,35,36).

Parece claramente demostrado que los contraceptivos orales favorecen la litiasis biliar en mujeres por debajo de los 30 años (37,38).

El riesgo de formar piedras en la vesícula, parece guardar relación con la dosis de estrógenos administrada en los contraceptivos, con independencia de la edad de la mujer (39). Como conclusión de los trabajos llevados a cabo para estudiar el papel litogénico de los anticonceptivos esteroideos (40,41), se puede afirmar, que el aumento del riesgo de litiasis asociado a su ingesta se debe probablemente más al aumento de saturación del colesterol biliar que a los pequeños cambios observados en la motilidad vesicular.

a₂.- Tratamiento con estrógenos sustitutivos.-

La capacidad de los estrógenos para inducir colelitiasis es un hecho demostrado (42,37). Tal circunstancia ha sido recientemente documentada mediante un estudio de pacientes varones afectos de cáncer prostático metastásico (43). De igual forma, se ha comprobado en mujeres menopáusicas tratadas con estrógenos sustitutivos (44,45).

El tratamiento con estrógenos, se asoció con un aumento del 40% en la secreción de colesterol en la bilis y como consecuencia un aumento del

índice litogénico de la bilis vesicular y una moderada reducción de ácido quenodeoxicólico en la bilis. Sin embargo, parece que los estrógenos no alteran ni el volumen vesicular ni el vaciamiento.

b.- FACTORES HORMONALES ENDOGENOS.-

b₁.- Embarazo.-

El embarazo es un factor de riesgo importante en la patogenia de la colelitiasis (42,46), y quizás sea el factor de riesgo más importante en las mujeres por debajo de 25 años (47).

Existe una relación directa entre la enfermedad y el número de embarazos (26,33,37).

Se ha observado que el riesgo litogénico se incrementa más durante el último trimestre del embarazo (34); en esta fase del embarazo, la bilis comienza a sobresaturarse de colesterol volviéndose litogénica y la vesícula se hace perezosa, con vaciamiento incompleto y aparece distendida. De esta forma, la estasis de una bilis litogénica en el interior de la vesícula conduce a la formación de barro intravesicular o incluso al establecimiento de una litiasis manifiesta (48).

Al final del embarazo, el volumen vesicular de reposo y el volumen residual tras las comidas es el doble del normal, aunque disminuye rápidamente tras el parto y vuelve al estado normal a las dos semanas del postparto.

Ecográficamente, se ha objetivado que las concrecciones de barro vesicular desaparecen al año del parto (48).

Así, los efectos del embarazo en la formación de litiasis son transitorios y se deben probablemente a los altos niveles de hormonas esteroides femeninas que aparecen durante la gestación.

Tras un estudio en el que se midió el efecto de los estrógenos y de la progesterona sobre la contractilidad in vitro del músculo liso vesicular, se puede concluir que es la progesterona y no el estrógeno, la responsable de la alteración de la contractilidad vesicular característica del embarazo (49).

b₂.- Menopausia.-

Sigue sin aclararse si, durante la menopausia, puede existir un aumento del riesgo de litiasis biliar debido a trastornos de las hormonas sexuales endógenas; o por el contrario las piedras que presentan este grupo de mujeres, se formaron durante su vida fértil y han permanecido muchos años silentes. A este respecto, se han publicado trabajos contradictorios (33,37).

Algunos autores sostienen que la obesidad, como trastorno metabólico frecuente en las mujeres postmenopáusicas, estaría íntimamente relacionado con las alteraciones de las hormonas sexuales, y los dos factores de riesgo, juntos, potenciarían el desarrollo de esta patología (48).

- ENFERMEDADES Y CIRUGIA DEL ILEON TERMINAL -

La enfermedad inflamatoria del ileon terminal triplica el riesgo de padecer litiasis biliar (50). La aparición de cálculos se ve favorecida por el tiempo de evolución de la enfermedad; así, pacientes con enfermedad de Crohn de más de 20 años de evolución, presentan colelitiasis en más del 50% de los casos (51).

Las resecciones quirúrgicas del ileon terminal favorecen, igualmente, el desarrollo de cálculos biliares, existiendo una relación directa entre la

longitud del segmento intestinal resecado y la incidencia de colelitiasis (52,53,54).

Así mismo, los procedimientos de by-pass intestinales como tratamiento de la obesidad mórbida, van seguidos de una alta incidencia de litiasis biliar.

Tanto en las enfermedades inflamatorias como en la cirugía resectiva del ileon terminal, el mecanismo patogénico de la litiasis se cree debido a la falta de reabsorción ileal de los ácidos biliares y su consiguiente pérdida en las heces; con lo cual disminuye su pool en el organismo, y, lo que es más importante, disminuye su presencia en la bilis por incapacidad de síntesis hepática para compensar las pérdidas, dando lugar a una bilis litogénica.

- CIRUGIA GASTRICA -

Las intervenciones quirúrgicas de resección gástrica, son, una vez más, otro factor de riesgo sujeto a controversia.

Para algunos autores, esta cirugía va seguida de litiasis biliar en un apreciable porcentaje de casos (55); máxime si la cirugía gástrica se acompaña de vagotomía.

Los trabajos retrospectivos realizados sobre una amplia muestra de pacientes operados, no encuentran diferencias significativas en cuanto a la incidencia de litiasis con los pacientes no operados (56).

Así mismo, revisiones retrospectivas sugieren que la vagotomía troncular predispone a la formación de litiasis (57,58); sin embargo, en un estudio reciente en pacientes sometidos a vagotomía, se comprobó que la respuesta contráctil vesicular tanto a la CCK endógena como exógena está significativamente aumentada (59,60).

Como contrapunto de lo anteriormente expuesto, es un hecho demostrado que la colelitiasis aparece en casi el 50% de los pacientes sometidos a gastrectomía total (61). Este alto porcentaje de litiasis, es probable que sea debido no tanto a la vagotomía troncular que se realiza con esta técnica quirúrgica, como a la nutrición parenteral prolongada a que son sometidos estos enfermos en el postoperatorio inmediato.

Así pues, es una realidad que tras la cirugía gastroduodenal aumenta el riesgo de litiasis biliar; no obstante sigue sin conocerse el mecanismo exacto que da lugar a la formación de la piedra.

- FARMACOS -

Las drogas hipolipemiantes, como el clofibrato y el ácido nicotínico, parece que aumentan el riesgo de aparición de piedras en la vesícula. Se piensa que su efecto litogénico es debido a la movilización de los depósitos de colesterol de los tejidos, aumentando así, la excreción biliar de colesterol (62,63). No obstante, es imposible atribuir a estos fármacos todo el papel litogénico, ya que, no hay que olvidar que estos enfermos poseen, previamente, dos factores de riesgo muy importantes:

la hiperlipemia y, sobre todo, la obesidad que, con gran frecuencia está asociada.

Las resinas de intercambio iónico como la colestiramina, son drogas de acción antiateroma que también han sido involucradas como factores de riesgo de litiasis. La asociación de clofibrato y colestiramina, utilizados en el tratamiento de las hiperlipemias, parecen potenciar claramente el riesgo de formación de cálculos en la vesícula (64).

Hay una serie de fármacos como la clorpromazina, metiltestosterona, haloperidol, derivados de la oxacilina y la ciclosporina A, que producen

colestasis intrahepática como efecto secundario indeseable. Esto puede dar lugar entre otras alteraciones fisiopatológicas, a la formación de litiasis en la bilis.

- OTRAS PATOLOGIAS -

La colelitiasis y las vasculopatías arterioscleróticas tienen un factor etiológico común: el trastorno del metabolismo del colesterol. Este hecho hace que también los cálculos sean comunes en los pacientes con cardiopatías coronarias (65).

La llamada "Tríada de Saint" que agrupa la asociación de colelitiasis, hernia de hiato y divertículos en el colon, afecta al 1% de las litiasis. Es posible que factores de riesgo para la litiasis como edad, obesidad, estreñimiento y embarazo, sean comunes en el desarrollo de las tres patologías.

Los pacientes que han sufrido un trauma importante en la médula espinal, tienen aumentado el riesgo de formación de litiasis (66). En un estudio prospectivo, se demostró una prevalencia para la colelitiasis del 49% . Quizá haya que buscar como mecanismo patogénico una motilidad vesicular anormal tras la lesión medular.

La hidatidosis hepática se acompaña de litiasis biliar en un 15% de los casos. Se han barajado como posibles factores responsables: fístula biliar con colangitis, odditis, compresiones extrínsecas de la vía biliar por el propio quiste y la presencia de membranas hidatídicas en la vía biliar, que originarán todas ellas una estasis de la bilis, con o sin infección añadida (67). Por último, en la mucoviscidosis, se producen microcálculos que darán lugar a colelitiasis macroscópica en casi la mitad de los niños que padecen esta enfermedad (68).

LITIASIS PIGMENTARIA - FACTORES ETIOLOGICOS

Las piedras pigmentarias se dan con la misma frecuencia en el varón que en la mujer. La incidencia de litiasis pigmentaria en USA alcanza casi el 30% de los cálculos biliares, con 27% de piedras negras y 1-2% de piedras marrones.

En Europa, la tasa de prevalencia media para este tipo de cálculos es del 10% ; mientras que en Oriente, zona de máxima incidencia, puede alcanzar hasta el 70% de las litiasis.

- EDAD -

Aunque se desconoce el mecanismo patogénico, la incidencia de piedras pigmentadas aumenta con la edad.

- RAZA -

Al contrario de lo que ocurría con la litiasis de colesterol, la litiasis biliar pigmentaria es infrecuente entre los indios americanos y presenta una incidencia semejante en la raza blanca y en la negra (69).

Es característicamente, una patología de países orientales. Posiblemente sean las infecciones endémicas de estos países y el tipo de alimentación, los factores responsables de esta mayor incidencia.

- HEMOLISIS -

Aquellas enfermedades hematológicas que cursan con hemólisis crónica, se asocian con un aumento de litiasis biliar pigmentaria de cálculos negros de bilirrubina.

El 50% de los pacientes con anemia de células falciformes, desarrollan litiasis pigmentaria antes de los 25 años de edad (70).

Sin embargo, muchos pacientes con hemoglobinopatía falciforme que presentan una marcada hemólisis, no desarrollan litiasis; por lo tanto, debe haber otros mecanismos responsables de la litiasis, además del aporte excesivo al hígado de bilirrubina indirecta (71).

- CIRROSIS HEPATICA -

Los enfermos con cirrosis hepática presentan litiasis biliar pigmentaria con una frecuencia muy superior a la de la población general. Según datos recientes obtenidos de autopsias, esta prevalencia se cifra en el 25-30%, presentándose de forma indistinta en los dos sexos (72).

Se ha comprobado que la incidencia de litiasis, guarda una relación directa con el tiempo de evolución de la cirrosis y con la concentración sérica de bilirrubina directa.

La cirrosis como factor de riesgo, tiene también una gran importancia en los países de oriente.

- NUTRICION PARENTERAL -

Los pacientes que reciben nutrición parenteral total (NPT) durante semanas, tienen un riesgo mayor de padecer litiasis pigmentaria (73).

Es posible que en estos casos, al no ingerir alimentos por vía oral, falte el estímulo para la liberación de CCK, lo que origina hipomotilidad vesicular y estasis de la bilis en la vesícula. Esta es la razón por la que casi todos los pacientes que reciben NPT durante más de 6 semanas, forman barro y microlitiasis en la vesícula (73).

En estas circunstancias, la incidencia de colelitiasis va a estar en relación directa al tiempo que están los pacientes recibiendo la NPT.

- ENFERMEDAD CELIACA -

Aunque en la enfermedad celíaca puede haber alteraciones en los lípidos biliares y en el pool de ácidos biliares, el principal mecanismo de formación de litiasis es la estasis de la bilis en la vesícula.

Los pacientes con enfermedad celíaca tienen vesículas dilatadas, que no se contraen tras la ingesta de comida (74). El mecanismo de alteración de la contractilidad vesicular puede deberse a un defecto en la liberación de CCK por el intestino enfermo.

- INFECCION -

En condiciones normales la bilis es estéril; y no obstante, las infecciones biliares no son infrecuentes. Se ha podido constatar que la mayoría de los cultivos de bilis procedente de vesículas con piedras pigmentarias negras, son negativos; este hecho, prácticamente descarta la infección como un factor patogénico primordial en este tipo de litiasis.

Por el contrario, en los cálculos pigmentarios marrones, los cultivos de bilis son positivos en el 90-100% de los casos (75,76); lo cual ha llevado a considerar que la infección juega un papel crucial en la patogénesis de este tipo de cálculos; sin embargo, es imposible demostrar si la infección precede a la formación de piedras o bien es a la inversa. Este hecho unido a que no siempre es posible encontrar infección en la litiasis pigmentaria marrón, hace que, pueda pensarse además en otros mecanismos patogénicos (77).

La teoría infecciosa, se confirma desde el punto de vista epidemiológico en los países del continente asiático, en donde existe un predominio absoluto de la litiasis pigmentaria parda y, además, puede constatarse la mayor frecuencia de infección en la bilis vesicular (78).

La bacteria más frecuentemente aislada (80% de los cultivos) es la *Escherichia Coli*; con menos frecuencia pueden aparecer: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Streptococo*, *Citrobacter* y *Pseudomona*. Entre los anaerobios, pueden encontrarse *Bacteroides*, *Clostridium* y *Peptococo* (79).

En los países de Oriente, se detectan con frecuencia parasitosis de la vía biliar y la vesícula por *áscaris lumbricoides*, *actinomicas* y *clonorchis sinensis*. A menudo, estos parásitos obstruyen las vías biliares intra o extrahepáticas favoreciendo la formación de cálculos a esos niveles (80).

En ocasiones, pueden aparecer huevos y fragmentos cuticulares de estos parásitos en el interior de las piedras marrones.

En conclusión, parece que la infección es un factor de riesgo importante en la patogénesis de la litiasis pigmentaria marrón.

4) ESTADIOS DE LA LITOGENESIS

- FORMACION DE PIEDRAS DE COLESTEROL -

Las piedras de colesterol se originan y desarrollan a partir de un desequilibrio surgido entre los componentes de la bilis. Así, cuando la bilis secretada por el hígado lleva un aumento de colesterol en relación a los ácidos biliares y lecitina, se produce una sobresaturación pudiendo tener lugar la precipitación del exceso de colesterol en forma de cristales.

Fases de la litogénesis.- Small (81).

Fase I.- Existe una predisposición genética o metabólica que puede llevar a una sobresaturación de colesterol.

Fase II.- La sobresaturación de la bilis con colesterol es una realidad bioquímica que se confirma mediante la determinación del llamado "índice litogénico".

Fase III.- Se produce la "nucleación" o precipitación de cristales de monohidrato de colesterol en el seno de una bilis sobresaturada.

Fase IV.- Los microcristales de colesterol se agrupan dando lugar a cálculos macroscópicos.

Fase V.- Aparecen síntomas clínicos producidos por los cálculos.

De forma más esquemática, en la formación de piedras de colesterol se pueden reconocer tres estadios, que se producen de forma sucesiva y simultánea en el interior de la vesícula biliar:

I.- Sobresaturación de la bilis.

II.- Nucleación o cristalización.

III.- Crecimiento de los cristales.

Estadío I : Sobresaturación de la bilis.

La secreción por el hígado de una bilis sobresaturada se puede deber a dos tipos de trastornos fisiopatológicos:

a) Aumento de la secreción biliar de colesterol.-

A su vez puede originarse por:

a₁) Aumento de la síntesis hepática.

a₂) Aumento del transporte biliar.

a₁.- Aumento de la síntesis hepática de colesterol.-

Este hecho puede observarse en las siguientes situaciones:

* Aumento de la enzima HMG CoA reductasa (82).

* Obesidad (19).

* Estados de hipertrigliceridemia (23), aunque, por otra parte, también se ha descrito aumento en la síntesis de ácidos biliares en hipertrigliceridemias familiares (25).

* Edad avanzada, probablemente por disminución de la actividad de la 7 α hidroxilasa, con disminución del catabolismo del colesterol (11).

* La raza india americana y hebrea presentan una bilis rica en colesterol y pobre en ácidos biliares (9). Actualmente no se sabe si esto es debido a un descenso de la síntesis de ácidos biliares o a una disminución en su conversión a partir del colesterol en la célula hepática, probablemente por defecto enzimático de carácter genético o étnico.

a₂.- Aumento del transporte biliar de colesterol.-

Puede producirse en los siguientes estados:

* Individuos obesos, sin modificación del pool de ácidos biliares (82).

- *Circulación enterohepática de ácidos biliares acelerada con aumento del número de ciclos/día.* Este hecho puede estar producido por distintas causas: una mayor contractilidad vesicular con incremento en la liberación de ácidos biliares; aumento del tránsito intestinal que acelera el transporte de los ácidos biliares al lugar de absorción, o bien, que una cierta cantidad de ácidos biliares se absorva de forma anómala en porciones proximales del intestino delgado, dando lugar a un circuito enterohepático corto.

En principio, este mayor aporte de ácidos biliares al hepatocito se traduciría en una inhibición por feed-back (-) de su síntesis hepática, y finalmente, se produciría una disminución del tamaño del pool de ácidos biliares con una síntesis hepática normal.

Así pues, existe una relación inversa entre el número de ciclos/día enterohepáticos y el tamaño del pool de ácidos biliares (85).

Algunos autores defienden que en esta situación y en condiciones de ayuno prolongado, en que los ácidos biliares son secuestrados en la vesícula, puede ocurrir que el remanente de los ácidos en la bilis sea insuficiente para solubilizar el colesterol.

Se ha especulado sobre la posible existencia en el hepatocito de un sistema de feed-back (-) hipersensible, mediante el cual, la llegada de pequeñas cantidades de ácidos biliares al hígado, producirían la sensibilización de un sistema enzimático hipersensible que bloquearía el aumento de la síntesis que debiera producirse.

En conclusión, el tamaño del pool de sales biliares se encontraría disminuido en presencia de una síntesis hepática normal (85).

b₂.- Pérdida intestinal excesiva de sales biliares.-

Se va a producir en todas aquellas situaciones patológicas con lesión de la mucosa del intestino delgado distal y consiguiente afectación de su facultad reabsortiva:

- Enfermedad de Crohn (86).
- Colitis ulcerosa (87).
- Resecciones y by-pass intestinales, que conducen igualmente a una gran pérdida de ácidos biliares por las heces (88).
- El uso terapéutico de resinas de intercambio iónico (ej, colestiramina), produce un bloqueo de la reabsorción intestinal de ácidos biliares y por lo tanto una importante disminución del pool de ácidos biliares junto a un marcado aumento del índice litogénico biliar (64).

-INFLUENCIA DE LOS PEPTIDOS GASTROINTESTINALES EN LA SECRECION BILIAR -

Es importante hacer mención de la función que determinados péptidos gastrointestinales tienen sobre la secreción biliar.

Existen tres polipéptidos intestinales implicados en la estabilidad de la secreción biliar hepática.

La secretina estimula la secreción a nivel de los ductos hepáticos de una bilis rica en agua y bicarbonato, en tanto que la serotonina tiene un efecto (experimental) antagonista de la secretina.

Por otra parte, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) parece inhibir la secreción global de bilis por el hígado.

En conclusión, estos péptidos junto con los que van a ser objeto de estudio en este trabajo, contribuyen al mantenimiento de una dilución adecuada en la bilis.

Estadío II : Nucleación o cristalización del colesterol.

Una bilis sobresaturada de colesterol (bilis litogénica), es una condición necesaria pero no suficiente para que se formen cálculos biliares.

Mediante observación con microscopio de alta resolución, se ha comprobado que, las bilis litogénicas son más ricas en vesículas constituidas por fosfolípidos unilaminares que transportan el exceso de colesterol.

Cuando en el interior de estas vesículas, la relación colesterol/lecitina es superior a 1, las vesículas se fusionan formando agregados multilaminares, que a su vez se adhieren entre sí para formar liposomas de gran tamaño. Las moléculas de colesterol del interior de los liposomas sufren entonces una transformación física espontánea e irreversible, pasando desde un estado líquido cristalino hasta la formación de microcristales de monohidrato de colesterol.

De forma simultánea con estos procesos, se produce otro fenómeno trascendental en el interior de la vesícula biliar. Las moléculas de lecitina de la bilis, ricas en ácido araquidónico, son reabsorvidas por la mucosa, y una vez aquí, se produce su hidrólisis en ácido araquidónico libre y lisolecitina.

El ácido araquidónico activa la cascada de síntesis de prostaglandinas, las cuales son unos potentes estimulantes de la secreción de mucoproteínas a la luz vesicular. Este gel de mucina glicoproteica se adhiere a la mucosa y actúa como substancia cementante que atrapa los agregados de liposomas y los microcristales de colesterol, formando un gel espeso que ha sido denominado "barro biliar", y se considera el estadio previo a la litiasis biliar (89).

Así pues, estas mucoproteínas segregadas por la mucosa vesicular son consideradas, por muchos autores, como el principal factor nucleante o cementante (90,91,92).

Estadio III : Crecimiento de cristales.

La aparición de barro biliar en el interior de la vesícula, no va a conducir en todos los casos, de forma irreversible a la formación de litiasis; ya que, ante una vesícula que vacía eficazmente, se va a producir el drenaje y eliminación de este barro junto con la bilis a la luz duodenal.

Sin embargo, se ha comprobado que en las fases iniciales de la litogénesis y de forma simultánea al proceso de cristalización, se produce un trastorno de la contractilidad vesicular que se traduce en estasis biliar en el interior de la vesícula (93,94). Esta estasis vesicular va a favorecer de forma secundaria la nucleación de cristales, la fusión de los microcálculos, y, en definitiva el crecimiento de los cristales hasta formar la piedra macroscópica.

Por otro lado, la estasis va a provocar una mayor reabsorción de lecitina por la mucosa vesicular, la cual al transformarse en lisolecitina producirá la irritación química de la mucosa.

Esta mucosa inflamada secretará mucoproteínas y producirá una importante alteración de la permeabilidad de la pared vesicular, con una mayor absorción de agua y ácidos biliares, lo cual va a originar un incremento de la sobresaturación del colesterol biliar, completándose de esta forma un círculo vicioso.

Como conclusión, se puede afirmar que la sobresaturación biliar de colesterol y la alteración del vaciamiento, son factores patogénicos

interdependientes más que independientes para la formación de las piedras (95).

- FORMACION DE PIEDRAS DE BILIRRUBINA -

Las piedras pigmentarias son el resultado de la precipitación de la bilirrubina no conjugada en la bilis (96).

El aumento de bilirrubina desconjugada presente en la bilis de los pacientes con litiasis pigmentaria, deriva de la hidrólisis a partir de la forma conjugada por la acción de la enzima beta glucuronidasa procedente de las bacterias que contaminan la bilis (97). Posteriormente, la bilirrubina no conjugada se combinará con Ca^{++} libre, formando una sal insoluble en agua, el bilirrubinato cálcico, que va a precipitar formando microcálculos.

No obstante, este mecanismo patogénico no puede aplicarse en los países Occidentales, donde las piedras de bilirrubina se presentan, casi siempre, en ausencia de infección biliar. Es posible que en estas situaciones, la solubilidad de la bilirrubina se vea condicionada por cambios en el pH y oscilaciones en las concentraciones de Ca^{++} en el interior de la vesícula como consecuencia de la estasis vesicular.

Por último, la bilirrubina también puede precipitar con las glicoproteínas sulfatadas que se segregan en situaciones de inflamación y estasis vesicular (98).

II - FISILOGIA DE LA MOTILIDAD BILIAR -

La función fisiológica de la vesícula biliar es almacenar y concentrar la bilis durante el ayuno. Tras la ingesta de comida, la vesícula se contrae liberando la bilis al intestino proximal para la digestión y absorción de los nutrientes, especialmente la grasa.

El flujo de bilis al duodeno va a depender de la secreción hepática y de la actividad de dos bombas mecánicas del árbol biliar extrahepático, la vesícula biliar y el esfínter de Oddi, reguladas ambas por un mecanismo neurohormonal. Estas bombas contienen músculo liso con una actividad recíproca (99); en general, los estímulos que contraen la vesícula biliar relajan el esfínter de Oddi, de esta forma, la bilis es expulsada desde la vesícula al duodeno.

La motilidad de la vesícula biliar y del esfínter de Oddi ha podido ser estudiada de forma minuciosa mediante técnicas tales como la colecistografía, ecografía, colescintigrafía, medición de la bilirrubina liberada al duodeno en condiciones basales y tras la estimulación de la contracción vesicular y manometría. Para cuantificar el vaciamiento vesicular, se miden parámetros tales como el volumen en ayunas (VA), volumen residual (VR)[volumen al final de la contracción] y fracción de eyección en %, que se calcula por la fórmula: $FE\% = (1 - [VR/VA]) \times 100$.

El volumen en ayunas, volumen residual, fracción de eyección y el rango constante de vaciamiento se pueden medir tanto por la colecistografía como por la ultrasonografía. Mediante la escintigrafía se puede medir la fracción de eyección y el relleno, pero no el volumen vesicular.

La composición de la comida determina el grado de vaciamiento vesicular (100,101,102,103).

La grasa provoca el estímulo más potente para la contracción vesicular (104); por el contrario, los carbohidratos ejercen el estímulo menos intenso.

El tracto biliar es un sistema de baja presión, sometido a mínimos cambios de presión ya sea en el ayuno o tras la ingesta. Durante el ayuno, la presión intraluminal del colédoco es del orden de 12 cm de agua; como esta presión es mayor que la existente en la luz del cístico y menor que la del esfínter de Oddi, se produce el relleno de la vesícula por la bilis hepática.

- Mecanismo de vaciamiento de la vesícula biliar -

La vesícula biliar humana no se vacía completamente en respuesta a la entrada de comida en el duodeno, produciéndose cambios frecuentes en el volumen de almacenaje total y en el grado de vaciamiento (105).

En la fase cefálica y gástrica de la digestión se produce un estímulo vagal, que, mediado por fibras colinérgicas, produce una moderada contracción vesicular y relajación del esfínter de Oddi (106). Pero es, en la fase intestinal de la digestión, cuando la presencia de grasas en la luz duodenal (sobre todo triglicéridos de cadena larga), produce el estímulo para la secreción por la mucosa duodenal de una hormona digestiva fundamental en la dinámica biliar: la colecistoquinina (CCK) (107). La CCK produce una potente y mantenida contracción de la vesícula biliar, y en virtud de esta contracción, la presión en el interior de la vesícula se eleva por encima de 26 cm de agua, por lo que, se abre el esfínter vesicular y la bilis fluye al colédoco. A nivel del esfínter de Oddi se produce una relajación sincrónica por inhibición refleja neuromiógica CCK dependiente, vertiéndose la bilis a la luz duodenal.

Se ha postulado que, una vez realizado el vaciamiento vesicular, las sales biliares presentes en la luz duodenal, ejercen una acción feed-back (-) sobre la secreción de CCK (108).

Las pautas de vaciamiento gástrico, regulan de forma decisiva la contracción vesicular postprandial. Este vaciamiento gástrico va a depender sobre todo del estado físico de la comida (109).

Los líquidos son vaciados más rápidamente del estómago, estimulando inmediatamente la liberación de CCK desde el intestino proximal e inducen una rápida contracción de la vesícula. El relleno de la vesícula se produce 1-2 horas después de la ingesta de la comida líquida. En contraste con esto, los sólidos son vaciados por el estómago de forma lenta, produciendo una liberación mantenida de CCK, lo que origina la contracción prolongada de la vesícula. En el caso de una comida mixta sólido-líquida, el relleno vesicular comienza 3-4 horas después de la ingesta (110).

Además de la contracción vesicular que tiene lugar tras la ingesta, recientemente se ha sabido que la vesícula también se contrae en los períodos interdigestivos y en situación de ayuno (110). En los períodos de ayuno, la vesícula puede almacenar hasta 70 ml de bilis, produciéndose en estas circunstancias un "secuestro" de, prácticamente, todo el pool de ácidos biliares, y, son estas pequeñas contracciones periódicas de la vesícula en las fases interdigestivas las que mantienen una circulación enterohepática basal de sales biliares para estimular, así, su secreción hepatobiliar durante el ayuno (111).

- Actividad contráctil del esfínter de Oddi -

En los mamíferos hay tres tipos diferentes en la relación anatómica del conducto biliar y pancreático a nivel de la papila (112).

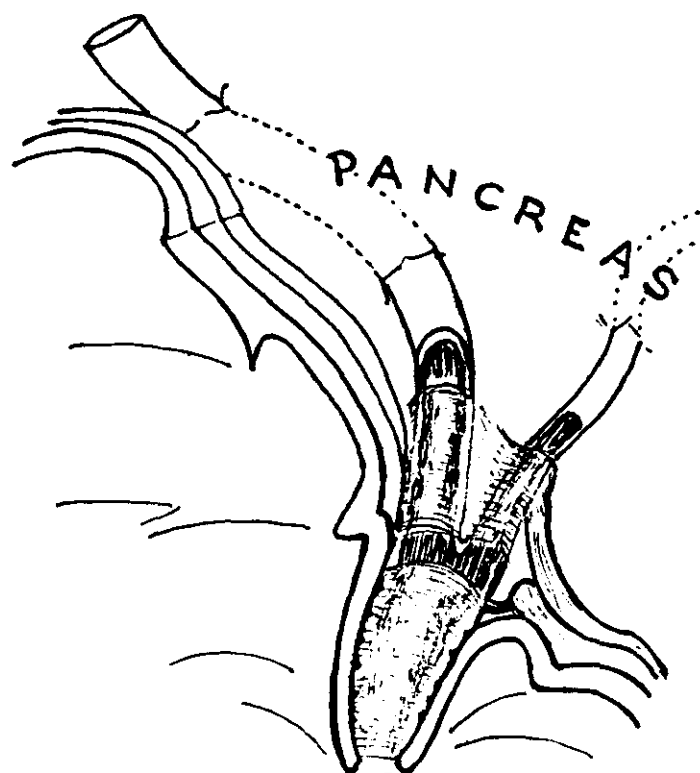
Tipo I : Los dos conductos se unen para formar un canal común que desemboca en el duodeno.

Tipo II : El conducto biliar común y pancreático desembocan independientes pero en la misma papila.

Tipo III : Los conductos biliar y pancreático se abren en el duodeno mediante papilas independientes.

En el humano puede verse cualquiera de las tres formas, pero predomina el tipo I (105).

Boyden, dividió el esfínter coledociano (fig.) en una porción superior que rodea el conducto común distal justo antes de su entrada en la pared del duodeno, y una porción inferior que rodea la zona intraduodenal submucosa del colédoco. El esfínter de la ampolla rodea el conducto ampular común en la papila duodenal.



Estudios mediante cineradiografía, han mostrado la interacción de los distintos esfínteres en el hombre durante el paso de bilis al duodeno (114). Así, una contracción comienza en el centro de la porción intramural del conducto y se propaga hacia arriba y hacia abajo. El esfínter superior o de retención empuja la bilis en este segmento hacia el conducto biliar extramural, mientras que el esfínter inferior o de evacuación y el esfínter de la ampolla propulsan la bilis en sus segmentos hacia el duodeno.

Se ha observado, que cada contracción del esfínter humano es seguido de un llenado pasivo de la ampolla, el cual, a su vez, se sigue de otra contracción; asemejándose esta actividad del aparato esfinteriano a la sístole y diástole miocárdicas, con llenado de la ampolla durante la diástole y propulsión de la bilis al duodeno durante la sístole (115).

Utilizando técnicas manométricas de baja complianza, se ha comprobado que durante el ayuno el esfínter de Oddi humano muestra contracciones fásicas de tipo peristáltico que propulsan la bilis al duodeno y previenen el reflujo del contenido duodenal a los conductos biliar y pancreático (116).

- Regulación neural de la motilidad biliar -

- Parasimpático -

Estudios en humanos han confirmado que la contracción vesicular está regulada en parte por la estimulación colinérgica.

La alimentación simulada estimula de forma moderada el vaciamiento de la vesícula, induciendo la expulsión de hasta el 65% del contenido vesicular (106,117). Este tipo de contracción es bloqueada por la atropina; así mismo, la administración de atropina inhibe la contracción vesicular en

respuesta a comidas líquidas, sólidas y a la infusión intravenosa o intraduodenal de CCK (118).

La atropina no altera la liberación intestinal de CCK, por lo que se cree que su efecto inhibitorio de la contracción vesicular debe ser a nivel del órgano diana (119).

El sistema nervioso colinérgico mantiene el tono de la vesícula durante el ayuno y, probablemente sea el responsable de las contracciones en los períodos interdigestivos (120).

- Simpático -

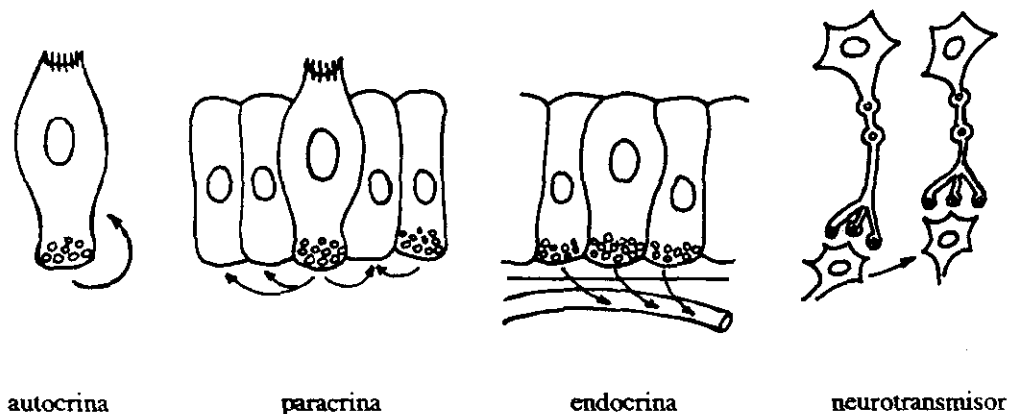
Se han llevado a cabo muy pocos estudios de los efectos de la estimulación adrenérgica sobre la contracción vesicular en los humanos. En el gato, se ha comprobado que el músculo liso de la vesícula y del esfínter de Oddi contiene receptores adrenérgicos α y β (99), pero el músculo liso de la vesícula contiene cuantitativamente más receptores adrenérgicos β que α , mientras que el músculo liso del esfínter de Oddi contiene aproximadamente igual número de ambos tipos de receptores. Así pues, la estimulación de nervios simpáticos produce relajación de la vesícula pero un efecto variable en el esfínter de Oddi.

Esta capacidad de la estimulación simpática para producir relajación de la vesícula, ha llevado a algunos autores a postular que la inervación simpática puede ser importante en la regulación fisiológica del relleno vesicular (110).

III - PEPTIDOS GASTROINTESTINALES -

En el transcurso de la última década, el número de péptidos del tracto gastrointestinal y páncreas identificados y aislados, se ha incrementado de una forma exponencial. En el momento actual se conocen más de 30 péptidos, agrupados en familias en función de la similitud en la secuencia de los aminoácidos que los componen.

Estos péptidos pueden actuar sobre las células "diana" de una forma autocrina, paracrina, endocrina y como neurotransmisor (114).



Los péptidos que actúan de un modo autocrino, ejercen sus efectos sobre sus propias células.

Las señales paracrinas, consisten en péptidos (ej. somatostatina) y moléculas no peptídicas (ej. histamina), que se liberan en la proximidad de las células diana, a las que alcanzan mediante difusión o a través de la circulación local, de una forma endocrina.

Las señales endocrinas están constituidas por péptidos (ej. gastrina y secretina) que alcanzan sus células diana a través de la circulación sistémica (113).

Algunos péptidos intestinales son encontrados primariamente en tejido neural y actúan como neurotransmisor o neuromodulador.

Tales neuropéptidos son liberados cerca de sus tejidos diana a los que llegan por simple difusión a través de uniones sinápticas (114).

Los neuropéptidos, a su vez, pueden influir en la liberación de péptidos endocrinos y paracrinos.

	Endocrino	Paracrino	Neuronal
Colecistoquinina	X		X
Gastrina	X		
Secretina	X		
Pépt.inhibid.gást (GPI)	X		
Enteroglucagón	X		
Pépt.intest.vasoact (VIP)			X
Motilina	X		
Neurotensina	X		
Péptido YY	X		
Neuropéptido Y			X
Somatostatina	X	X	X
Pépt.liber.gastrina (GPI)			X
Substancia P			X

Tabla I: Familias de péptidos hormonales y neuronales del tracto digestivo.

Las células peptídicas intestinales están dispersas a lo largo del tracto gastrointestinal e incluso fuera de él. Hay dos tipos básicos de células endocrinas secretoras de péptidos intestinales: células tipo abierto y tipo cerrado.

Las células de tipo abierto tienen su polo mucoso cubierto por microvellosidades, permitiendo la comunicación directa de estas células con el contenido de la luz intestinal; de esta forma responden a la presencia de nutrientes, secreciones intestinales (principalmente jugo biliar y pancreático), cambios en el pH, o a otros factores estimuladores e inhibidores contenidos en el quimo.

Las células endocrinas de tipo cerrado envían sus péptidos mediante procesos citoplásmicos en la proximidad de células epiteliales, actuando entonces de un modo paracrino (122).

Las células endocrinas del tracto gastrointestinal pertenecen a un sistema ampliamente difundido por el organismo llamado "amino precursor uptake decarboxilasa" (APUD), dotado de capacidad para secretar localmente y en la circulación aminas neurotransmisoras y polipéptidos.

Si bien en las células mucosas de tipo endocrino se encuentran muchos péptidos, solo algunos de ellos se han identificado como hormonas, es decir, péptidos con funciones fisiológicas bien definidas. Los criterios para calificar los péptidos como hormonas, son: su liberación en la circulación sistémica en respuesta a un estímulo fisiológico, la reproducción de la acción fisiológica mediante su administración a concentraciones análogas a las que se encuentran en la circulación, y por último, el bloqueo de la respuesta fisiológica por antagonistas específicos de los péptidos. En virtud de estos criterios, solo la gastrina, colecistoquinina, secretina, y posiblemente también la motilina y el péptido inhibidor gástrico son verdaderas hormonas.

Los péptidos intestinales se encuentran en el torrente sanguíneo en concentraciones extremadamente bajas, siendo muy difícil su medición. Por otra parte, la detección de un péptido en el torrente sanguíneo no siempre

indica que ese péptido sea una hormona. Por ejemplo, un péptido intestinal puede ser primariamente encontrado en estructuras neurales y su detección en la sangre simplemente refleja su escape desde el sistema nervioso entérico.

Los péptidos ejercen su acción en virtud de la presencia en los tejidos de receptores específicos. Aunque el número de posibles células diana para las hormonas circulantes es muy alto, las células diana fisiológicas son solo aquellas que poseen receptores con gran afinidad por una determinada hormona; una afinidad que va a depender, en gran medida, de la concentración de la hormona en la circulación. En cambio, el número de células diana fisiológicas para los péptidos (o moléculas no peptídicas) paracrinos o neuronales, viene determinado más por la proximidad anatómica de las células diana que por la afinidad del receptor, ya que la proximidad puede motivar el que existan grandes concentraciones de la sustancia en la superficie de las células diana.

Los péptidos endocrinos, paracrinos y neuronales se liberan con frecuencia juntos y generalmente actúan de forma coordinada. Por otra parte, las mismas neuronas habitualmente contienen y liberan conjuntamente dos o más neurotransmisores. Así, si bien la influencia de un agente (peptídico o no peptídico) puede dominar en una respuesta determinada, la actividad fisiológica real es el resultado de la interacción de numerosos agentes endocrinos, paracrinos y neuronales.

Los péptidos intestinales ejercen acciones muy diferentes en el tracto gastrointestinal esenciales para el mantenimiento de la vida, con papeles en la regulación de la secreción, absorción, digestión, motilidad y trofismo del aparato digestivo.

En este trabajo vamos a estudiar concretamente los péptidos gastrointestinales involucrados en la motilidad de la vesícula biliar y que, por tanto, pueden ser parcialmente responsables de la estasis que normalmente precede a la formación de cálculos biliares.

Estos péptidos son, fundamentalmente: CCK, Somatostatina, Substancia P y Neurotensina.

IV - LOS PEPTIDOS GASTROINTESTINALES IMPLICADOS EN LA FISIOLOGIA DE LA MOTILIDAD BILIAR -

1.- COLECISTOQUININA - CCK

En 1928, Ivy y Oldberg observaron que la inyección intravenosa en perros y gatos de un extracto de mucosa gástrica y del tramo intestinal alto, estimulaba la contracción de su vesícula biliar. Este hecho lo atribuyeron a la existencia de una sustancia, a la que llamaron colecistoquinina (115).

En 1943, Harper y Raper informaron haber descubierto una hormona que estimulaba la secreción de enzimas pancreáticas, a la que denominaron pancreozimina.

Sin embargo, fué en 1964 cuando Jorpes y Mutt demostraron que ambas actividades residían en el mismo péptido, denominándose entonces colecistoquinina-pancreozimina. En ese mismo año, los autores antes citados aislaron la hormona colecistoquinina, a la que actualmente se la designa con las siglas CCK y describieron la secuencia química de sus aminoácidos (116).

1a) Estructura.-

La CCK es un polipéptido de aminoácidos en cadena lineal que aparece en varias formas moleculares bioactivas. La primera forma molecular aislada de la mucosa intestinal del cerdo (Jorpes y Mutt) fué el péptido de 33 Aa (CCK-33) (116).

Siguientes estudios demostraron que solo se requiere el octapéptido (CCK-8) localizado en el grupo carboxi terminal de la CCK-33 para que se

produzca la contracción de la vesícula, siendo esta forma molecular de 3-10 veces más potente que la CCK-33 en la estimulación de la contracción vesicular.

Estructura de la CCK-8:



Otras formas moleculares aisladas son CCK-22, CCK-39 y CCK-58 entre otras (116,117).

Todas las variantes de la CCK requieren la sulfatación del Aa tirosina que se sitúa en posición 7 (contando desde el grupo carboxi terminal), para que se desarrolle la plena expresión de su actividad biológica.

Este sistema heterogéneo de péptidos CCK, se produce a partir de la fragmentación enzimática de un solo precursor denominado PREPRO-CCK. Utilizando técnicas de recombinación de DNA, se encontró que el PREPRO-CCK es un péptido de 114 o 115 aminoácidos, los cuales presentan una gran homogeneidad entre diferentes especies (118,119).

1b) Distribución.-

La CCK se detecta de forma más abundante en las células endocrinas de tipo abierto localizadas en las glándulas mucosas del duodeno y yeyuno, disminuyendo gradualmente su presencia en dirección al fleon (120).

También está presente en las neuronas del SNC (corteza cerebral, hipotálamo, neurohipófisis) y SN periférico.

Así mismo, hay abundantes neuronas conteniendo CCK en los plexos mientéricos de Auerbach y plexos submucosos de Meissner en el colon.

1c) Liberación.-

La información de que se dispone indica que, todas las formas moleculares bioactivas de la CCK (grandes y pequeñas) son liberadas en la circulación portal y sistémica, siendo aclaradas del plasma a su paso por el hígado más rápidamente, las formas moleculares pequeñas (121,122).

Se ha estudiado la regulación de la liberación de CCK y su expresión, midiendo la CCK en plasma y el CCK mRNA (mensajero) intestinal en ratas (123). Se comprobó que el ayuno llevaba asociado una rápida disminución de la CCK plasmática, seguido de una disminución del CCK mRNA duodenal y una disminución más gradual de la concentración de CCK en la mucosa. Un día después de la realimentación, se restauraron los niveles de CCK en plasma y de CCK mRNA duodenal.

Estos efectos del ayuno y la realimentación fueron específicos para la CCK, ya que no se observaron cambios en las concentraciones duodenales de somatostatina ni en los niveles de mRNA para la misma hormona (123).

La CCK se libera en el duodeno por las células del epitelio intestinal, tras el estímulo ejercido por medio del ácido luminal y los nutrientes.

En el humano, son los ácidos grasos de cadena larga (10-18 carbonos) los estimulantes más potentes para la liberación de CCK (124,125), mientras que en la rata la mayor liberación se ha observado tras la ingesta de proteínas, en particular las proteínas íntegras y no el producto de su hidrólisis (aminoácidos) (126).

La liberación de CCK es independiente de influencias colinérgicas, como se desprende de estudios realizados en mamíferos incluyendo humanos, en los que la vagotomía o la administración de atropina no interfieren en su liberación (127,128,129).

Por otra parte, los inhibidores de la somatostatina, estimulan la liberación de CCK, en tanto que la presencia de enzimas pancreáticas (especialmente tripsina) inhiben esta liberación. En los humanos, se ha demostrado que la infusión intraduodenal de tripsina exógena, deprime la secreción de CCK (130); aunque esta secreción no parece verse afectada en los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina (131,132).

En los pacientes con enfermedad celíaca activa, se ha encontrado disminución de la liberación de CCK y de las concentraciones de este péptido en la mucosa intestinal, que se correlaciona con alteración del vaciamiento vesicular. Esta situación se normaliza tras el tratamiento médico de la enfermedad celíaca (133).

1d) Acción sobre la secreción biliar hepática.-

Es un hecho demostrado que la administración de CCK en perros colecistectomizados aumenta el flujo biliar y la concentración de bicarbonato y cloruros en la bilis, con apenas efecto sobre la secreción de ácidos biliares (134).

Del mismo modo, la ceruleína, un análogo de la CCK extraído de la piel de la rana que comparte el tetrapéptido C terminal con la CCK, tiene efecto hidrocolerético en el perro y en el conejo (135,136).

No obstante y a pesar de todo lo anteriormente expuesto, existe controversia sobre el papel real de la CCK sobre el flujo biliar hepático en humanos, ya que algunos autores han encontrado que la CCK estimula este flujo biliar (116), y otros han comprobado que carece de este efecto (137).

1e) Acción sobre la dinámica vesicular.-

El papel de la CCK en la regulación de la digestión ha podido ser estudiado mediante el empleo de antagonistas de los receptores de la CCK, para bloquear los efectos del péptido liberado de forma endógena. Así, se ha comprobado que el antagonista de la CCK -loxiglumida, abole la contracción de la vesícula estimulada por la comida, atenúa la secreción enzimática del páncreas e inhibe el vaciamiento gástrico en humanos, indicando que la CCK endógena media en estos procesos (138,139,140).

La CCK liberada en el duodeno, se absorbe y, por el torrente circulatorio llega a las vías biliares donde produce la contracción de la vesícula biliar asociada a una relajación sincrónica del esfínter de Oddi.

La vida media de la CCK en el plasma humano y en el perro es del orden de 2,5 minutos (141), siendo a nivel renal donde se produce el mayor aclaramiento de la circulación sistémica.

La magnitud de la respuesta de la vesícula y el páncreas está modulada en relación a una mayor o menor liberación de CCK endógena (142,144); esto implica que la contracción de la vesícula y la secreción de enzimas pancreáticas están generalmente por debajo del nivel máximo, ya que, al estar la liberación de CCK sujeta a control de feed-back (como hemos visto anteriormente) también se encuentra normalmente por debajo del máximo (125,143).

Otras acciones de la CCK incluyen la estimulación para la liberación de insulina, glucagón y somatostatina; aumento de la motilidad intestinal, aumento del flujo arterial intestinal y secreción de pepsinógeno por las glándulas gástricas (116). La CCK es un estimulante débil de la secreción ácida gástrica y en esta acción posiblemente puede actuar como antagonista competitivo de la gastrina.

Así mismo, se ha comprobado que la CCK relaja "in vivo" el esfínter esofágico inferior y el esfínter de Oddi (116).

En el sistema nervioso, la CCK puede actuar como un neurotransmisor o neuromodulador. Así, se ha visto que produce efecto de saciedad (145), aunque el papel fisiológico de la CCK en la sensación de saciedad aún no ha sido establecido; sin embargo, es interesante destacar que en los pacientes con bulimia nerviosa se ha encontrado reducida la liberación de CCK (146).

Volviendo al efecto de la CCK sobre la vesícula, en la actualidad se piensa que la CCK endógena es la mayor fuerza que conduce al vaciamiento de la vesícula. Así, se ha demostrado que las infusiones i.v. de CCK-8 producen la contracción de la vesícula biliar humana, y el grado observado en este efecto, es directamente proporcional a la concentración de CCK en plasma detectada por radioinmunoensayo (147).

A nivel experimental, las diferencias de la respuesta contráctil observadas en los diversos estudios llevados a cabo, son probablemente debidas a diferencias entre especies, el tipo y la pureza de la CCK utilizada, la vía de administración y los métodos de medición de la contracción vesicular (102).

Provocando el vaciamiento vesicular, la CCK regula el tiempo que la bilis permanece en la vesícula; por lo tanto, la CCK regula el índice sales biliares/saturación de colesterol mediante cambios en el volumen vesicular con la consiguiente fluctuación en la secreción de ácidos biliares por el hígado (100,148), más que modificando la absorción o la secreción de agua y electrolitos a través de la mucosa (149).

De esta manera, en el ayuno nocturno hay una disminución fisiológica de la secreción de CCK, disminuyendo por consiguiente el vaciamiento de la

vesícula; así mismo, en esta situación, se enlentece la circulación enterohepática de ácidos biliares y como consecuencia hay una menor secreción hepática de los mismos, dando como resultado finalmente una bilis secretada por el hígado más saturada de colesterol.

La acción de la CCK para la contracción de la vesícula, se realiza por efecto directo sobre la fibra muscular lisa e indirecto, a través del estímulo de neuronas vagales colinérgicas. La inhibición del esfínter de Oddi, tiene lugar así mismo, por acción directa y también indirecta a través del bloqueo de neuronas vagales no adrenérgicas no colinérgicas (150).

Esta tesis ha sido confirmada por la demostración de la existencia de dos tipos de receptores celulares para la CCK, tanto en la pared vesicular como en el esfínter de Oddi: un receptor celular muscular y un receptor celular neural (151).

Para corroborar la anterior afirmación, se han realizado diferentes estudios tanto en humanos como en animales. Utilizando un antagonista específico de la CCK (loxiglumida), se bloqueaba de forma completa la contracción vesicular inducida tanto por la ingesta de grasa como por la infusión de CCK, de una forma dosis dependiente (152); sin embargo cuando se usaba un antagonista colinérgico como la atropina, el bloqueo era solo parcial.

Así mismo, se ha demostrado que la vagotomía troncular reduce la sensibilidad de la vesícula biliar del perro a la CCK (153), y en el hombre aumenta el volumen vesicular postcontracción, sugiriendo por lo tanto, que existe un papel parasimpático en el vaciamiento normal (154).

La respuesta de la vesícula biliar a la CCK es calcio dependiente; es decir, la CCK utiliza los canales del calcio para llevar a cabo la contracción muscular de la pared vesicular (155).

Se ha comprobado que esta contracción es inhibida por los agentes bloqueantes de los canales del calcio. Así mismo, se vió que la extracción del calcio del fluido extracelular en preparaciones de tiras de vesícula, disminuye la respuesta contráctil a la CCK en un 80% (156).

Por el contrario, la hipercalcemia inducida en voluntarios normales mediante infusiones intravenosas de cloruro cálcico, aumenta la contracción "in vivo" de la vesícula biliar tras estímulo de CCK.

Por último, mencionar que el mecanismo íntimo por el cual la CCK promueve la contracción vesicular, parece estar mediado por el AMPc y GMPc.

2.- SOMATOSTATINA

2a) Estructura.-

La somatostatina es una hormona gastrointestinal que puede encontrarse en forma de tetradecapéptido (somatostatina-14), y como molécula de 28 aminoácidos (somatostatina-28).

La estructura de la somatostatina-14 es: ALA-GLY-CYS-LYS-
-ASN-PHE-PHE-TRP-LYS-THR-PHE-THR-SER-CYS.

El péptido mayor, contiene la secuencia completa del tetradecapéptido situado en la posición del aminoácido 15 al 28 (157,158).

La hormona de 28 Aa, es un propéptido precursor de la hormona activa, la somatostatina-14; y ambas formas de somatostatina tienen una estructura cíclica debido a una unión sulfurada entre dos residuos de cisteína.

A la somatostatina a menudo se la denomina con las siglas SRIF (factor inhibidor de la liberación de somatotropina).

2b) Distribución.-

Existe somatostatina en el SNC y sistemas gastrointestinal y genitourinario. Así mismo, también se ha encontrado somatostatina en la glándula tiroides, médula adrenal, timo, bazo y glándulas salivares (157,159,160).

Se han efectuado estudios con tejido gastrointestinal humano, en los cuales se ha visto que las mayores concentraciones de somatostatina aparecen en el duodeno y páncreas; por el contrario, los niveles más bajos aparecían en la región antral y pilórica del estómago, así como en el yeyuno.

En el duodeno, páncreas y en las regiones antral y pilórica del estómago, la forma dominante parece ser la somatostatina-14; en cambio, la somatostatina-28 se ha encontrado en mayores concentraciones en el yeyuno y cuerpo gástrico (161).

La somatostatina parece encontrarse en tres tipos diferentes de células: neurocrinas, paracrinas y endocrinas. Aparece en las neuronas y fibras nerviosas del plexo mientérico (somatostatina-14). En el estómago, una parte de la somatostatina se localiza en células tipo paracrino (162), mientras que a nivel del páncreas, toda la somatostatina se encuentra en las células D de los islotes de Langerhans, las cuales parecen actuar también de una forma paracrina (163).

Ahora bien, la mayor parte de la hormona presente en el tracto gastrointestinal, se localiza en células endocrinas clásicas (de tipo abierto) de la mucosa del estómago y del intestino delgado (161).

2c) Liberación.-

Se ha demostrado que numerosas sustancias fisiológicas modulan la liberación de somatostatina. Las grasas y proteínas parecen ser potentes estimulantes para la liberación de esta hormona (164). Así mismo, la bilis intraluminal también estimula dicha liberación (165).

Entre los agentes humorales que parecen estimular la liberación, cabe mencionar: el péptido Gen-relacionado con la calcitonina (CGRP), la gastrina y el glucagón. Así mismo, la CCK estimula la liberación de somatostatina desde las células D del antro gástrico humano (166). Por el contrario, la sustancia P y la serotonina inhiben esta liberación (167,168).

Por otra parte, los agonistas β adrenérgicos conducen a la liberación de somatostatina, mientras que la acetilcolina y la estimulación vagal

parecen inhibir esta liberación (169,170).

Una vez liberada en el torrente circulatorio, la somatostatina se degrada de forma rápida. En los perros se ha comprobado que tiene una vida media inferior a 2 minutos (171).

2d) Acción sobre la secreción biliar hepática.-

En un estudio reciente llevado a cabo en humanos (172), se ha comprobado que la somatostatina se comporta como un agente anticolerético, disminuyendo el flujo biliar alrededor de un 30%. Este hallazgo concuerda con los resultados de estudios experimentales previos realizados en perros (173,174). En el citado trabajo, el péptido disminuyó la liberación de bilis hepática, estando también disminuidos en la bilis los niveles de sodio, potasio, cloro, ácidos biliares, colesterol y fosfolípidos.

Parece que la somatostatina en el hombre, ejerce su efecto anticolerético principalmente en la formación de bilis dependiente de los ácidos biliares, aunque no se puede excluir que también inhiba la formación de bilis independiente de los ácidos biliares.

El efecto anticolerético inducido por la somatostatina puede ser indirecto, interfiriendo con la liberación o la acción de las hormonas coleréticas, ya que, como se ha comprobado en humanos, la liberación de bilis estimulada por la CCK y la secretina, es inhibida por la somatostatina (175,176). Esta hipótesis está reforzada por el hallazgo de que en presencia de altas dosis de CCK o de secretina, la somatostatina no tiene efecto anticolerético en el perro (177). Otra posible explicación podría ser un efecto inhibitorio directo de la somatostatina sobre el epitelio ductular.

La disminución en la liberación de ácidos biliares observada durante la infusión de somatostatina, podría reflejar una síntesis reducida de

ácidos biliares a nivel hepático. A su vez, esto podría ser la consecuencia de una disminución de la síntesis hepática de colesterol, o de una reducción de la conversión del colesterol a ácidos biliares, o de una captación hepática disminuida de lipoproteínas que contienen colesterol (172).

Es interesante hacer notar que, al estar probablemente los pasos anteriores bajo control hormonal, la somatostatina podría actuar de forma inhibitoria sobre ellos, influyendo de este modo en la producción de ácidos biliares hepáticos.

Por otro lado, la somatostatina podría interferir con el transporte de los ácidos biliares dentro del hepatocito y/o con su secreción en la bilis como ya ha sido demostrado de forma experimental (178).

2e) Acción sobre la dinámica vesicular.-

La somatostatina modula la motilidad gastrointestinal, retardando el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal.

En el humano, es un potente inhibidor de la contracción vesicular. La infusión i.v. de somatostatina o de sus análogos sintéticos (octreótide), produce distensión de la vesícula por bloqueo de la contracción estimulada, ya sea por la comida, influjo colinérgico (vagal) o infusión de CCK (179). Con respecto a esta última, la somatostatina puede actuar tanto inhibiendo la liberación de CCK como bloqueando su acción sobre la vesícula.

En un estudio llevado a cabo mediante la infusión de somatostatina-14, la contracción de la vesícula estimulada por la comida era radicalmente inhibida; de hecho, el volumen vesicular postprandial aumentó por encima del volumen en ayunas (180).

Dado que el estímulo de la comida libera tanto CCK como somatostatina, se ha postulado que ésta última puede ser un antagonista

fisiológico importante para la acción de la CCK, actuando como un "freno" sobre el páncreas exocrino y modulando la magnitud de la contracción vesicular al igual que su relleno.

Entre otras acciones, la somatostatina inhibe la liberación de la mayoría de péptidos gastrointestinales como la gastrina, secretina, colecistoquinina, polipéptido inhibidor gástrico, motilina, enteroglucagón y péptido intestinal vasoactivo (VIP). Así mismo, inhibe la liberación de insulina, glucagón y polipéptido pancreático (157,181).

De esta manera, la somatostatina frena o bloquea una gran cantidad de funciones gastrointestinales y secreciones digestivas asociadas con la digestión de los alimentos; como la secreción salivar, gástrica (ácido, pepsina y factor intrínseco), pancreática (enzimas y bicarbonato) e intestinal.

Este péptido también reduce el flujo sanguíneo esplácnico y la absorción de nutrientes (157,181).

Es por todo ello, por lo que la somatostatina se utiliza con éxito en la clínica para disminuir el débito y permitir el cierre de fístulas biliares y del tracto gastrointestinal; así como en las hemorragias digestivas altas de distinta etiología (desde varices esofágicas hasta hemorragias por enfermedad péptica gastroduodenal) (181,182).

Debido a estos efectos terapéuticos beneficiosos, se han desarrollado por síntesis una serie de análogos de la somatostatina, (entre los que se encuentra el octreótide), con una vida media más larga que aquella por ser más resistentes a la degradación (183).

Sin embargo, como efecto adverso, se ha visto que el uso prolongado de somatostatina o de sus análogos sintéticos, en pacientes con acromegalia o pacientes afectados de tumores neuroendocrinos, lleva asociado un aumento

de la incidencia de litiasis biliar, probablemente debido a inhibición de la contracción vesicular (184,185).

Así mismo, los raros tumores de células insulares del páncreas que secretan somatostatina (somatostatinomas), pueden producir un síndrome caracterizado por la asociación de diabetes mellitus, estreñimiento, aclorhidria y colelitiasis.

3.- SUBSTANCIA P

3a) Estructura.-

La sustancia P consta de 11 aminoácidos, cuya secuencia química es: ARG-PRO-LYS-PRO-GLN-GLN-PHE-PHE-GLY-LEU-MET-NH₂.

Su porción C-terminal está relacionada con una clase de péptidos llamados taquikinas (186).

Recientemente se han desarrollado un cierto número de antagonistas de la sustancia P, que han favorecido el conocimiento de este péptido en sus acciones fisiológicas (187).

3b) Distribución.-

La sustancia P se encuentra en el SNC, SNP y SN entérico. Existe secreción de sustancia P a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, presentando las concentraciones más altas en el intestino delgado proximal (188,189). A este nivel, la mayor parte de la sustancia P parece estar en el tejido nervioso entérico, en el cual puede coexistir con la encefalina (190).

Un pequeño porcentaje de células enterocromafines de la mucosa intestinal que contienen serotonina, también presentan sustancia P.

3c) Liberación.-

El nivel máximo de sustancia P en plasma, aparece 15 minutos después de una comida proteica (191). Sin embargo, mientras que la distribución de éste péptido sugiere un papel neurocrino o paracrino, está poco esclarecida la significación fisiológica de su elevación en el plasma tras la ingesta proteica.

Se ha demostrado que péptidos como la neurotensina o CCK, producen la liberación de sustancia P en el íleon de los cobayas (192).

3d) Acción sobre la secreción biliar hepática.-

Hay estudios que indican que la sustancia P es capaz de estimular la secreción pancreática exocrina (193). Sin embargo, reduce la liberación de amilasa pancreática estimulada por la CCK.

Así mismo tendría un cierto efecto colerético, pero de forma indirecta, ya que es uno de los pocos péptidos que se sabe con certeza que inhibe la liberación de somatostatina (168).

3e) Acción sobre la dinámica vesicular.-

Estudios farmacológicos revelan que la sustancia P estimula la contracción de la vesícula biliar (88,194). También se ha comprobado su efecto estimulante directo sobre la vesícula en perros y conejos, pero con una potencia 600 veces menor que la CCK (194,195).

La sustancia P tiene también otros efectos sobre el tracto gastrointestinal, como es la estimulación del peristaltismo intestinal, pudiendo actuar en este caso sobre el músculo liso directamente a través de receptores de membrana o indirectamente mediante la estimulación de la liberación de acetilcolina (196). También parece regular la contracción del esfínter esofágico inferior (197).

La sustancia P tiene potentes propiedades vasodilatadoras, jugando un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo intestinal. A este respecto, se han encontrado niveles altos de sustancia P en feocromocitomas y tumores carcinoides del tracto gastrointestinal (198),

sugiriendo que este péptido puede mediar en el flush y otros signos y síntomas del síndrome carcinoide (199).

4.- NEUROTENSINA

4a) Estructura.-

La neurotensina (NT) es un tridecapéptido descubierto por Carraway y Leeman en 1973, mientras se encontraban aislando la sustancia P en el hipotálamo bovino (200). La NT presente en el intestino humano y bovino son idénticas.

Su estructura está compuesta por la siguiente secuencia de Aa:

PGLU-LEU-TYR-GLU-ASN-LYS-PRO-ARG-ARG-PRO-TYR-ILE-LEU.

La actividad biológica de la NT reside en el carbono terminal, ya que se ha comprobado que la NT²⁻¹³ (con los Aa del 2 al 13) presenta una actividad biológica del 100%, al igual que la NT de cadena completa. Por el contrario la NT⁸⁻¹³ presenta el 55% y la NT¹⁻⁹ tan solo el 0,2% de actividad (114).

La NT es estructuralmente similar a un péptido presente en la piel de los anfibios (xenopsina) y a un exapéptido de la médula espinal del cerdo llamado neuromedina-N (201).

4b) Distribución.-

La NT se encuentra de forma primaria en células endocrinas tipo "N" de la mucosa ileal y en pequeñas cantidades en la mucosa del yeyuno en humanos, perros y ratas (202,203,204).

También se encuentran concentraciones apreciables de NT en el plexo mientérico del tracto gastrointestinal.

4c) Liberación.-

La ingesta de grasa es el estímulo más potente para la liberación de NT en humanos, perros y ratas (202,205). Ahora bien, se ha comprobado que si la grasa es administrada por vía i.v. no estimula esta liberación.

Así mismo, se ha visto que los ácidos grasos no saturados de cadena larga estimulan la liberación de NT desde las células endocrinas del íleon del perro, en tanto que los ácidos grasos saturados de igual longitud de cadena se han mostrado inefectivos. Sin embargo, el ácido oleico (no saturado de cadena larga) no estimula la secreción de NT desde las células del feocromocitoma de la rata o desde las células del carcinoma medular de tiroides que contienen neurotensina. Estos resultados indican que la estimulación de la secreción de NT por ácidos grasos, es específica de célula y está mediada por receptor (206).

En humanos, la administración de intralipid en el yeyuno, produce elevación de la NT en plasma, mientras que las infusiones en íleon y colon no son efectivas; sugiriendo que la NT ileal es liberada por intermediarios neurales u hormonales.

La liberación de NT estimulada por las comidas parece ser dependiente de la actividad colinérgica, así, se ha comprobado en perros que la atropina disminuye la NT basal y la estimulada por las grasas. Por el contrario, en el humano, aunque la atropina puede disminuir la liberación precoz de NT, los niveles basales o la liberación estimulada por las grasas no se afectan significativamente. A este respecto, se ha demostrado de forma concluyente que la vagotomía no afecta la liberación de NT (202).

En humanos con síndrome de Dumping después de cirugía gástrica por enfermedad ulcerosa péptica, la NT liberada en respuesta a la glucosa oral se eleva más en comparación con los individuos que han sufrido una

intervención similar pero que están asintomáticos (202,207). No obstante, la NT administrada i.v. no va a reproducir los síntomas del síndrome de Dumping.

En los pacientes sometidos a by-pass yeyunoileal por obesidad mórbida, la liberación de NT, en respuesta a la ingesta, está aumentada, sugiriendo que esto está producido por el tránsito rápido de la glucosa o la grasa en el íleon (202).

4d) Acción sobre la secreción biliar hepática.-

Los efectos de la NT sobre el aparato gastrointestinal del ser humano, incluyen vasodilatación mesentérica y aumento del flujo sanguíneo intestinal, inhibición de la secreción ácida gástrica estimulada por la pentagastrina, inhibición del vaciamiento gástrico y del peristaltismo intestinal y disminución del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica (202,208,209).

La NT intravenosa estimula de forma directa la secreción pancreática exocrina y parece que aumenta el flujo de bilis hepática al duodeno tras una ingesta de grasas, aunque sobre esta última acción hay muy pocos datos en la bibliografía (210).

Así pues, aunque la NT se eleva en el plasma después de una comida, sugiriendo que se comporta como un péptido endocrino, no se ha probado de forma concluyente el papel de la NT como hormona. A pesar de esto, se cree que participa como un mediador hormonal en numerosos hechos fisiológicos que tienen lugar con la ingesta de grasas. De aquí, que la NT pueda ser considerada como una enterogastrona fisiológica (114).

4e) Acción sobre la dinámica vesicular.-

La respuesta de la vesícula biliar a la NT es específica de especie. Así, en el perro y cobaya produce contracción vesicular dosis-dependiente y con una potencia 50 veces menor que la CCK (211).

Por el contrario, en el hombre "in vivo", la NT produce relajación de la vesícula biliar; aunque este parece ser un efecto indirecto, ya que "in vitro" no produce ninguna respuesta (212).

No obstante esto último, parece existir cierta controversia en cuanto a la acción de la NT sobre el músculo vesicular, ya que estudios en humanos han mostrado que este péptido puede promover la contracción vesicular, quizás de forma indirecta a través de la estimulación para la liberación de otros péptidos o a través de mecanismos neurológicos (88).

V - LOS PEPTIDOS G-I EN LA LITOGENESIS -

ALTERACION DE LA MOTILIDAD VESICULAR Y LITIASIS BILIAR

A pesar de los continuos avances en el conocimiento del mecanismo de acción de los péptidos gastrointestinales implicados en la dinámica vesicular, permanece sin esclarecer el protagonismo exacto que tiene la alteración de la motilidad vesicular en la aparición de la litiasis biliar. Aún más, todavía sigue siendo motivo de controversia, si las alteraciones de la contractilidad vesicular juegan por sí mismas un papel etiológico en la formación de la piedra.

En un estudio llevado a cabo en pacientes con litiasis de colesterol, se demostró que un grupo de estos pacientes tenían incrementado el vaciamiento postprandial de la vesícula biliar; sugiriendo que tal incremento podría asociarse con una disminución del pool de ácidos biliares y condicionar por lo tanto la aparición de una bilis sobresaturada de colesterol (213). Así mismo, estos pacientes tenían también incrementada la sensibilidad de la vesícula a la acción de la CCK (214).

En otro grupo de pacientes, no había cambios en la sensibilidad de la vesícula a la CCK "in vivo", sin embargo estaba alterada la contractilidad en respuesta a la CCK "in vitro". Además, se vió que la contractilidad estaba aumentada en la "enfermedad precoz" pero disminuía en la "enfermedad avanzada" o establecida (215).

Estos datos, sin embargo, no coinciden con la mayoría de los estudios publicados en lo que respecta a la correlación entre la alteración de la motilidad vesicular y la formación de litiasis. Así, muchos estudios

clínicos y experimentales llevados a cabo con técnicas de radionúclidos y ultrasonidos, confirman una disminución del vaciamiento vesicular en presencia de litiasis (87,216-221).

La alteración del vaciamiento vesicular no es el resultado de la presencia física de piedras en la vesícula, ni se correlaciona con el tamaño o número de piedras, como se ha podido comprobar tras la eliminación de los cálculos vesiculares mediante litotripsia y/o tratamiento con ácidos biliares (222).

Por otra parte, los pacientes litiásicos han sido separados en subgrupos en base al vaciamiento fraccionado medido durante la infusión i.v. de CCK; y comparando los resultados a los obtenidos en controles normales, se ha comprobado que todos los pacientes con litiasis tenían un relleno normal de la vesícula; y sin embargo, en más del 50% de los pacientes el vaciamiento era incompleto. Ahora bien, aquellos con vaciamiento anormal, fueron clínicamente indistinguibles (edad, sexo, obesidad, cólicos biliares, tamaño y número de las piedras) de los que tenían vaciamiento normal (217,220,222,223).

En otro estudio también se comprobó que, si bien, el relleno vesicular era normal en los pacientes con litiasis, éstos sin embargo tenían un vaciamiento global más pobre en relación a los sujetos controles sanos. No obstante, en los pacientes litiásicos los rangos de vaciamiento variaban ampliamente, sugiriendo que hay dos comportamientos, rápidos y lentos (224).

Cuando se midió el volumen vesicular y el vaciamiento tras una comida normal, en una población de pacientes litiásicos frente a controles sanos, se comprobó que en los primeros, el volumen vesicular en ayunas y el residual estaban aumentados, mientras que el vaciamiento fraccionado

se encontraba disminuido (224). Este estudio sugiere que el aumento del volumen residual, puede ser más relevante para la formación de litiasis que el rango de vaciamiento o el vaciamiento fraccionado.

Por otra parte, los pacientes con litiasis vesicular tienen elevada la concentración de CCK en la mucosa duodenal, en comparación con los controles sanos (225). Esto puede ser debido a un aumento en la síntesis de CCK, en un intento de promover el vaciamiento vesicular ante una disminución de la respuesta contráctil a la CCK; o también puede ser debido a un fallo en la liberación de CCK desde la mucosa duodenal, lo que produce un vaciamiento vesicular pobre en respuesta a la presencia de comida en el duodeno. De estas dos hipótesis, parece más verosímil la primera.

Mediante estudios experimentales llevados a cabo en el perro de la pradera (*Cynomys Ludovicianus*), se ha comprobado que durante la formación de litiasis vesicular, la alteración de la motilidad vesicular precede a los cambios en el tamaño del pool de sales biliares (226).

Como puede deducirse de lo hasta aquí expuesto, la CCK ha sido el péptido más exhaustivamente estudiado desde el punto de vista clínico y experimental, de todos los que pueden intervenir en la dinámica vesicular.

Thomson y colaboradores, han descrito un grupo de pacientes litiásicos, cuyas vesículas mostraban alteración de la contracción en presencia de una liberación endógena normal de CCK después de una comida grasa; estos pacientes, que fueron denominados "no contractores", mostraron que tenían menos receptores a la CCK en el músculo vesicular que otros pacientes litiásicos llamados "contractores", cuyas vesículas se contraían con normalidad frente a la CCK endógena (218).

Se ha comprobado, que la disminución de los receptores de CCK en

la vesícula, aumenta progresivamente con la edad en los humanos normales; sin embargo, esta pérdida de la sensibilidad del músculo vesicular a la CCK con la edad, se va a ver compensada con una mayor liberación de CCK, que mantendrá cercano a la normalidad el vaciamiento vesicular (225).

Así pues, los resultados de los estudios dinámicos en pacientes con colelitiasis han sido variables, ya que, no se han podido identificar defectos uniformes de la motilidad, y muchos pacientes litiásicos tienen un vaciamiento normal. Solo un subgrupo de pacientes litiásicos presenta un marcado deterioro de la contractilidad y del vaciamiento vesicular.

Por último, reseñar que desde un punto de vista terapéutico y teórico, es probable que en humanos, corrigiendo la alteración del vaciamiento, se podría prevenir la formación de piedras vesiculares con independencia de la etiología del defecto de la motilidad.

I. PLANTEAMIENTO GENERICO

En el proceso litogénico biliar se cumplen dos fenómenos consecutivos e interdependientes. Por una parte, la existencia de una secreción biliar inestable, sobresaturada de colesterol; y por otra el establecimiento de estasis vesicular.

Para que en una bilis sobresaturada e inestable, los cristales de colesterol puedan sufrir un proceso de nucleación inicial son necesarios otros factores, como es la alteración del vaciamiento vesicular y sus mecanismos de control neurohormonal. Así, se ha demostrado que la estasis vesicular favorece la formación de litiasis.

La colecistoquinina (CCK) produce en condiciones fisiológicas la contracción de la vesícula con su consiguiente vaciamiento (142,144). En pacientes con colelitiasis se piensa que los niveles de secreción de CCK son normales, y la estasis se debería a una alteración del receptor celular de este péptido en la pared vesicular (218).

Se ha visto igualmente que la sustancia P se comporta como agonista de la CCK, estimulando el vaciamiento vesicular (88,194).

Por el contrario, la somatostatina (que inhibe la liberación de CCK, secretina y VIP) y la neurotensina se comportan como antagonistas de la CCK y por lo tanto favorecen la estasis vesicular (179,212).

Es posible que la litogénesis esté influenciada por la acción estimuladora o inhibidora de los anteriores péptidos intestinales sobre la dinámica vesicular.

HIPOTESIS

Creemos que existe una relación de causalidad entre la alteración de los parámetros de los péptidos intestinales y la aparición de litiasis vesicular.

Esto significaría que los pacientes portadores de colelitiasis sintomática, presentan así mismo alteración en los niveles plasmáticos de los péptidos intestinales que intervienen en la motilidad biliar.

II. OBJETIVOS CONCRETOS

Se pretende analizar el comportamiento de los péptidos intestinales que pueden alterar la motilidad vesicular en la litiasis biliar, mediante la determinación en plasma de los niveles basales y estimulados de los siguientes péptidos:

- a) Colecistoquinina (CCK)
- b) Somatostatina
- c) Substancia P
- d) Neurotensina

METODOLOGIA

I.- DISEÑO DEL TRABAJO

Estudio comparativo tipo caso-control, de carácter selectivo en una muestra de población humana.

II.- AMBITO DEL ESTUDIO

El trabajo de investigación se ha desarrollado en el Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo I del Hospital Universitario San Carlos de Madrid. Los estudios ecográficos tanto de los pacientes como de los controles se han efectuado en el Servicio de Radiología del citado Hospital y del Ambulatorio del area sanitaria.

Las determinaciones hormonales se han llevado a cabo en los laboratorios del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario San Carlos de Madrid.

III.- SELECCION DE PACIENTES

Se han estudiado 57 pacientes adultos (40 mujeres y 17 varones) diagnosticados ecográficamente de colelitiasis y sometidos a colecistectomía.

Los criterios de exclusión en la selección de los enfermos con litiasis biliar fueron:

- Enfermedad inflamatoria aguda vesicular y pancreática.
- Cólico biliar reciente.

El grupo control lo han constituido 20 sujetos adultos de ambos sexos (10 mujeres y 10 varones), en los cuales, se ha descartado mediante estudio de ultrasonidos, la existencia de patología litiásica biliar.

En dicho grupo fué criterio excluyente de selección cualquier patología tumoral digestiva.

En la ampliación del trabajo sobre la CCK han sido sometidos a estudio 6 pacientes y 5 controles adultos de ambos sexos, con los mismos criterios de inclusión y exclusión antes descritos.

IV.- INSTRUMENTALIZACION

a) En el preoperatorio, se ha realizado a los pacientes la extracción de 10 cm³ de sangre en condiciones basales de ayuno y reposo. A continuación se efectuaron extracciones periódicas a los 30, 60 y 90 minutos tras un estímulo oral constituido por la ingesta de: Yema de huevo 50 grs., Propanotriol 17 grs., Etanol 5 grs. y excipiente con azúcar 28 grs., (Boydenex®).

Composición porcentual en principios inmediatos de la yema de huevo: Proteínas 16 grs.%, Lípidos 33 grs.% (con un 67% en triglicéridos de cadena larga), Hidratos de carbono: 0,60 grs.%.

Este mismo proceso se llevó a cabo en los sujetos controles sanos.

La sangre extraída fué procesada para la obtención del plasma necesario para las determinaciones hormonales, de la manera siguiente:

A los 10 cm³ de sangre fresca se añadieron en tubo de cristal conservado a baja temperatura 200 µl de EDTA y 250 µl de Aprotinina (Trasylol®).

A continuación se realizó una centrifugación refrigerada (a 4°C) durante 15 minutos, a 3.000 rpm.

Para recoger el pico máximo de secreción postingesta precoz de CCK, efectuamos una ampliación del estudio realizando, en 6 pacientes y 5 controles, determinaciones plasmáticas postprandiales a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos, procesando las muestras con la misma metodología descrita

previamente.

b) Clasificación de los cálculos mediante estudio macroscópico directo y por microscopía óptica de luz polarizada (fotomicroscopio Carl Zeiss).

V.- METODOS

a) Técnicas.-

* Colecistoquinina.-

Determinación de Colecistoquinina en plasma mediante Radioinmunoanálisis (RIA) con Iodo-125 (227).

El análisis cuantitativo de CCK en plasma, se realiza por un método de radioinmunoensayo convencional, en el que, el anticuerpo obtenido a partir de CCK sintética, es específico para la forma no sulfatada del octapéptido 26-33 (CCK 26-33).

Los "kits" comerciales empleados son RIK 7181 de Península Laboratories INC. La medición se lleva a cabo con un contador de radiación Gamma modelo DPC-GAMBYT-CR.

Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo son 3% y 6% respectivamente. La sensibilidad de la técnica es de 29 pgr./ml.

La especificidad es del 100% para la CCK 26-33 (no sulfatada), encontrándose reacciones cruzadas de aproximadamente el 85% con CCK 26-33 (sulfatada), CCK 27-33 y Gastrina I.

Con VIP y Polipéptido Pancreático, las reacciones cruzadas son despreciables (<0,1%).

*** Somatostatina.-**

Determinación de Somatostatina en plasma por Radioinmunoanálisis (RIA) con Iodo-125 (228).

La cuantificación se hace por radioinmunoensayo utilizando un método clásico, en el que la somatostatina se extrae previamente del plasma con acetona/éter de petróleo.

Se han empleado los "kits" comerciales de BÜHLMANN Laboratories A.G. La medición se realiza una vez más con un contador de radiación Gamma modelo DPC-GAMBYT-CR.

La sensibilidad del ensayo ha sido de 8 pgr./ml. y los coeficientes de variación 2,5% para el intraensayo y 8% para el interensayo.

El porcentaje de extracción fué mayor del 85%. La especificidad se determina comparando las reacciones cruzadas del anticuerpo con otros péptidos relacionados. En este caso es del 100% para la somatostatina cíclica y del 50% para la lineal.

*** Substancia P.-**

Determinación de la Substancia P en plasma por Radioinmunoanálisis (RIA) con Iodo-125.

La determinación cuantitativa se realiza mediante un radioinmunoensayo convencional (229). El antisuero usado para este ensayo se obtiene a partir de Substancia P sintética.

Los "kits" comerciales empleados son RIK 7451 de Península Laboratories INC. La medición se ha realizado como en los péptidos precedentes con un contador de radiación Gamma modelo DPC-GAMBYT-CR.

La sensibilidad del ensayo ha sido de 12 pgr./ml. y los coeficientes

de variación intraensayo e interensayo del 5% y 7% respectivamente.

La especificidad es del 100% para la Substancia P (molécula intacta) y de porcentajes no significativos para diversos fragmentos de la molécula.

*** Neurotensina.-**

Determinación de Neurotensina en plasma por Radioinmunoanálisis (RIA) con Iodo-125. La cuantificación de Neurotensina en plasma se efectúa por radioinmunoensayo convencional (230).

Los "kits" comerciales empleados son de INCSTAR Corporation. La radiación Gamma se mide por medio de un contador modelo DPC-GAMBYT-CR.

El coeficiente de variación intraensayo es del 3% y el interensayo del 8%. La sensibilidad es de 15 pgr./ml. y la especificidad es del 100%, ya que las reacciones cruzadas del anticuerpo empleado con otros péptidos como Bombesina, Substancia P y Neurotensina 8-13 son menores de 0,002%.

b) Análisis estadístico.-

b₁.- Estadística descriptiva general.

b₂.- Pruebas de Normalidad en variables cuantitativas independientes:

- Test de Kolmogorov-Smirnov.

b₃.- Pruebas Paramétricas:

- "T" de Student.

- Estudio comparativo de medias de manera independiente con

Contrastes de Hipótesis unilaterales o bilaterales.

- Análisis de la Varianza.

- Análisis de la Varianza Multivariante.

c) Proceso informático automatizado de los datos.-

- Programa integrado RSIGMA (base de datos, estudio estadístico).
- Programa de tratamiento de textos: WORDPERFECT 5.1
- Programa de diseño de gráficos: HARVARD GRAPHICS 3.0

RESULTADOS

I.- COLECISTOQUININA.

1.- Estadística descriptiva

A.- CCK BASAL.

CCK-Bas.	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	179.59	224.45	191.17	152.35	245.44	207.27
Desv. Est.	137.92	126.65	150.96	99.51	170.2	81.14
V. Mínimo	36	81	36	48	88	81
Máximo	818	547	818	392	547	354
Rango	782	466	782	344	459	273
Error Est.	18.26	28.32	23.86	24.13	56.73	24.46
Coef. Var.	76.79	56.43	78.96	65.31	69.34	39.14

P = Pacientes; P/M = Pacientes mujeres; P/V = Pacientes varones
 C = Controles; C/M = Controles mujeres; C/V = Controles varones

B.- CCK POSTESTIMULO DE INGESTA ORAL.

B₁.- CCK 30 MINUTOS.

CCK-30M.	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	139.43	215.05	154.72	103.47	209.33	219.72
Desv.Est.	107.46	95.95	122.74	41.69	118.64	78.61
V.Mínimo	17	83	17	46	83	112
Máximo	721	479	721	191	479	318
Rango	704	396	704	145	396	206
Error Est.	14.23	21.45	19.40	10.11	39.54	23.70
Coef.Var.	77.07	44.62	79.33	40.29	56.67	35.77

B₂.- CCK 60 MINUTOS.

CCK-60M.	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	153.92	183	159.12	141.70	199.33	169.63
Desv.Est.	119.98	77.16	123.52	113.86	104.36	46.5
V.Mínimo	25	81	25	39	81	110
Máximo	643	376	643	425	376	246
Rango	618	295	618	386	295	136
Error Est.	15.89	17.25	19.53	27.61	34.78	14.02
Coef.Var.	77.94	42.16	77.63	80.35	52.35	27.41

B₃- CCK 90 MINUTOS.

CCK-90M.	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	143.87	195.75	153.5	121.23	229	168.54
Desv.Est.	104.80	97.57	112.18	83.61	115.02	75.46
V.Mínimo	21	63	21	51	69	63
Máximo	516	394	516	412	394	270
Rango	495	331	495	361	325	207
Error Est.	13.88	21.81	17.73	20.28	38.34	22.75
Coef.Var.	72.84	49.84	73.08	68.97	50.23	44.77

2. Estadística analítica.

2a.- Pruebas de normalidad.

Se realizan para analizar variables cuantitativas independientes.

Utilizamos el test de Kolmogorov-Smirnov.

TEST KOLMOGOROV-SMIRNOV**CCK - BASAL. CONTROLES**

Diferencia máxima observada: 0.13252

CCK - 30 MIN. POSTINGESTA. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.10084

CCK - 60 MIN. POSTINGESTA. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.14223

CCK - 90 MIN. POSTINGESTA. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.12985

Diferencia máxima teórica: 0.265 ($p < 0.1$) 0.294 ($p < 0.05$)

NO SE DETECTAN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

Se ajusta a una curva de distribución normal

CCK - 30 MIN. POSTINGESTA. PACIENTES

Diferencia máxima teórica: 0.1592 ($p < 0.1$) 0.1768 ($p < 0.05$)

Diferencia máxima observada: 0.16527

DIFERENCIAS CASI SIGNIFICATIVAS ($p < 0.1$)

No sigue una curva de ajuste a distribución normal

TEST KOLMOGOROV-SMIRNOV

CCK - BASAL. PACIENTES

Diferencia máxima observada: 0.18157

CCK - 60 MIN. POSTINGESTA. PACIENTES

Diferencia máxima observada: 0.18268

CCK - 90 MIN. POSTINGESTA. PACIENTES

Diferencia máxima observada: 0.21213

Diferencia máxima teórica: 0.1592 ($p < 0.1$) 0.1768 ($p < 0.05$)**DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS** ($p < 0.05$)

No se somete a una curva de distribución normal

COMPARACION MEDIAS INDEPENDIENTES

2b.- Estudio comparativo Pacientes-Controles de manera independiente en los cuatro niveles (Basal, 30M, 60M, 90M).

CCK BASAL.

PACIENTES	Media: 179.59	Desviación Típica: 137.92
	Error Estadístico: 18.26	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 224.45	Desviación Típica: 126.65
	Error Estadístico: 28.32	Tamaño: 20
Diferencia: -44.85	Error Estadístico: 35.12	gl: 75
	t de Student: -1.27	
Probabilidad: 0.20557	NO SIGNIFICATIVO	

No se aprecian diferencias significativas en la secreción de CCK en condiciones basales de ayuno entre las poblaciones de pacientes y controles, si bien aparece disminuida esta secreción en los pacientes.

CCK 30MIN.

PACIENTES	Media: 139.43	Desviación Típica: 107.46
	Error Estadístico: 14.23	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 215.05	Desviación Típica: 95.95
	Error Estadístico: 21.45	Tamaño: 20
Diferencia: -75.61	Error Estadístico: 27.20	gl: 75
	t de Student: -2.77	
Probabilidad: 0.006878	SIGNIFICATIVO ($p < 0.01$)	

Aparece una disminución significativa en la secreción posprandial de CCK a los 30 minutos en los pacientes, en relación con los controles.

CCK 60MIN.

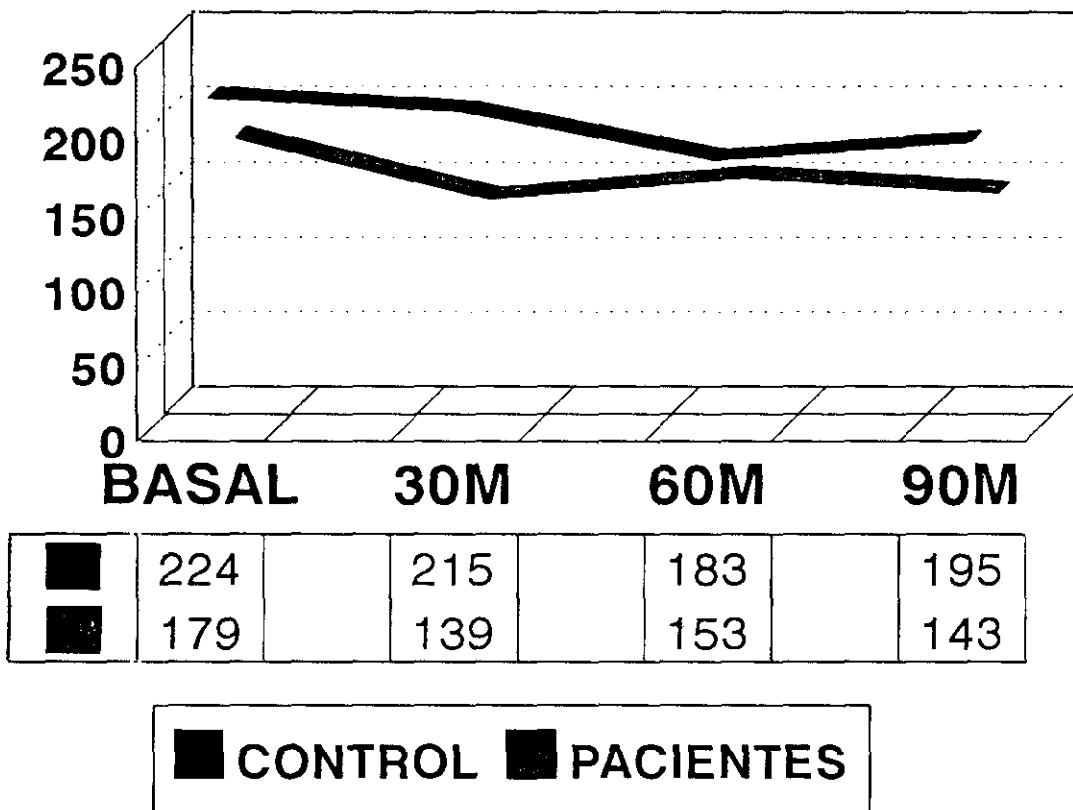
PACIENTES	Media: 153.92	Desviación Típica: 119.98
	Error Estadístico: 15.89	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 183	Desviación Típica: 77.16
	Error Estadístico: 17.25	Tamaño: 20
Diferencia: -29.07	Error Estadístico: 23.45	gl: 52
	t de Student: -1.23	
Probabilidad: 0.22081	NO SIGNIFICATIVO	

A los 60 minutos, las diferencias en la secreción de CCK entre pacientes y controles vuelven a ser no significativas, aunque persiste una cifra de secreción menor en el grupo de enfermos.

CCK 90MIN.

PACIENTES	Media: 143.87	Desviación Típica: 104.80
	Error Estadístico: 13.88	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 195.75	Desviación Típica: 97.57
	Error Estadístico: 21.81	Tamaño: 20
Diferencia: -51.87	Error Estadístico: 26.77	gl: 75
	t de Student: -1.93	
Probabilidad: 0.056463	CASI SIGNIFICATIVO (p < 0.1)	

Sin embargo, como puede apreciarse en la tabla precedente, en la secreción de CCK a los 90 minutos tras el estímulo oral, hay una disminución significativa en el grupo de enfermos en relación a los controles sanos.



2b₁.- Estudio comparativo Pacientes-Controles de manera independiente en función del sexo.

CCK BASAL. MUJERES

PACIENTES	Media: 191.17	Desviación Típica: 150.96
	Error Estadístico: 23.86	Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 245.44	Desviación Típica: 170.2
	Error Estadístico: 56.73	Tamaño: 9
Diferencia: -54.26	Error Estadístico: 56.96	t de Student: -0.95
Probabilidad: 0.34563	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 30MIN. MUJERES

PACIENTES	Media: 154.72	Desviación Típica: 122.74
	Error Estadístico: 19.40	Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 209.33	Desviación Típica: 118.64
	Error Estadístico: 39.54	Tamaño: 9
Diferencia: -54.60	Error Estadístico: 45.03	t de Student: -1.21
Probabilidad: 0.23132	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 60MIN. MUJERES

PACIENTES	Media: 159.12	Desviación Típica: 123.52
	Error Estadístico: 19.53	Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 199.33	Desviación Típica: 104.36
	Error Estadístico: 34.78	Tamaño: 9
Diferencia: -40.20	Error Estadístico: 44.44	t de Student: -0.90
Probabilidad: 0.3703	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 90MIN. MUJERES

PACIENTES	Media: 153.5	Desviación Típica: 112.18
	Error Estadístico: 17.73	Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 229	Desviación Típica: 115.02
	Error Estadístico: 38.34	Tamaño: 9
Diferencia: -75.5	Error Estadístico: 41.56	t de Student: -1.81
Probabilidad: 0.07571	CASI SIGNIFICATIVO ($p < 0.1$)	

CCK BASAL. VARONES

PACIENTES	Media: 152.35	Desviación Típica: 99.51
	Error Estadístico: 24.13	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 207.27	Desviación Típica: 81.14
	Error Estadístico: 24.46	Tamaño: 11
Diferencia: -54.91	Error Estadístico: 35.94	t de Student: -1.52
Probabilidad: 0.13857	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 30MIN. VARONES

PACIENTES	Media: 103.47	Desviación Típica: 41.69
	Error Estadístico: 10.11	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 219.72	Desviación Típica: 78.61
	Error Estadístico: 23.70	Tamaño: 11
Diferencia: -116.25	Error Estadístico: 25.77	t de Student: -4.51
Probabilidad: 0.00058505	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

CCK 60MIN. VARONES

PACIENTES	Media: 141.70	Desviación Típica: 113.86
	Error Estadístico: 27.61	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 169.63	Desviación Típica: 46.5
	Error Estadístico: 14.02	Tamaño: 11
Diferencia: -27.93	Error Estadístico: 30.97	t de Student: -0.90
Probabilidad: 0.37691	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 90MIN. VARONES

PACIENTES	Media: 121.23	Desviación Típica: 83.61
	Error Estadístico: 20.28	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 168.54	Desviación Típica: 75.46
	Error Estadístico: 22.75	Tamaño: 11
Diferencia: -47.31	Error Estadístico: 31.18	t de Student: -1.51
Probabilidad: 0.14127	NO SIGNIFICATIVO	

En las mujeres, no se aprecian diferencias significativas en la secreción de CCK cuando se comparan pacientes versus controles, tanto en estado basal como a los 30, 60 y 90 minutos postingesta. Curiosamente, hay que destacar que en los varones solo hay una disminución significativa en la secreción postprandial de CCK a los 30 minutos en el grupo de pacientes.

2b₂.- Estudio comparativo Pacientes-Controles de manera independiente en función de la edad.

CCK BASAL. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 178.04	Desviación Típica: 164.57
	Error Estadístico: 33.59	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 207.33	Desviación Típica: 174.52
	Error Estadístico: 71.24	Tamaño: 6
Diferencia: -29.29	Error Estadístico: 75.94	t de Student: -0.38
Probabilidad: 0.70265	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 30MIN. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 142.37	Desviación Típica: 135.18
	Error Estadístico: 27.59	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 195.16	Desviación Típica: 144.39
	Error Estadístico: 58.94	Tamaño: 6
Diferencia: -52.79	Error Estadístico: 62.47	t de Student: -0.84
Probabilidad: 0.40527	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 60MIN. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 164.83	Desviación Típica: 152.79
	Error Estadístico: 31.18	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 167.66	Desviación Típica: 95.65
	Error Estadístico: 39.05	Tamaño: 6
Diferencia: -2.83	Error Estadístico: 65.84	t de Student: -0.04
Probabilidad: 0.96598	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 90MIN. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 139.25	Desviación Típica: 114.80
	Error Estadístico: 23.43	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 166.83	Desviación Típica: 111.10
	Error Estadístico: 45.36	Tamaño: 6
Diferencia: -27.58	Error Estadístico: 52.10	t de Student: -0.52
Probabilidad: 0.60072	NO SIGNIFICATIVO	

CCK BASAL. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 189.82	Desviación Típica: 120.13
	Error Estadístico: 22.70	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 232.76	Desviación Típica: 111.73
	Error Estadístico: 30.99	Tamaño: 13
Diferencia: -42.94	Error Estadístico: 39.47	t de Student: -1.08
Probabilidad: 0.28326	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 30MIN. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 140.71	Desviación Típica: 80.41
	Error Estadístico: 15.19	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 223	Desviación Típica: 74.86
	Error Estadístico: 20.76	Tamaño: 13
Diferencia: -82.28	Error Estadístico: 26.42	t de Student: -3.11
Probabilidad: 0.003457	SIGNIFICATIVO (p < 0.01)	

CCK 60MIN. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 142.03	Desviación Típica: 83.59
	Error Estadístico: 15.79	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 188.07	Desviación Típica: 73.57
	Error Estadístico: 20.40	Tamaño: 13
Diferencia: -46.04	Error Estadístico: 27.06	t de Student: -1.70
Probabilidad: 0.096882	CASI SIGNIFICATIVO ($p < 0.1$)	

CCK 90MIN. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 141.5	Desviación Típica: 103.54
	Error Estadístico: 19.56	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 193.84	Desviación Típica: 78.95
	Error Estadístico: 21.89	Tamaño: 13
Diferencia: -52.34	Error Estadístico: 32.43	t de Student: -1.61
Probabilidad: 0.11464	NO SIGNIFICATIVO	

Cuando se analiza comparativamente la secreción de CCK entre pacientes y controles con una edad superior a los 60 años, no aparecen diferencias significativas. Sin embargo, cuando la edad es inferior a los 60 años existe una disminución significativa en la secreción del péptido a los 30 y 60 minutos postprandial en el grupo de pacientes.

2b₃.- Estudio comparativo Pacientes-Controles de manera independiente en función del peso corporal.

CCK BASAL. OBESOS

PACIENTES	Media: 153.16	Desviación Típica: 94.17
	Error Estadístico: 19.22	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 280	Desviación Típica: 135.49
	Error Estadístico: 55.31	Tamaño: 6
Diferencia: -126.83	Error Estadístico: 46.91	t de Student: -2.70
Probabilidad: 0.011527	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

CCK 30MIN. OBESOS

PACIENTES	Media: 129.83	Desviación Típica: 78.87
	Error Estadístico: 16.09	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 300	Desviación Típica: 99.15
	Error Estadístico: 40.48	Tamaño: 6
Diferencia: -170.16	Error Estadístico: 37.81	t de Student: -4.49
Probabilidad: 0.00010882	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

CCK 60MIN. OBESOS

PACIENTES	Media: 135.04	Desviación Típica: 77.62
	Error Estadístico: 15.84	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 223.5	Desviación Típica: 74.03
	Error Estadístico: 30.22	Tamaño: 6
Diferencia: -88.45	Error Estadístico: 35.14	t de Student: -2.51
Probabilidad: 0.017842	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

CCK 90MIN. OBESOS

PACIENTES	Media: 142.83	Desviación Típica: 103.24
	Error Estadístico: 21.07	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 263	Desviación Típica: 84.70
	Error Estadístico: 34.57	Tamaño: 6
Diferencia: -120.16	Error Estadístico: 45.72	t de Student: -2.62
Probabilidad: 0.013788	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

CCK BASAL. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 195.72	Desviación Típica: 177.18
	Error Estadístico: 35.43	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 217.91	Desviación Típica: 121.10
	Error Estadístico: 34.96	Tamaño: 12
Diferencia: -22.19	Error Estadístico: 56.77	t de Student: -0.39
Probabilidad: 0.6982	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 30MIN. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 142.36	Desviación Típica: 137.94
	Error Estadístico: 27.59	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 190.5	Desviación Típica: 68.04
	Error Estadístico: 19.64	Tamaño: 12
Diferencia: -48.14	Error Estadístico: 33.86	t de Student: -1.42
Probabilidad: 0.16431	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 60MIN. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 185.88	Desviación Típica: 159.61
	Error Estadístico: 31.92	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 177.91	Desviación Típica: 73.08
	Error Estadístico: 21.09	Tamaño: 12
Diferencia: 7.96	Error Estadístico: 38.26	t de Student: 0.20
Probabilidad: 0.83638	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 90MIN. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 158.52	Desviación Típica: 119.35
	Error Estadístico: 23.87	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 182.5	Desviación Típica: 88.34
	Error Estadístico: 25.50	Tamaño: 12
Diferencia: -23.98	Error Estadístico: 38.82	t de Student: -0.61
Probabilidad: 0.54079	NO SIGNIFICATIVO	

Es importante resaltar una disminución significativa en la secreción de CCK en el grupo de pacientes con obesidad moderada tanto en condiciones basales como a los 30, 60 y 90 minutos postingesta. Como puede apreciarse, esta disminución es muy marcada a los 30 minutos.

Por el contrario, no hay diferencias en ninguna determinación entre el grupo de pacientes y el de los controles con un peso corporal normal.

2c.- Análisis de la Varianza Multivariante.

2c₁.- Comportamiento de la curva de secreción de CCK en Pacientes versus Controles.

ANALISIS DE LA VARIANZA	
F: 4.46	Probabilidad: 0.0381
SIGNIFICATIVO (p < 0.05)	

Existen diferencias significativas en el comportamiento dinámico de la curva de secreción entre pacientes y controles.

2c₂.- Valoración comparativa de la función de las curvas de secreción en Pacientes versus Controles.

ANALISIS DE LA VARIANZA	
F: 0.90	Probabilidad: 0.4401
NO SIGNIFICATIVO	

La variación de los niveles de CCK a lo largo del estudio (Basal, 30, 60 y 90 minutos) tiene un comportamiento semejante en pacientes y en controles, aunque sus niveles de secreción sean significativamente diferentes.

DETERMINACIÓN FRACCIONADA DE CCK POSTPRANDIAL EN EL INTERVALO BASAL-30 MINUTOS

Estudio comparativo Pacientes-Controles de manera independiente a los 5, 10, 15 y 20 minutos.

CCK 5MIN.

PACIENTES	Media: 268.83	Desviación Típica: 103.28
	Error Estadístico: 42.16	Tamaño: 6
CONTROLES	Media: 200.8	Desviación Típica: 64.32
	Error Estadístico: 28.76	Tamaño: 5
Diferencia: 68.03	Error Estadístico: 53.35	t de Student: 1.27
Probabilidad: 0.23424	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 10MIN.

PACIENTES	Media: 234.5	Desviación Típica: 70.52
	Error Estadístico: 28.79	Tamaño: 6
CONTROLES	Media: 226	Desviación Típica: 83.46
	Error Estadístico: 37.32	Tamaño: 5
Diferencia: 8.5	Error Estadístico: 46.35	t de Student: 0.18
Probabilidad: 0.85857	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 15MIN.

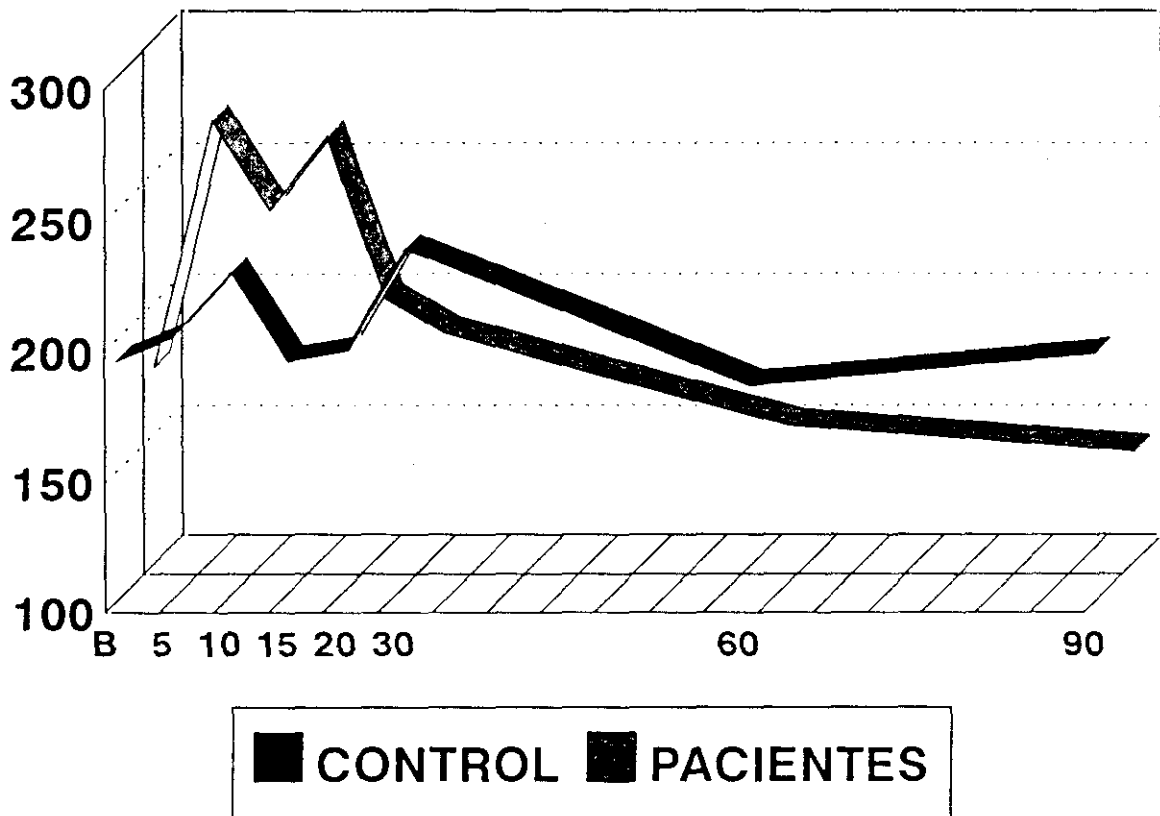
PACIENTES	Media: 262.66	Desviación Típica: 81.60
	Error Estadístico: 33.31	Tamaño: 6
CONTROLES	Media: 192.4	Desviación Típica: 23.22
	Error Estadístico: 10.38	Tamaño: 5
Diferencia: 70.26	Error Estadístico: 34.89	t de Student: 2.01
Probabilidad: 0.10017	NO SIGNIFICATIVO	

CCK 20MIN.

PACIENTES	Media: 200.83	Desviación Típica: 27.25
	Error Estadístico: 11.12	Tamaño: 6
CONTROLES	Media: 195.8	Desviación Típica: 57.68
	Error Estadístico: 25.79	Tamaño: 5
Diferencia: 5.03	Error Estadístico: 26.33	t de Student: 0.19
Probabilidad: 0.85267	NO SIGNIFICATIVO	

No hemos encontrado diferencias significativas en la secreción de CCK a los 5, 10, 15 y 20 minutos postprandial, entre los pacientes y los controles estudiados; aunque en ambos grupos, hemos detectado un pico de máxima secreción precoz (5 y 10 minutos respectivamente).

CCK



II. SUBSTANCIA P

1.- Estadística descriptiva

A.- SUBSTANCIA P BASAL.

SUBS P-B.	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	147.45	76.55	152.37	135.88	99.11	58.09
Desv.Est.	76.68	40.48	87.99	38.79	39.97	31.66
V.Mínimo	62	21	62	75	26	21
Máximo	566	148	566	211	148	110
Rango	504	127	504	136	122	89
Error Est.	10.15	9.05	13.91	9.40	13.32	9.54
Coef.Var.	52.00	52.88	57.75	28.54	40.33	54.50

B.- SUBSTANCIA P POSTPRANDIAL

B₁- SUBSTANCIA P 30 MINUTOS.

S.P -30M	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	132.29	66.35	138.2	118.41	87.22	49.27
Desv.Est.	67.43	37.09	77.47	31.48	34.72	30.60
V.Mínimo	67	18	67	70	24	18
Máximo	493	139	493	183	139	107
Rango	426	121	426	113	115	89
Error Est.	8.93	8.29	12.24	7.63	11.57	9.22
Coef.Var.	50.96	55.90	56.06	26.59	39.81	62.11

B₂- SUBSTANCIA P 60 MINUTOS.

S.P -60M	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	132.49	70.95	138.2	119.05	91.33	54.27
Desv.Est.	70.17	43.10	80.62	33.40	42.55	37.43
V.Mínimo	62	14	62	71	30	14
Máximo	512	152	512	168	152	123
Rango	450	138	450	97	122	109
Error Est.	9.29	9.63	12.74	8.10	14.18	11.28
Coef.Var.	52.96	60.74	58.33	28.05	46.59	68.96

B₃- SUBSTANCIA P 90 MINUTOS.

S.P -90M	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	134.31	69.5	140.45	119.88	87.88	54.45
Desv.Est.	66.00	39.51	73.65	41.36	39.51	34.12
V.Mínimo	65	13	69	65	26	13
Máximo	384	140	384	218	140	139
Rango	319	127	315	153	114	126
Error Est.	8.74	8.83	11.64	10.03	13.17	10.28
Coef.Var.	49.14	56.85	52.44	34.50	44.96	62.66

2.- Estadística analítica.

2a. Pruebas de normalidad.

TEST KOLMOGOROV-SMIRNOV

SUBSTANCIA P BASAL. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.14403

SUBSTANCIA P 30 MIN. POSTINGESTA. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.14423

SUBSTANCIA P 60 MIN. POSTINGESTA. PACIENTES

Diferencia máxima observada: 0.14001

SUBSTANCIA P 60 MIN. POSTINGESTA. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.1491

SUBSTANCIA P 90 MIN. POSTINGESTA. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.14803

Diferencia máxima teórica: 0.265 ($p < 0.1$) 0.294 ($p < 0.05$)

NO SE DETECTAN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

Se ajustan a curvas de distribución normal

SUBSTANCIA P 90 MIN. POSTINGESTA. PACIENTES

Diferencia máxima teórica: 0.1592 ($p < 0.1$) 0.1768 ($p < 0.05$)

Diferencia máxima observada: 0.18451

EXISTEN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ($p < 0.05$)

No se ajusta a una curva de distribución normal

SUBSTANCIA P BASAL. PACIENTES

Diferencia máxima observada: 0.16632

SUBSTANCIA P 30 MIN. POSTINGESTA. PACIENTES

Diferencia máxima observada: 0.17396

Diferencia máxima teórica: 0.1592 ($p < 0.1$) 0.1768 ($p < 0.05$)**DIFERENCIAS CASI SIGNIFICATIVAS ($p < 0.1$)**

No siguen curvas de distribución normal

COMPARACION MEDIAS INDEPENDIENTES

2b.- Estudio comparativo Pacientes versus Controles de manera independiente.

SUBSTANCIA P BASAL

PACIENTES	Media: 147.45	Desviación Típica: 76.68
	Error Estadístico: 10.15	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 76.55	Desviación Típica: 40.48
	Error Estadístico: 9.05	Tamaño: 20
Diferencia: -70.90	Error Estadístico: 13.60	t de Student: -5.21
Probabilidad: 2.203E-06	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

En condiciones basales hay un aumento muy significativo de la tasa en plasma de Substancia P en el grupo de pacientes con respecto a los controles.

SUBSTANCIA P 30 MIN.

PACIENTES	Media: 132.29	Desviación Típica: 67.43
	Error Estadístico: 8.93	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 66.35	Desviación Típica: 37.09
	Error Estadístico: 8.29	Tamaño: 20
Diferencia: -65.94	Error Estadístico: 12.18	t de Student: -5.41
Probabilidad: 1.155E-06	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

A los 30 minutos postprandial, aparece así mismo un marcado aumento de la secreción de Substancia P en el grupo de pacientes.

SUBSTANCIA P 60 MIN.

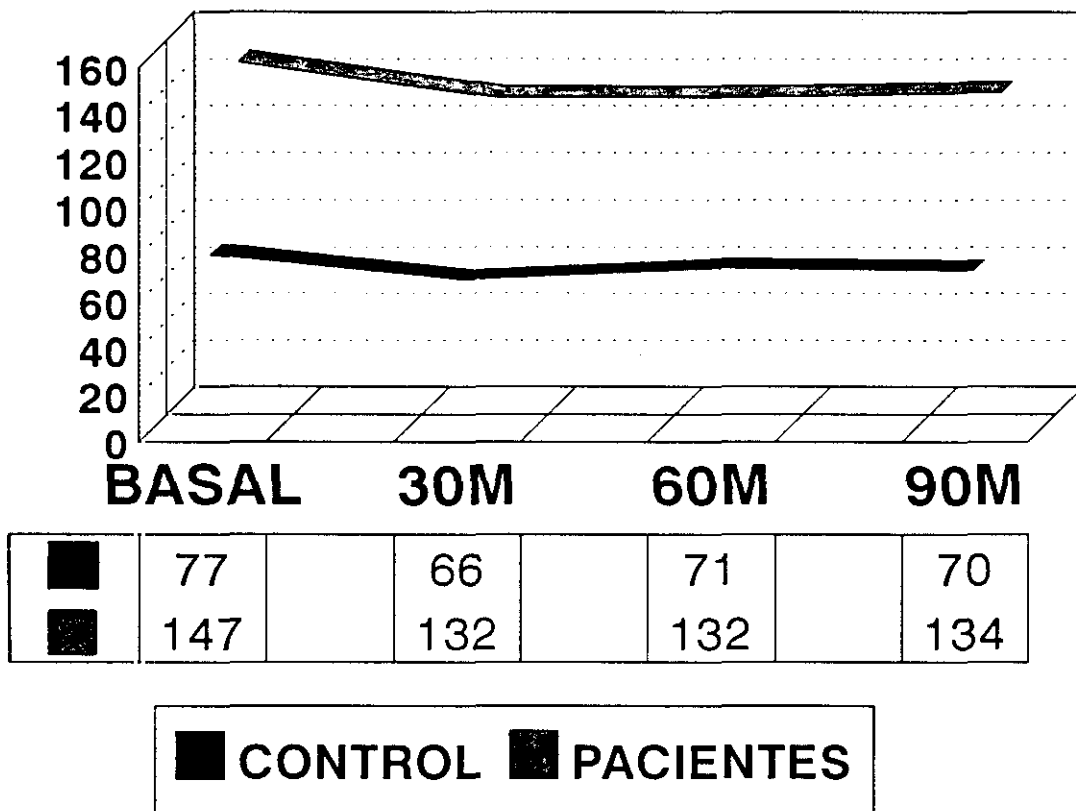
PACIENTES	Media: 132.49	Desviación Típica: 70.17
	Error Estadístico: 9.29	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 70.95	Desviación Típica: 43.10
	Error Estadístico: 9.63	Tamaño: 20
Diferencia: -61.54	Error Estadístico: 13.38	t de Student: -4.59
Probabilidad: 0.00002626	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

Esta situación de marcado aumento en la secreción de Substancia P en los pacientes, se mantiene prácticamente con la misma cifra a los 60 minutos postingesta.

SUBSTANCIA P 90 MIN.

PACIENTES	Media: 134.31	Desviación Típica: 66.00
	Error Estadístico: 8.74	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 69.5	Desviación Típica: 39.51
	Error Estadístico: 8.83	Tamaño: 20
Diferencia: -64.81	Error Estadístico: 12.43	t de Student: -5.21
Probabilidad: 2.767E-06	SIGNIFICATIVO (p < 0.001)	

A los 90 minutos postprandial permanece el aumento muy significativo de la secreción de Substancia P en los enfermos en relación con los controles sanos.



2b₁.- Estudio comparativo Pacientes versus Controles de manera independiente en función del sexo.

SUBSTANCIA P BASAL. MUJERES

PACIENTES	Media: 152.37	Desviación Típica: 87.99
	Error Estadístico: 13.91	Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 99.11	Desviación Típica: 39.97
	Error Estadístico: 13.32	Tamaño: 9
Diferencia: 53.26	Error Estadístico: 19.26	t de Student: 2.76
Probabilidad: 0.0099619	SIGNIFICATIVO ($p < 0.01$)	

SUBSTANCIA P 30MIN. MUJERES

PACIENTES	Media: 138.2	Desviación Típica: 77.47
	Error Estadístico: 12.24	Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 87.22	Desviación Típica: 34.72
	Error Estadístico: 11.57	Tamaño: 9
Diferencia: 50.97	Error Estadístico: 16.85	t de Student: 3.02
Probabilidad: 0.005284	SIGNIFICATIVO ($p < 0.01$)	

SUBSTANCIA P 60MIN. MUJERES

PACIENTES	Media: 138.2	Desviación Típica: 80.62
	Error Estadístico: 12.74	Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 91.33	Desviación Típica: 42.55
	Error Estadístico: 14.18	Tamaño: 9
Diferencia: 46.86	Error Estadístico: 19.07	t de Student: 2.45
Probabilidad: 0.021957	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

SUBSTANCIA P 90MIN. MUJERES

PACIENTES	Media: 140.45	Desviación Típica: 73.65
	Error Estadístico: 11.64	Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 87.88	Desviación Típica: 39.51
	Error Estadístico: 13.17	Tamaño: 9
Diferencia: 52.56	Error Estadístico: 17.58	t de Student: 2.98
Probabilidad: 0.0067577	SIGNIFICATIVO ($p < 0.01$)	

SUBSTANCIA P BASAL. VARONES

PACIENTES	Media: 135.88	Desviación Típica: 38.79
	Error Estadístico: 9.40	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 58.09	Desviación Típica: 31.66
	Error Estadístico: 9.54	Tamaño: 11
Diferencia: 77.79	Error Estadístico: 14.01	t de Student: 5.55
Probabilidad: 7.901E-06	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

SUBSTANCIA P 30MIN. VARONES

PACIENTES	Media: 118.41	Desviación Típica: 31.48
	Error Estadístico: 7.63	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 49.27	Desviación Típica: 30.60
	Error Estadístico: 9.22	Tamaño: 11
Diferencia: 69.13	Error Estadístico: 12.05	t de Student: 5.73
Probabilidad: 4.880E-06	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

SUBSTANCIA P 60MIN. VARONES

PACIENTES	Media: 119.05	Desviación Típica: 33.40
	Error Estadístico: 8.10	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 54.27	Desviación Típica: 37.43
	Error Estadístico: 11.28	Tamaño: 11
Diferencia: 64.78	Error Estadístico: 13.54	t de Student: 4.78
Probabilidad: 0.00005963	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

SUBSTANCIA P 90MIN. VARONES

PACIENTES	Media: 119.88	Desviación Típica: 41.36
	Error Estadístico: 10.03	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 54.45	Desviación Típica: 34.12
	Error Estadístico: 10.28	Tamaño: 11
Diferencia: 65.42	Error Estadístico: 14.99	t de Student: 4.36
Probabilidad: 0.0001798	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

Se aprecia de forma general en todos los pacientes (mujeres y varones) un aumento muy significativo en la secreción de Substancia P, tanto en situación basal como a los 30, 60 y 90 minutos postingesta. Esta diferencia en la secreción de Substancia P es más patente, si cabe, en los varones.

2b₂.- Estudio comparativo Pacientes-Controles de manera independiente en función de la edad.

SUBSTANCIA P BASAL. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 135.04	Desviación Típica: 58.44
	Error Estadístico: 11.93	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 114.33	Desviación Típica: 29.69
	Error Estadístico: 12.12	Tamaño: 6
Diferencia: 20.70	Error Estadístico: 24.84	t de Student: 0.83
Probabilidad: 0.41168	NO SIGNIFICATIVO	

SUBSTANCIA P 30MIN. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 115.25	Desviación Típica: 45.85
	Error Estadístico: 9.35	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 105.33	Desviación Típica: 24.93
	Error Estadístico: 10.18	Tamaño: 6
Diferencia: 9.91	Error Estadístico: 19.56	t de Student: 0.50
Probabilidad: 0.61628	NO SIGNIFICATIVO	

SUBSTANCIA P 60MIN. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 117.45	Desviación Típica: 50.35
	Error Estadístico: 10.27	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 114.66	Desviación Típica: 33.12
	Error Estadístico: 13.52	Tamaño: 6
Diferencia: 2.79	Error Estadístico: 21.78	t de Student: 0.12
Probabilidad: 0.89896	NO SIGNIFICATIVO	

SUBSTANCIA P 90MIN. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 125.79	Desviación Típica: 67.89
	Error Estadístico: 13.85	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 108.66	Desviación Típica: 32.07
	Error Estadístico: 13.09	Tamaño: 6
Diferencia: 17.12	Error Estadístico: 28.76	t de Student: 0.59
Probabilidad: 0.55633	NO SIGNIFICATIVO	

SUBSTANCIA P BASAL. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 162.42	Desviación Típica: 93.73
	Error Estadístico: 17.71	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 55	Desviación Típica: 27.79
	Error Estadístico: 7.70	Tamaño: 13
Diferencia: 107.42	Error Estadístico: 19.31	t de Student: 5.56
Probabilidad: 2.928E-06	SIGNIFICATIVO (p<0.001)	

SUBSTANCIA P 30MIN. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 148.78	Desviación Típica: 83.53
	Error Estadístico: 15.78	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 46.23	Desviación Típica: 25.63
	Error Estadístico: 7.11	Tamaño: 13
Diferencia: 102.55	Error Estadístico: 17.31	t de Student: 5.92
Probabilidad: 9.753E-07	SIGNIFICATIVO (p<0.001)	

SUBSTANCIA P 60MIN. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 145.82	Desviación Típica: 87.05
	Error Estadístico: 16.45	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 49.53	Desviación Típica: 31.79
	Error Estadístico: 8.81	Tamaño: 13
Diferencia: 96.28	Error Estadístico: 18.66	t de Student: 5.15
Probabilidad: 8.642E-06	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

SUBSTANCIA P 90MIN. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 145.64	Desviación Típica: 68.16
	Error Estadístico: 12.88	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 49.23	Desviación Típica: 27.64
	Error Estadístico: 7.66	Tamaño: 13
Diferencia: 96.41	Error Estadístico: 14.99	t de Student: 6.43
Probabilidad: 1.459E-07	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

Es importante reseñar, que cuando se analizan comparativamente Pacientes versus Controles en relación a la edad, no aparecen diferencias significativas en la secreción de Substancia P en el grupo de población con edad superior a los 60 años. Como puede verse en las tablas, los sujetos controles tienen también aumentada la secreción de este péptido hasta igualarse prácticamente con los pacientes. Muy al contrario de lo que ocurre en el grupo de población más joven, en donde aparece un aumento muy significativo solo en los pacientes, y en todas las determinaciones.

2b₃.- Estudio comparativo Pacientes versus Controles de manera independiente en función del peso corporal.

SUBSTANCIA P BASAL. OBESOS

PACIENTES	Media: 162.5	Desviación Típica: 107.95
	Error Estadístico: 22.03	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 82.33	Desviación Típica: 50.20
	Error Estadístico: 20.49	Tamaño: 6
Diferencia: 80.16	Error Estadístico: 30.09	t de Student: 2.66
Probabilidad: 0.015821	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

SUBSTANCIA P 30MIN. OBESOS

PACIENTES	Media: 144.37	Desviación Típica: 90.78
	Error Estadístico: 18.53	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 73	Desviación Típica: 42.98
	Error Estadístico: 17.54	Tamaño: 6
Diferencia: 71.37	Error Estadístico: 38.46	t de Student: 1.85
Probabilidad: 0.07404	CASI SIGNIFICATIVO ($p < 0.1$)	

SUBSTANCIA P 60MIN. OBESOS

PACIENTES	Media: 145.29	Desviación Típica: 94.25
	Error Estadístico: 19.23	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 73.83	Desviación Típica: 45.25
	Error Estadístico: 18.47	Tamaño: 6
Diferencia: 71.45	Error Estadístico: 39.95	t de Student: 1.78
Probabilidad: 0.08453	CASI SIGNIFICATIVO ($p < 0.1$)	

SUBSTANCIA P 90MIN. OBESOS

PACIENTES	Media: 145.79	Desviación Típica: 81.22
	Error Estadístico: 16.57	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 68.5	Desviación Típica: 46.55
	Error Estadístico: 19.00	Tamaño: 6
Diferencia: 77.29	Error Estadístico: 34.77	t de Student: 2.22
Probabilidad: 0.034515	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

SUBSTANCIA P BASAL. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 137.56	Desviación Típica: 33.90
	Error Estadístico: 6.78	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 68	Desviación Típica: 34.07
	Error Estadístico: 9.83	Tamaño: 12
Diferencia: 69.56	Error Estadístico: 11.92	t de Student: 5.83
Probabilidad: 1.281E-06	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

SUBSTANCIA P 30MIN. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 123.36	Desviación Típica: 30.78
	Error Estadístico: 6.15	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 58.16	Desviación Típica: 33.87
	Error Estadístico: 9.77	Tamaño: 12
Diferencia: 65.19	Error Estadístico: 11.16	t de Student: 5.83
Probabilidad: 1.257E-06	SIGNIFICATIVO ($p < 0.001$)	

SUBSTANCIA P 60MIN. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 122.68	Desviación Típica: 38.67
	Error Estadístico: 7.73	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 63.16	Desviación Típica: 41.00
	Error Estadístico: 11.83	Tamaño: 12
Diferencia: 59.51	Error Estadístico: 13.84	t de Student: 4.29
Probabilidad: 0.00013039	SIGNIFICATIVO (p<0.001)	

SUBSTANCIA P 90MIN. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 127.4	Desviación Típica: 46.93
	Error Estadístico: 9.38	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 65.08	Desviación Típica: 36.68
	Error Estadístico: 10.59	Tamaño: 12
Diferencia: 62.31	Error Estadístico: 15.44	t de Student: 4.03
Probabilidad: 0.00028184	SIGNIFICATIVO (p<0.001)	

En la población con obesidad moderada hay un aumento significativo de la secreción de Substancia P en los pacientes en relación a los sujetos controles sanos, y este aumento se repite a lo largo del estudio. No obstante, hay que hacer notar que cuando se analizan los sujetos no obesos, este aumento en la secreción del péptido por parte de los pacientes se hace mucho más significativo, apareciendo del mismo modo elevado tanto en situación basal de ayuno como a los 30, 60 y 90 minutos postestímulo de ingesta.

2c.- Análisis de la Varianza.

2c₁.- Comportamiento de las curvas de secreción de Substancia P en Pacientes versus Controles.

ANALISIS DE LA VARIANZA	
F: 16.65	Probabilidad: 0.0001
SIGNIFICATIVO (p < 0.001)	

Encontramos que hay diferencias muy significativas en el comportamiento dinámico de las curvas de secreción entre enfermos y sujetos sanos.

2c₂.- Valoración comparativa de la función de las curvas de secreción entre Pacientes y Controles.

ANALISIS DE LA VARIANZA	
F: 0.71	Probabilidad: 0.5480
NO SIGNIFICATIVO	

La variación de los niveles de secreción de Substancia P a lo largo del estudio, tiene un comportamiento semejante en pacientes y en controles, aunque sus tasas de secreción son significativamente muy diferentes.

III. NEUROTENSINA

1.- Estadística descriptiva.

A.- NEUROTENSINA BASAL.

NEURO-B	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	52.05	60.25	51.77	52.70	58.66	61.54
Desv.Est.	17.27	6.56	17.16	18.03	4.69	7.75
V.Mínimo	8	49	8	22	51	49
Máximo	81	74	80	81	65	74
Rango	73	25	72	59	14	25
Error Est.	2.28	1.46	2.71	4.37	1.56	2.33
Coef.Var.	33.18	10.88	33.15	34.21	7.99	12.59

B.- NEUROTENSINA POSTESTIMULO ORAL

B₁- NEUROTENSINA 30 MINUTOS.

NEU-30M	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	62.16	69.95	60.56	65.94	68.44	71.18
Desv.Est.	16.16	12.78	16.15	16.02	14.60	11.67
V.Mínimo	30	44	30	31	44	57
Máximo	95	94	95	94	87	94
Rango	65	50	65	63	43	37
Error Est.	2.14	2.85	2.55	3.88	4.86	3.52
Coef.Var.	25.99	18.28	26.67	24.29	21.33	16.40

B₂- NEUROTENSINA 60 MINUTOS.

NEU-60M	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	62.85	70.1	62.17	64.44	73.11	67.63
Desv. Est.	14.47	11.84	15.72	11.27	12.02	11.67
V. Mínimo	28	52	28	47	57	52
Máximo	92	94	92	86	94	84
Rango	64	42	64	39	37	32
Error Est.	1.91	2.64	2.48	2.73	4.00	3.51
Coef. Var.	23.03	16.90	25.28	17.49	16.44	17.25

B₃- NEUROTENSINA 90 MINUTOS.

NEU-90M	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	60.45	70.55	58.55	64.94	72.11	69.27
Desv. Est.	14.47	12.55	14.69	13.26	12.67	12.93
V. Mínimo	26	45	26	38	45	49
Máximo	90	96	87	90	86	96
Rango	64	51	61	52	41	47
Error Est.	1.91	2.80	2.32	3.21	4.22	3.89
Coef. Var.	23.93	17.80	25.10	20.42	17.57	18.66

2.- Estadística analítica.

2a. Pruebas de normalidad. TEST KOLMOGOROV-SMIRNOV.

NEUROTENSINA - BASAL. PACIENTES

Diferencia máxima observada: 0.055771

NEUROTENSINA - BASAL. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.13822

NEUROTENSINA - 30 MIN. POSTINGESTA. PACIENTES

Diferencia máxima observada: 0.089013

NEUROTENSINA - 30 MIN. POSTINGESTA. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.069459

NEUROTENSINA - 60 MIN. POSTINGESTA. PACIENTES

Diferencia máxima observada: 0.074179

NEUROTENSINA - 60 MIN. POSTINGESTA. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.12547

NEUROTENSINA - 90 MIN. POSTINGESTA. PACIENTES

Diferencia máxima observada: 0.062459

NEUROTENSINA - 90 MIN. POSTINGESTA. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.080447

Diferencia máxima teórica en todos los casos de **PACIENTES**:

0.1592 ($p < 0.1$) 0.1768 ($p < 0.05$)

Diferencia máxima teórica en todos los casos de **CONTROLES**:

0.265 ($p < 0.1$) 0.294 ($p < 0.05$)

Por lo tanto, en todas las situaciones estudiadas:

NO SE DETECTAN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

Se ajustan a curvas de distribución normal (pruebas paramétricas)

COMPARACION MEDIAS INDEPENDIENTES

2b.- Estudio comparativo Pacientes-Controles de manera independiente.

NEUROTENSINA BASAL

PACIENTES	Media: 52.05	Desviación Típica: 17.27
	Error Estadístico: 2.28	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 60.25	Desviación Típica: 6.56
	Error Estadístico: 1.46	Tamaño: 20
Diferencia: -8.19	Error Estadístico: 2.71	t de Student: -3.01
Probabilidad: 0.0035073	SIGNIFICATIVO ($p < 0.01$)	

En situación basal, hay una disminución significativa de la tasa de Neurotensina en el plasma de los enfermos en relación a los sujetos sanos.

NEUROTENSINA 30MIN.

PACIENTES	Media: 62.16	Desviación Típica: 16.16
	Error Estadístico: 2.14	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 69.95	Desviación Típica: 12.78
	Error Estadístico: 2.85	Tamaño: 20
Diferencia: -7.78	Error Estadístico: 3.99	t de Student: -1.94
Probabilidad: 0.055223	CASI SIGNIFICATIVO ($p < 0.1$)	

A los 30 minutos del estímulo oral, aparece de nuevo disminuía la secreción de Neurotensina en el grupo de pacientes.

NEUROTENSINA 60MIN.

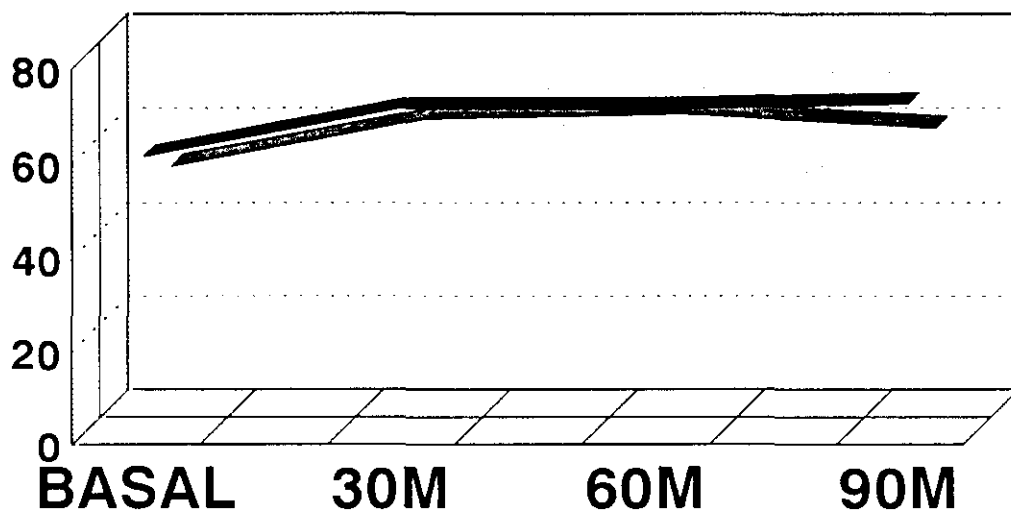
PACIENTES	Media: 62.85	Desviación Típica: 14.47
	Error Estadístico: 1.91	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 70.1	Desviación Típica: 11.84
	Error Estadístico: 2.64	Tamaño: 20
Diferencia: -7.24	Error Estadístico: 3.60	t de Student: -2.01
Probabilidad: 0.047718	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

Esta situación de disminución significativa en la secreción de Neurotensina por parte de los pacientes, se mantiene a los 60 minutos postingesta.

NEUROTENSINA 90MIN.

PACIENTES	Media: 60.45	Desviación Típica: 14.47
	Error Estadístico: 1.91	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 70.55	Desviación Típica: 12.55
	Error Estadístico: 2.80	Tamaño: 20
Diferencia: -10.09	Error Estadístico: 3.64	t de Student: -2.77
Probabilidad: 0.0070225	SIGNIFICATIVO ($p < 0.01$)	

En una fase más tardía, a los 90 minutos de la ingesta oral del preparado líquido, persiste la disminución significativa de Neurotensina en los pacientes cuando se compara con los controles.



■	60		70		70		71
■	52		62		63		60

■ CONTROL ■ PACIENTES

2b₁.- Estudio comparativo Pacientes versus Controles de manera independiente en función del sexo.

NEUROTENSINA BASAL. MUJERES

PACIENTES	Media: 51.77 Error Estadístico: 2.71	Desviación Típica: 17.16 Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 58.66 Error Estadístico: 1.56	Desviación Típica: 4.69 Tamaño: 9
Diferencia: -6.89	Error Estadístico: 3.13	t de Student: -2.2
Probabilidad: 0.032983		SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)

NEUROTENSINA 30MIN. MUJERES

PACIENTES	Media: 60.56 Error Estadístico: 2.55	Desviación Típica: 16.15 Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 68.44 Error Estadístico: 4.86	Desviación Típica: 14.60 Tamaño: 9
Diferencia: -7.88	Error Estadístico: 5.86	t de Student: -1.34
Probabilidad: 0.18554		NO SIGNIFICATIVO

NEUROTENSINA 60MIN. MUJERES

PACIENTES	Media: 62.17 Error Estadístico: 2.48	Desviación Típica: 15.72 Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 73.11 Error Estadístico: 4.00	Desviación Típica: 12.02 Tamaño: 9
Diferencia: -10.93	Error Estadístico: 5.59	t de Student: -1.95
Probabilidad: 0.05645		CASI SIGNIFICATIVO ($p < 0.1$)

NEUROTENSINA 90MIN. MUJERES

PACIENTES	Media: 58.55	Desviación Típica: 14.69
	Error Estadístico: 2.32	Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 72.11	Desviación Típica: 12.67
	Error Estadístico: 4.22	Tamaño: 9
Diferencia: -13.56	Error Estadístico: 5.30	t de Student: -2.55
Probabilidad: 0.013829	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

NEUROTENSINA BASAL. VARONES

PACIENTES	Media: 52.70	Desviación Típica: 18.03
	Error Estadístico: 4.37	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 61.54	Desviación Típica: 7.75
	Error Estadístico: 2.33	Tamaño: 11
Diferencia: -8.83	Error Estadístico: 4.95	t de Student: -1.78
Probabilidad: 0.08787	CASI SIGNIFICATIVO ($p < 0.1$)	

NEUROTENSINA 30MIN. VARONES

PACIENTES	Media: 65.94	Desviación Típica: 16.02
	Error Estadístico: 3.88	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 71.18	Desviación Típica: 11.67
	Error Estadístico: 3.52	Tamaño: 11
Diferencia: -5.24	Error Estadístico: 5.61	t de Student: -0.93
Probabilidad: 0.35906	NO SIGNIFICATIVO	

NEUROTENSINA 60MIN. VARONES

PACIENTES	Media: 64.44	Desviación Típica: 11.27
	Error Estadístico: 2.73	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 67.63	Desviación Típica: 11.67
	Error Estadístico: 3.51	Tamaño: 11
Diferencia: -3.19	Error Estadístico: 4.42	t de Student: -0.72
Probabilidad: 0.4764	NO SIGNIFICATIVO	

NEUROTENSINA 90MIN. VARONES

PACIENTES	Media: 64.94	Desviación Típica: 13.26
	Error Estadístico: 3.21	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 69.27	Desviación Típica: 12.93
	Error Estadístico: 3.89	Tamaño: 11
Diferencia: -4.33	Error Estadístico: 5.08	t de Student: -0.85
Probabilidad: 0.40194	NO SIGNIFICATIVO	

Existe una disminución significativa en la tasa de Neurotensina basal en las enfermas con relación a las mujeres controles. Sin embargo, esta disminución aun manteniéndose, deja de ser significativa a los 30 y 60 minutos postingesta; posteriormente, de forma tardía (90 minutos) vuelve a hacerse significativa en el grupo de enfermas.

En cuanto a los varones, se aprecia a lo largo del estudio y de forma general una discreta disminución de la secreción de Neurotensina en los pacientes en relación con los controles, aunque esta disminución nunca llega a ser significativa.

2b₂.- Estudio comparativo Pacientes-Controles de manera independiente en función de la edad.

NEUROTENSINA BASAL. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 47.08	Desviación Típica: 17.35
	Error Estadístico: 3.54	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 59	Desviación Típica: 6.35
	Error Estadístico: 2.59	Tamaño: 6
Diferencia: -11.91	Error Estadístico: 4.39	t de Student: -2.71
Probabilidad: 0.012395	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

NEUROTENSINA 30MIN. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 60.68	Desviación Típica: 13.04
	Error Estadístico: 2.66	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 75.16	Desviación Típica: 16.55
	Error Estadístico: 6.75	Tamaño: 6
Diferencia: -14.47	Error Estadístico: 6.27	t de Student: -2.30
Probabilidad: 0.02855	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

NEUROTENSINA 60MIN. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 61.45	Desviación Típica: 15.01
	Error Estadístico: 3.06	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 72.5	Desviación Típica: 12.24
	Error Estadístico: 4.99	Tamaño: 6
Diferencia: -11.04	Error Estadístico: 6.64	t de Student: -1.66
Probabilidad: 0.10782	NO SIGNIFICATIVO	

NEUROTENSINA 90MIN. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 59.62	Desviación Típica: 12.21
	Error Estadístico: 2.49	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 73.5	Desviación Típica: 17.19
	Error Estadístico: 7.01	Tamaño: 6
Diferencia: -13.87	Error Estadístico: 6.04	t de Student: -2.29
Probabilidad: 0.029354	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

NEUROTENSINA BASAL. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 54.42	Desviación Típica: 15.37
	Error Estadístico: 2.90	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 60.69	Desviación Típica: 7.07
	Error Estadístico: 1.96	Tamaño: 13
Diferencia: -6.26	Error Estadístico: 3.50	t de Student: -1.78
Probabilidad: 0.081946	CASI SIGNIFICATIVO ($p < 0.1$)	

NEUROTENSINA 30MIN. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 60.85	Desviación Típica: 17.13
	Error Estadístico: 3.23	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 67.53	Desviación Típica: 11.17
	Error Estadístico: 3.09	Tamaño: 13
Diferencia: -6.68	Error Estadístico: 5.21	t de Student: -1.28
Probabilidad: 0.20799	NO SIGNIFICATIVO	

NEUROTENSINA 60MIN. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 63.12	Desviación Típica: 14.20
	Error Estadístico: 2.68	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 68.69	Desviación Típica: 12.39
	Error Estadístico: 3.43	Tamaño: 13
Diferencia: -5.56	Error Estadístico: 4.58	t de Student: -1.21
Probabilidad: 0.23223	NO SIGNIFICATIVO	

NEUROTENSINA 90MIN. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 59.89	Desviación Típica: 15.93
	Error Estadístico: 3.01	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 68.23	Desviación Típica: 10.17
	Error Estadístico: 2.82	Tamaño: 13
Diferencia: -8.33	Error Estadístico: 4.83	t de Student: -1.72
Probabilidad: 0.092552	CASI SIGNIFICATIVO (p<0.1)	

En el grupo de edad mayor de 60 años, puede observarse en los pacientes una disminución significativa de la secreción de Neurotensina en todas las determinaciones, excepto a los 60 minutos postingesta en que aparece disminuía también en los enfermos, pero no de forma significativa.

Esto último, también puede verse en el grupo de edad menor de 60 años, en el cual los pacientes y en todas las determinaciones presentan una disminución no significativa en la tasa de secreción del neuropéptido.

2b₃.- Estudio comparativo Pacientes versus Controles de manera independiente en función del peso corporal.

NEUROTENSINA BASAL. OBESOS

PACIENTES	Media: 54.5 Error Estadístico: 2.87	Desviación Típica: 14.06 Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 59.16 Error Estadístico: 3.26	Desviación Típica: 7.98 Tamaño: 6
Diferencia: -4.66	Error Estadístico: 6.01	t de Student: -0.77
Probabilidad: 0.44464	NO SIGNIFICATIVO	

NEUROTENSINA 30MIN. OBESOS

PACIENTES	Media: 63.72 Error Estadístico: 2.73	Desviación Típica: 13.40 Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 69 Error Estadístico: 6	Desviación Típica: 14.69 Tamaño: 6
Diferencia: -5.27	Error Estadístico: 6.22	t de Student: -0.84
Probabilidad: 0.40457	NO SIGNIFICATIVO	

NEUROTENSINA 60MIN. OBESOS

PACIENTES	Media: 62.37 Error Estadístico: 2.91	Desviación Típica: 14.26 Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 71.33 Error Estadístico: 6.25	Desviación Típica: 15.33 Tamaño: 6
Diferencia: -8.95	Error Estadístico: 6.59	t de Student: -1.35
Probabilidad: 0.18546	NO SIGNIFICATIVO	

NEUROTENSINA 90MIN. OBESOS

PACIENTES	Media: 61.83	Desviación Típica: 14.15
	Error Estadístico: 2.88	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 65.66	Desviación Típica: 15.73
	Error Estadístico: 6.42	Tamaño: 6
Diferencia: -3.83	Error Estadístico: 6.59	t de Student: -0.58
Probabilidad: 0.56576	NO SIGNIFICATIVO	

NEUROTENSINA BASAL. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 51	Desviación Típica: 19.02
	Error Estadístico: 3.80	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 61.75	Desviación Típica: 6.01
	Error Estadístico: 1.73	Tamaño: 12
Diferencia: -10.75	Error Estadístico: 4.18	t de Student: -2.57
Probabilidad: 0.015031	SIGNIFICATIVO (p < 0.05)	

NEUROTENSINA 30MIN. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 61.96	Desviación Típica: 18.46
	Error Estadístico: 3.69	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 68.58	Desviación Típica: 12.36
	Error Estadístico: 3.57	Tamaño: 12
Diferencia: -6.62	Error Estadístico: 5.89	t de Student: -1.12
Probabilidad: 0.26895	NO SIGNIFICATIVO	

NEUROTENSINA 60MIN. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 64.06	Desviación Típica: 14.94
	Error Estadístico: 2.98	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 68.83	Desviación Típica: 9.73
	Error Estadístico: 2.80	Tamaño: 12
Diferencia: -4.77	Error Estadístico: 4.74	t de Student: -1.00
Probabilidad: 0.3218	NO SIGNIFICATIVO	

NEUROTENSINA 90MIN. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 59.96	Desviación Típica: 15.51
	Error Estadístico: 3.10	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 71.33	Desviación Típica: 11.30
	Error Estadístico: 3.26	Tamaño: 12
Diferencia: -11.37	Error Estadístico: 5.03	t de Student: -2.26
Probabilidad: 0.030135	SIGNIFICATIVO (p < 0.05)	

No hay diferencias significativas en la secreción de Neurotensina dentro de la población con obesidad moderada, cuando se comparan los enfermos y los controles sanos. Sin embargo, en la población no obesa, aparece una disminución significativa en la secreción de Neurotensina por parte de los pacientes en situación basal de ayuno y de forma tardía a los 90 minutos postingesta, aunque en las demás determinaciones sigue estando disminuída pero sin significación estadística.

2c.- Análisis de la Varianza.

2c₁.- Comportamiento de las curvas de secreción de Neurotensina cuando se relacionan Pacientes versus Controles.

ANALISIS DE LA VARIANZA	
F: 7.67	Probabilidad: 0.0071
SIGNIFICATIVO (p < 0.05)	

Existe diferencia significativa en el comportamiento dinámico de las curvas de secreción entre enfermos y controles.

2c₂.- Valoración de la función de las curvas de secreción de Neurotensina, de forma comparativa entre Pacientes y Controles.

ANALISIS DE LA VARIANZA	
F: 0.21	Probabilidad: 0.8887
NO SIGNIFICATIVO	

Las curvas de secreción de Neurotensina, tienen un comportamiento semejante a lo largo del estudio en pacientes y en controles, aun siendo sus niveles de secreción significativamente diferentes.

IV. SOMATOSTATINA

1.- Estadística descriptiva

A.- SOMATOSTATINA BASAL.

SOMA-B.	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	25.17	22.15	22.72	30.94	20.11	23.81
Desv.Est.	15.57	9.23	14.36	17.18	7.55	10.46
V.Mínimo	2	10	2	5	10	13
Máximo	95	44	95	74	33	44
Rango	93	34	93	69	23	31
Error Est.	2.062	2.065	2.27	4.16	2.51	3.15
Coef.Var.	61.85	41.69	63.22	55.52	37.57	43.94

B.- SOMATOSTATINA POSTESTIMULO DE INGESTA ORAL.

B₁.- SOMATOSTATINA 30 MINUTOS.

SOM-30M	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	20.68	22.15	19.62	23.17	21.77	22.45
Desv.Est.	9.49	6.36	9.11	10.16	7.22	5.92
V.Mínimo	5	11	6	5	11	15
Máximo	45	34	43	45	34	33
Rango	40	23	37	40	23	18
Error Est.	1.25	1.42	1.44	2.46	2.40	1.78
Coef.Var.	45.88	28.75	46.43	43.87	33.17	26.37

B₂- SOMATOSTATINA 60 MINUTOS.

SOM-60M	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	57	20	40	17	9	11
Media	20.91	21.9	18.7	26.11	22.33	21.54
Desv.Est.	11.03	7.85	9.50	12.83	8.97	7.24
V.Mínimo	4	8	4	8	8	13
Máximo	53	40	53	50	33	40
Rango	49	32	49	42	25	27
Error Est.	1.46	1.75	1.50	3.11	2.99	2.18
Coef.Var.	52.76	35.85	50.85	49.14	40.17	33.62

B₃- SOMATOSTATINA 90 MINUTOS.

SOM-90M	P	C	P/M	P/V	C/M	C/V
Tamaño	56	20	40	16	9	11
Media	17.89	22.65	17.15	19.75	21.44	23.63
Desv.Est.	7.99	9.44	7.08	9.94	10.40	8.96
V.Mínimo	3	9	4	3	9	13
Máximo	38	41	31	38	36	41
Rango	35	32	27	35	27	28
Error Est.	1.06	2.11	1.12	2.48	3.46	2.70
Coef.Var.	44.69	41.69	41.30	50.34	48.52	37.94

2.- Estadística analítica.

2a. Pruebas de normalidad.

TEST KOLMOGOROV-SMIRNOV

SOMATOSTATINA - BASAL. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.19955

SOMATOSTATINA - 30 MIN. POSTINGESTA. PACIENTES

Diferencia máxima observada: 0.13585

SOMATOSTATINA - 30 MIN. POSTINGESTA. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.12725

SOMATOSTATINA - 60 MIN. POSTINGESTA. PACIENTES

Diferencia máxima observada: 0.14427

SOMATOSTATINA - 60 MIN. POSTINGESTA. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.14652

SOMATOSTATINA - 90 MIN. POSTINGESTA. PACIENTES

Diferencia máxima observada: 0.08682

SOMATOSTATINA - 90 MIN. POSTINGESTA. CONTROLES

Diferencia máxima observada: 0.14104

Dif.Máx.Teórica en PACIENTES: 0.1592 ($p < 0.1$) 0.1768 ($p < 0.05$)

Dif.Máx.Teórica en CONTROLES: 0.265 ($p < 0.1$) 0.294 ($p < 0.05$)

NO SE DETECTAN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

Se ajustan a curvas de distribución normal

SOMATOSTATINA - BASAL. PACIENTESDiferencia máxima teórica: 0.1592 ($p < 0.1$) 0.1768 ($p < 0.05$)

Diferencia máxima observada: 0.2024

HAY DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ($p < 0.05$)

No sigue una distribución normal

COMPARACION DE MEDIAS INDEPENDIENTES

2b.- Estudio comparativo Pacientes-Controles de manera independiente.

SOMATOSTATINA BASAL

PACIENTES	Media: 25.17	Desviación Típica: 15.57
	Error Estadístico: 2.06	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 22.15	Desviación Típica: 9.23
	Error Estadístico: 2.06	Tamaño: 20
Diferencia: -3.02	Error Estadístico: 2.91	t de Student: -1.03
Probabilidad: 0.30438	NO SIGNIFICATIVO	

No aparecen diferencias en la secreción de Somatostatina en condiciones basales entre las poblaciones de pacientes y controles.

SOMATOSTATINA 30 MIN.

PACIENTES	Media: 20.68	Desviación Típica: 9.49
	Error Estadístico: 1.25	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 22.15	Desviación Típica: 6.36
	Error Estadístico: 1.42	Tamaño: 20
Diferencia: 1.46	Error Estadístico: 1.89	t de Student: 0.77
Probabilidad: 0.44401	NO SIGNIFICATIVO	

Sigue sin haber diferencias significativas en la secreción postprandial de Somatostatina a los 30 minutos entre pacientes y controles.

SOMATOSTATINA 60 MIN.

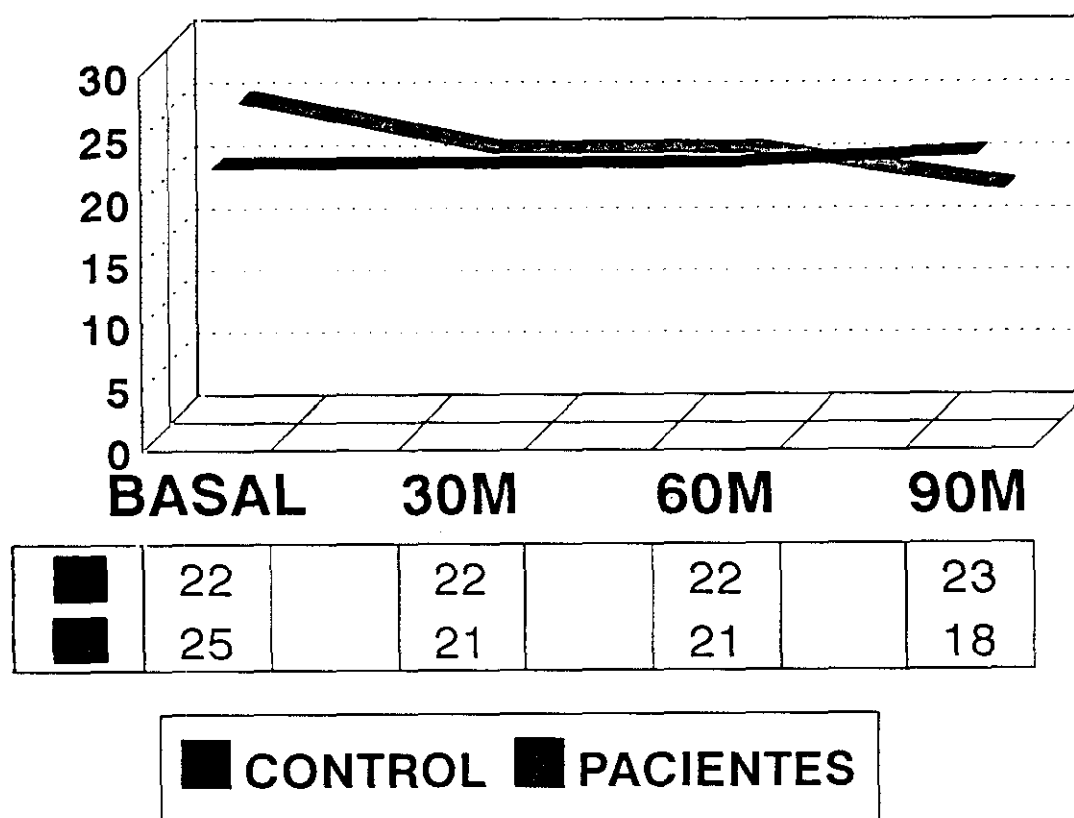
PACIENTES	Media: 20.91	Desviación Típica: 11.03
	Error Estadístico: 1.46	Tamaño: 57
CONTROLES	Media: 21.9	Desviación Típica: 7.85
	Error Estadístico: 1.75	Tamaño: 20
Diferencia: 0.98	Error Estadístico: 2.68	t de Student: 0.36
Probabilidad: 0.71376	NO SIGNIFICATIVO	

Tampoco hay diferencias significativas en la secreción postingesta de Somatostatina a los 60 minutos entre pacientes y controles.

SOMATOSTATINA 90 MIN.

PACIENTES	Media: 17.89	Desviación Típica: 7.99
	Error Estadístico: 1.06	Tamaño: 56
CONTROLES	Media: 22.65	Desviación Típica: 9.44
	Error Estadístico: 2.11	Tamaño: 20
Diferencia: 4.75	Error Estadístico: 2.18	t de Student: 2.17
Probabilidad: 0.032745	SIGNIFICATIVO ($p < 0.05$)	

Por el contrario, a los 90 minutos aparece una disminución significativa en la secreción de Somatostatina en el grupo de pacientes en relación con los controles sanos.



2b₁.- Estudio comparativo Pacientes-Controles de manera independiente en función del sexo.

SOMATOSTATINA BASAL. MUJERES

PACIENTES	Media: 22.72	Desviación Típica: 14.36
	Error Estadístico: 2.27	Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 20.11	Desviación Típica: 7.55
	Error Estadístico: 2.51	Tamaño: 9
Diferencia: 2.61	Error Estadístico: 3.39	t de Student: 0.77
Probabilidad: 0.44879	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 30MIN. MUJERES

PACIENTES	Media: 19.62	Desviación Típica: 9.11
	Error Estadístico: 1.44	Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 21.77	Desviación Típica: 7.22
	Error Estadístico: 2.40	Tamaño: 9
Diferencia: -2.15	Error Estadístico: 3.25	t de Student: -0.66
Probabilidad: 0.51151	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 60MIN. MUJERES

PACIENTES	Media: 18.7	Desviación Típica: 9.50
	Error Estadístico: 1.50	Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 22.33	Desviación Típica: 8.97
	Error Estadístico: 2.99	Tamaño: 9
Diferencia: -3.63	Error Estadístico: 3.47	t de Student: -1.04
Probabilidad: 0.30115	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 90MIN. MUJERES

PACIENTES	Media: 17.15	Desviación Típica: 7.08
	Error Estadístico: 1.12	Tamaño: 40
CONTROLES	Media: 21.44	Desviación Típica: 10.40
	Error Estadístico: 3.46	Tamaño: 9
Diferencia: -4.29	Error Estadístico: 2.85	t de Student: -1.50
Probabilidad: 0.13982	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA BASAL. VARONES

PACIENTES	Media: 30.94	Desviación Típica: 17.18
	Error Estadístico: 4.16	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 23.81	Desviación Típica: 10.46
	Error Estadístico: 3.15	Tamaño: 11
Diferencia: 7.12	Error Estadístico: 5.78	t de Student: 1.23
Probabilidad: 0.22953	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 30MIN. VARONES

PACIENTES	Media: 23.17	Desviación Típica: 10.16
	Error Estadístico: 2.46	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 22.45	Desviación Típica: 5.92
	Error Estadístico: 1.78	Tamaño: 11
Diferencia: 0.72	Error Estadístico: 3.04	t de Student: 0.23
Probabilidad: 0.81451	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 60MIN. VARONES

PACIENTES	Media: 26.11	Desviación Típica: 12.83
	Error Estadístico: 3.11	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 21.54	Desviación Típica: 7.24
	Error Estadístico: 2.18	Tamaño: 11
Diferencia: 4.57	Error Estadístico: 3.80	t de Student: 1.20
Probabilidad: 0.24049	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 90MIN. VARONES

PACIENTES	Media: 19.75	Desviación Típica: 9.94
	Error Estadístico: 2.48	Tamaño: 17
CONTROLES	Media: 23.63	Desviación Típica: 8.96
	Error Estadístico: 2.70	Tamaño: 11
Diferencia: -3.88	Error Estadístico: 3.74	t de Student: -1.03
Probabilidad: 0.30953	NO SIGNIFICATIVO	

No existen por razón de sexo diferencias significativas de secreción de Somatostatina en ninguna de las mediciones, entre el grupo de pacientes y el de los controles.

2b₂.- Estudio comparativo Pacientes-Controles de manera independiente en función de la edad.

SOMATOSTATINA BASAL. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 21.37	Desviación Típica: 8.26
	Error Estadístico: 1.68	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 23.16	Desviación Típica: 6.85
	Error Estadístico: 2.79	Tamaño: 6
Diferencia: -1.79	Error Estadístico: 3.66	t de Student: -0.48
Probabilidad: 0.62886	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 30MIN. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 20.79	Desviación Típica: 9.98
	Error Estadístico: 2.03	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 25	Desviación Típica: 5.69
	Error Estadístico: 2.32	Tamaño: 6
Diferencia: -4.20	Error Estadístico: 4.27	t de Student: -0.98
Probabilidad: 0.33332	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 60MIN. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 21.37	Desviación Típica: 10.86
	Error Estadístico: 2.21	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 24.5	Desviación Típica: 6.68
	Error Estadístico: 2.72	Tamaño: 6
Diferencia: -3.12	Error Estadístico: 4.67	t de Student: -0.66
Probabilidad: 0.50944	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 90MIN. SUJETOS > 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 19.75	Desviación Típica: 9.50
	Error Estadístico: 1.94	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 23	Desviación Típica: 10.17
	Error Estadístico: 4.15	Tamaño: 6
Diferencia: -3.25	Error Estadístico: 4.39	t de Student: -0.73
Probabilidad: 0.46581	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA BASAL. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 26.53	Desviación Típica: 18.40
	Error Estadístico: 3.47	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 22.61	Desviación Típica: 10.12
	Error Estadístico: 2.80	Tamaño: 13
Diferencia: 3.92	Error Estadístico: 4.46	t de Student: 0.87
Probabilidad: 0.38603	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 30MIN. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 19.89	Desviación Típica: 8.49
	Error Estadístico: 1.60	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 21.53	Desviación Típica: 6.26
	Error Estadístico: 1.73	Tamaño: 13
Diferencia: -1.64	Error Estadístico: 2.64	t de Student: -0.62
Probabilidad: 0.53709	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 60MIN. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 18.96	Desviación Típica: 9.16
	Error Estadístico: 1.73	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 21.53	Desviación Típica: 8.09
	Error Estadístico: 2.24	Tamaño: 13
Diferencia: -2.57	Error Estadístico: 2.97	t de Student: -0.86
Probabilidad: 0.39155	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 90MIN. SUJETOS < 60 AÑOS

PACIENTES	Media: 17.28	Desviación Típica: 6.48
	Error Estadístico: 1.22	Tamaño: 28
CONTROLES	Media: 23.38	Desviación Típica: 9.27
	Error Estadístico: 2.57	Tamaño: 13
Diferencia: -6.09	Error Estadístico: 2.50	t de Student: -2.43
Probabilidad: 0.01948	SIGNIFICATIVO (p < 0.05)	

Respecto a la edad, no se aprecian diferencias significativas en la secreción de Somatostatina entre enfermos y controles sanos por encima de los 60 años. Sin embargo, de forma curiosa aparece una disminución significativa en la secreción de esta hormona en los grupos más jóvenes (por debajo de 60 años) y de una forma tardía, a los 90 minutos postprandial.

2b₃.- Estudio comparativo Pacientes-Controles de manera independiente en función del peso corporal.

SOMATOSTATINA BASAL. OBESOS

PACIENTES	Media: 21.87	Desviación Típica: 8.79
	Error Estadístico: 1.79	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 20	Desviación Típica: 7.34
	Error Estadístico: 3	Tamaño: 6
Diferencia: 1.87	Error Estadístico: 3.90	t de Student: 0.48
Probabilidad: 0.63494	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 30MIN. OBESOS

PACIENTES	Media: 18.20	Desviación Típica: 8.70
	Error Estadístico: 1.77	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 19.33	Desviación Típica: 4.50
	Error Estadístico: 1.83	Tamaño: 6
Diferencia: -1.12	Error Estadístico: 3.70	t de Student: -0.30
Probabilidad: 0.76367	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 60MIN. OBESOS

PACIENTES	Media: 17.70	Desviación Típica: 6.64
	Error Estadístico: 1.35	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 22	Desviación Típica: 6.87
	Error Estadístico: 2.80	Tamaño: 6
Diferencia: -4.29	Error Estadístico: 3.05	t de Student: -1.40
Probabilidad: 0.17052	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 90MIN. OBESOS

PACIENTES	Media: 17.45	Desviación Típica: 6.94
	Error Estadístico: 1.41	Tamaño: 24
CONTROLES	Media: 21.33	Desviación Típica: 11.46
	Error Estadístico: 4.68	Tamaño: 6
Diferencia: -3.87	Error Estadístico: 4.89	t de Student: -0.79
Probabilidad: 0.46412	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA BASAL. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 30.68	Desviación Típica: 20.13
	Error Estadístico: 4.02	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 22	Desviación Típica: 10.40
	Error Estadístico: 3.00	Tamaño: 12
Diferencia: 8.68	Error Estadístico: 5.02	t de Student: 1.72
Probabilidad: 0.093013	CASI SIGNIFICATIVO (p < 0.1)	

SOMATOSTATINA 30MIN. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 23.84	Desviación Típica: 9.78
	Error Estadístico: 1.95	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 22.33	Desviación Típica: 6.55
	Error Estadístico: 1.89	Tamaño: 12
Diferencia: 1.50	Error Estadístico: 3.12	t de Student: 0.48
Probabilidad: 0.63263	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 60MIN. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 24.88	Desviación Típica: 13.92
	Error Estadístico: 2.78	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 21.08	Desviación Típica: 8.76
	Error Estadístico: 2.53	Tamaño: 12
Diferencia: 3.79	Error Estadístico: 4.40	t de Student: 0.86
Probabilidad: 0.39431	NO SIGNIFICATIVO	

SOMATOSTATINA 90MIN. NO OBESOS

PACIENTES	Media: 18.54	Desviación Típica: 9.45
	Error Estadístico: 1.93	Tamaño: 25
CONTROLES	Media: 22.75	Desviación Típica: 9.07
	Error Estadístico: 2.62	Tamaño: 12
Diferencia: -4.20	Error Estadístico: 3.30	t de Student: -1.27
Probabilidad: 0.21103	NO SIGNIFICATIVO	

Como se desprende de los resultados obtenidos, parece que la existencia o no de obesidad en los pacientes y controles objetos del estudio no va a influir en la secreción de Somatostatina, tanto en condiciones basales de ayuno como en las determinaciones postingesta.

2c.- Análisis de la Varianza.

2c₁.- Comportamiento de la curva de secreción de Somatostatina en los Pacientes en relación con la de los Controles.

ANALISIS DE LA VARIANZA	
F: 0.28	Probabilidad: 0.5993
NO SIGNIFICATIVO	

No encontramos diferencias significativas en el comportamiento dinámico de las curvas de secreción entre enfermos y sujetos sanos.

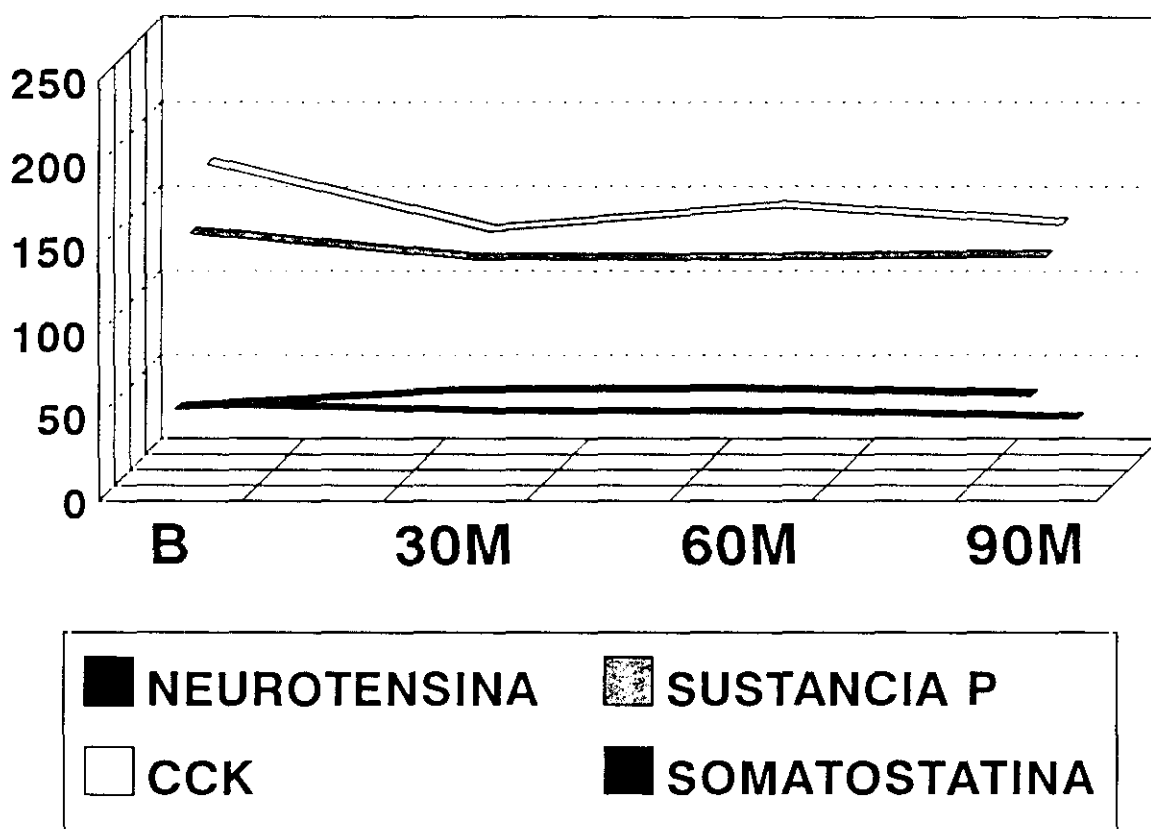
2c₂.- Valoración comparativa de la función de las curvas de secreción en Pacientes versus Controles.

ANALISIS DE LA VARIANZA	
F: 2.16	Probabilidad: 0.0935
CASI SIGNIFICATIVO (p < 0.1)	

La variación de los niveles de Somatostatina en las diferentes determinaciones del estudio (Basal, 30, 60 y 90 minutos) no tiene un comportamiento paralelo entre pacientes y controles, existiendo a los 90 minutos una inversión de las curvas de secreción con efecto de entrecruzamiento.

COMPORTAMIENTO GLOBAL DE LA SECRECION ENDOGENA
HORMONAS GASTROINTESTINALES

HGI EN PACIENTES

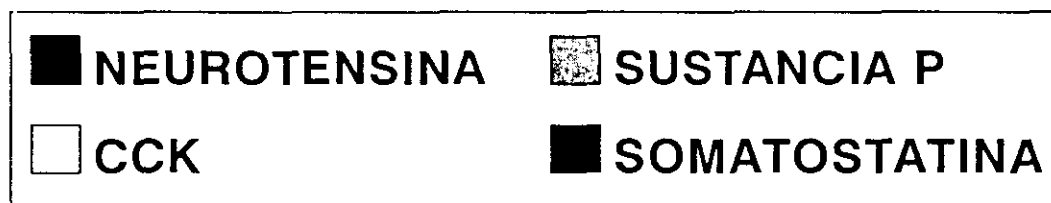
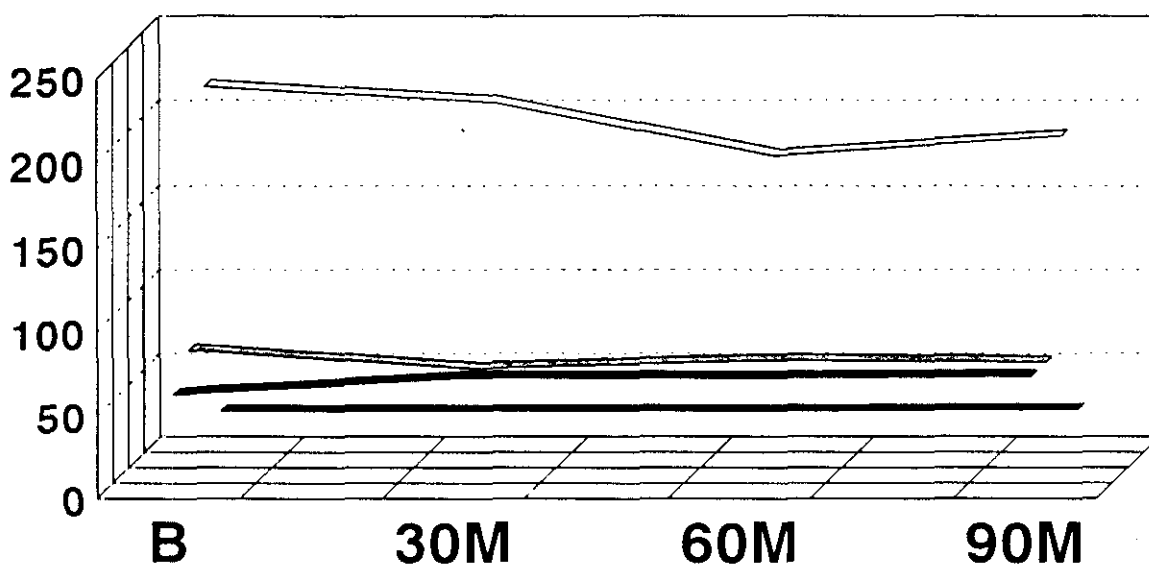


Los pacientes segregan menor cantidad de CCK (en situación postprandial tardía). La sustancia P como agonista de la anterior aparece significativamente aumentada en la sangre de los pacientes (compensadora). La neurotensina presenta una disminución moderada pero significativa en el grupo de enfermos con cálculos biliares.

En nuestros pacientes, la somatostatina no parece tener ningún tipo de influencia patogénica.

La secreción endógena de las hormonas gastrointestinales no se modifica en función del tipo de cálculo (colesterol versus bilirrubina).

HGI EN CONTROLES



COLECISTOQUININA

Dado que la colecistoquinina es considerada en el momento actual la principal hormona gastrointestinal implicada en la contracción vesicular (147), y teniendo en cuenta que la estasis en la vesícula contribuye de manera determinante a la formación de piedras, cabría esperar una importante disminución de los niveles plasmáticos de CCK en los pacientes con colelitiasis.

Esta hipótesis se ha confirmado en nuestro estudio, ya que hemos observado una disminución significativa ($p < 0.01$) en la tasa de CCK sérica postprandial tardía en el grupo de enfermos en relación a los sujetos sanos. Es decir, a la vista de los resultados podemos afirmar que los pacientes con litiasis vesicular tienen una respuesta secretora de CCK tras el estímulo de ingesta oral más pobre que los controles sanos.

No obstante, aunque tanto los niveles puntuales de CCK como el comportamiento dinámico de las curvas de secreción se han mostrado, como ya hemos visto, significativamente diferentes, la variación de estos niveles de CCK a lo largo del estudio ha tenido una trayectoria semejante entre el grupo de pacientes y el de controles.

Cuando analizamos la respuesta secretora entre los pacientes y los sujetos sanos en función del sexo, no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las mujeres. Por el contrario, aparece una importante diferencia ($p < 0.001$) postprandial precoz (30 minutos) en el grupo de varones, debido a una gran disminución en el nivel plasmático de CCK entre los pacientes.

La edad no parece representar un factor condicionante en la secreción de este péptido, ya que los sujetos añosos (pacientes y controles) no presentan diferencias significativas en la respuesta secretora y tan solo se observa una disminución apreciable ($p < 0.01$) postingesta precoz entre los pacientes jóvenes.

Por el contrario, el peso corporal si parece tener una influencia decisiva en el comportamiento secretor del péptido. Así, los pacientes con obesidad moderada, tienen una marcada disminución de la secreción de colecistoquinina en relación a los sujetos sanos del mismo grado de sobrepeso. Sin embargo, esta situación no aparece cuando estudiamos a pacientes y controles con peso normal, no existiendo en este caso diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las determinaciones.

No existen en la bibliografía trabajos sobre las posibles variaciones en la secreción postprandial de CCK en función de factores como sexo, edad y peso corporal, con las que contrastar nuestros resultados.

El comportamiento dinámico de la secreción fisiológica endógena postprandial de CCK varía de forma significativa en función del tipo de estímulo oral empleado por los distintos autores.

Nosotros, utilizando un estímulo semilíquido compuesto por los tres principios inmediatos, hemos observado una secreción ascendente con un pico máximo a los 30 minutos postingesta. A continuación, la secreción tardía disminuye moderadamente pero se mantiene por encima de los niveles basales en las determinaciones a 60 y 90 minutos.

En general, este modelo secretor coincide con los resultados obtenidos en otros trabajos que utilizan el mismo tipo de estímulo mixto (231,232).

Van Erpecum y col. (233) emplearon un estímulo oral "sólido" mixto (tres principios inmediatos) y lógicamente encontraron un pico máximo de secreción más tardío (a los 50 minutos) ya que el tiempo gástrico va a ser más largo y por consiguiente el estímulo de secreción duodenal de CCK se producirá más tarde.

En algunos trabajos, se estudia la secreción hormonal de CCK utilizando únicamente lípidos como estímulo oral o intraduodenal. Según el tipo de triglicérido empleado, se puede modificar también la secreción funcional de CCK en los sujetos sanos, ya que, en general, se ha visto que los lípidos de cadena larga ejercen el estímulo más potente para la liberación endógena de CCK (124,125).

Isaac y col. (99) demuestran que los triglicéridos de cadena larga producen una intensa secreción precoz, alcanzando el pico máximo a los 30 minutos, y además estos niveles hormonales disminuyen gradualmente pero manteniéndose tardíamente (a los 60 y 90 minutos) muy por encima de los niveles basales. Por el contrario, cuando estos autores emplean triglicéridos de cadena media, la secreción es débil, menos precoz y va disminuyendo hasta hacerse prácticamente basal en determinaciones tardías (60 y 90 minutos).

En nuestro estudio, hemos empleado triglicéridos de cadena larga y observamos un perfil semejante al obtenido por este último grupo de trabajo (figura pág.89).

Otros autores (219,234), que han realizado su estudio empleando triglicéridos de cadena media, también observaron respuestas secretoras moderadas o débiles con perfiles en meseta y sin mostrar claros picos de secreción precoz.

Por último, se ha visto que el estímulo oral proteico aislado, es un

pobre inductor de secreción endógena de CCK en relación a la ingesta de lípidos (100).

Sin embargo, los hidratos de carbono aisladamente, aun siendo un estímulo menos potente que los lípidos, ocasionan un pico precoz y fugaz de secreción (a los 10 minutos), que decrece rápidamente cuando se compara con las respuestas secretoras obtenidas con estímulos lipídicos (234).

Al revisar en la bibliografía los estudios tipo caso/control de secreción funcional de CCK tras ingesta oral, hemos encontrado dos modelos de análisis. Hay un primer grupo de autores (212,232,235) que, como nosotros, realizan el estudio agrupando los pacientes de manera global, con los únicos criterios de inclusión consistentes en la objetivación ecográfica de piedra vesicular y la ausencia en los antecedentes de episodios inflamatorios agudos de vesícula y páncreas.

Por el contrario, existen otros autores (219,233,236), que con arreglo a patrones ecográficos dinámicos de motilidad (volumen basal, de eyección, residual, etc.) y criterios electromiográficos (contractilidad in vitro) e histológicos (aumento o disminución del grosor de la capa muscular), subdividen los pacientes en contractores fuertes y contractores débiles.

Dentro del primer modelo de análisis, Glasbrenner y col. (232) llevan a cabo un estudio funcional de secreción de CCK utilizando un estímulo oral de los tres principios inmediatos y realizando determinaciones seriadas hasta 120 minutos después de la ingesta. Estos autores coinciden con nosotros al encontrar una disminución significativa de la secreción endógena de CCK en pacientes con colelitiasis. Sin embargo, nuestros resultados discrepan en la respuesta precoz, ya que ellos muestran un perfil secretor postprandial reducido, retrasado y significativamente disminuido

en relación a sus controles, mientras que en nuestros pacientes existe una elevación de los niveles endógenos de CCK por encima de los controles, en los primeros 15 minutos, si bien, esta diferencia no es significativa.

Otros grupos de trabajo (212,235), realizando el mismo tipo de estudio comparativo, pero utilizando únicamente un estímulo lipídico (aceite de maíz) han observado una disminución significativa precoz y tardía en la secreción endógena postprandial de CCK.

En la revisión bibliográfica de los trabajos que siguen el segundo modelo de análisis, en el que se desglosan los pacientes en contractores fuertes y débiles, todos los autores llegan a unas conclusiones semejantes, aun utilizando distintos estímulos orales.

Paradójicamente, los pacientes contractores débiles presentan una elevación significativa de CCK postprandial (en los primeros 40 minutos) en relación a los controles. Por el contrario, los contractores fuertes muestran un perfil secretor de CCK significativamente por debajo de los sujetos sanos (219,233,236).

Esta diferente conducta secretora observada en los dos subgrupos de pacientes, quizás pueda explicar la elevación de los niveles de CCK aparecidos en los primeros 15 minutos en nuestro trabajo, ya que la media de los valores obtenidos entre los contractores fuertes y débiles estaría por encima de la curva control.

Los pacientes contractores fuertes, en relación a los sujetos sanos, mostraban un vaciamiento vesicular más lento, a la vez que un aumento del volumen residual tanto en condición basal de ayuno como en situación postprandial, aunque la cuantía de la bilis expulsada por la vesícula era mayor que en los controles. Por el contrario, los pacientes contractores débiles presentaban un vaciamiento vesicular aún más lento y menos

completo en relación a los contractores fuertes y a los controles, originando una disminución del volumen de eyección (237).

Algunos autores (219,233) postulan que, en los pacientes contractores fuertes, es probable que la bilis vertida a la luz duodenal, tras la ingesta, pueda actuar con mecanismo de feed-back (-) sobre la secreción de CCK, manteniendo así sus niveles séricos por debajo de los controles.

Bailey y col. (238) observan mediante un estudio isotópico dinámico que los pacientes con vaciamiento vesicular anormal (contractores débiles) tienen una elevación importante de la secreción postprandial de CCK tras un estímulo lipídico, estos autores postulan que la hipersecreción hormonal podría ser un efecto más que una causa de la alteración del vaciamiento.

Un posible mecanismo responsable de la inesperada elevación sérica de CCK en los pacientes contractores débiles, puede ser, la demostrada disminución de la sensibilidad contráctil de la pared vesicular, debido a un descenso en el número de receptores específicos de CCK en la pared de la vesícula (219).

Se ha postulado que, la disminución de receptores de CCK incluso podría ser considerada como una fase precoz en la patogénesis de la estasis que precede a la formación de cálculos biliares (219).

La sensibilidad del músculo vesicular, bajo el estímulo de CCK, no se modifica por la existencia de colecistitis, así, la inflamación tisular no induce cambios en el número de receptores celulares de CCK en la pared vesicular (219).

Sin embargo, sí parece existir una disminución de la cantidad de receptores hormonales y en consecuencia de la sensibilidad contráctil en los sujetos añosos (15).

Nosotros también, de manera análoga, hemos evidenciado una menor

capacidad secretora de CCK en los sujetos sanos de mayor edad.

En las vesículas patológicas "no contractoras", se ha comprobado una disminución de la respuesta contráctil en preparados in vitro de tiras musculares aisladas (cuando se las somete a un estímulo de CCK-8 exógena) en relación a la respuesta de las tiras musculares de vesículas litiásicas "contractoras" (239).

Portincasa y col. (237) en el mismo tipo de estudio in vitro comprobaron, también, una disminución en la frecuencia y amplitud de la contracción espontánea y provocada.

Otro grupo de trabajo (240) corrobora, así mismo, este hecho experimental al poner de manifiesto una intensa reducción de la contractilidad tras estímulo hormonal en el 41% de las vesículas patológicas. La alteración del vaciamiento vesicular parece estar basado en un defecto funcional del músculo liso, no secundario a inflamación ni fibrosis (241).

Los trastornos de la contractilidad de la pared vesicular van a verse influidos por el tipo de cálculo biliar. Así, distintos autores (237,241) demuestran que las fibras musculares expuestas a una bilis con exceso de colesterol contraen peor que las fibras de vesículas que contienen piedras pigmentarias.

Maselli y col. (242) encontraron una peor respuesta contráctil en las tiras musculares de vesículas con piedras mixtas de colesterol (contenido cálcico) en comparación con las fibras musculares de vesículas con cálculos de colesterol puro.

Por otra parte, se ha observado una forma de leiomiopatía hipertrófica en las vesículas de los pacientes litiásicos con mayor alteración

de la función motora (237).

En definitiva, parece haber un acuerdo en afirmar que la cinética vesicular está influida por el contenido en colesterol y calcio de los cálculos y su volumen pero no por el número de piedras (237,241,242).

De una manera general, los pacientes con colelitiasis tienen un vaciamiento vesicular significativamente disminuido en comparación con los sujetos sanos, sin observarse diferencias en cuanto a la edad, sexo, peso corporal, tamaño y número de piedras (222).

El volumen en ayunas, el volumen de eyección y el volumen residual son los tres parámetros que van a definir la función motora vesicular.

En función sobre todo del volumen en ayunas y del volumen residual (objetivados ecográficamente) se han subdividido los pacientes con criterios funcionales en contractores fuertes y débiles.

Van Erpecum y col. (233) comprobaron que, con frecuencia, tanto los contractores fuertes como los débiles presentan un aumento del volumen residual en relación a los controles sanos. Así mismo, el volumen en ayunas se encontraba también aumentado, principalmente en los contractores débiles.

Maslee y col. (235), subdividen los pacientes con criterios secretores y dinámicos en tres grupos:

- a) Secretores normales con vaciamiento normal.
- b) Hiposecretores con vaciamiento normal (hipersensibilidad vesicular).
- c) Hiposecretores con disminución del vaciamiento vesicular (sensibilidad vesicular normal).

La estasis originada en los pacientes contractores fuertes va a

depender del gran volumen inicial en ayunas que tienen que evacuar (233). De tal manera que algunos autores (236) han defendido que los volúmenes basales muy grandes constituyen el principal factor litogénico que contribuye a la retención de bilis y favorece el posterior crecimiento de piedras.

Roslynn y col. (216,243) comprobaron experimentalmente que el vaciamiento vesicular periódico prevenía la estasis evitando la formación de cálculos a pesar de existir una bilis sobresaturada.

Un estudio llevado a cabo en el perro de la pradera (*Cynomys ludovicianus*) evidenció, así mismo, que el vaciamiento vesicular (provocado mediante CCK exógena) se alteraba en estadíos precoces de la litogénesis, mientras que el llenado vesicular permanecía inalterado hasta una fase tardía de la enfermedad (244).

Pomeranz y col. (222) corroboran lo anteriormente expuesto, encontrando un llenado vesicular semejante en pacientes y controles sanos.

En conclusión, la disminución del vaciamiento vesicular observada en los pacientes va a dar lugar a una retención de la bilis con aumento de la reabsorción de agua y consiguiente concentración y sobresaturación biliar.

Así mismo, el aumento del tiempo de permanencia en la vesícula de esa bilis litogénica (volumen residual) va a desencadenar la precipitación, agregación y crecimiento de cristales.

SUBSTANCIA P

Hemos detectado un aumento muy significativo ($p < 0.001$), del nivel de substancia P en plasma en el grupo de pacientes, tanto en situación de ayuno como después del estímulo oral, en relación a los controles. De forma paradójica, en el grupo de sujetos sanos, tras la ingesta se produce una apreciable disminución en la liberación de la hormona con respecto a los valores basales y que se mantiene, a lo largo del estudio, en las diferentes determinaciones.

Al analizar la respuesta secretora de los pacientes y los controles en función del sexo, seguimos encontrando una elevación hormonal significativa, aunque menos marcada ($p < 0.01$), en el grupo de pacientes mujeres; y esto último es debido a que las mujeres controles no presentan el acusado descenso de la secreción de substancia P tras la ingesta; el cual sí aparece cuando estudiamos los varones sanos ($p < 0.001$).

La edad influye de manera notable en la respuesta secretora del péptido. Así, los sujetos controles añosos (por encima de 60 años), tienen una mayor secreción de substancia P tanto basal como postingesta, lo que hace que no existan diferencias significativas cuando se les compara con los pacientes afectados de litiasis biliar, del mismo grupo de edad.

De igual manera, aunque en menor grado, podríamos hablar cuando estudiamos la respuesta hormonal en función del peso corporal. De esta forma, observamos que los sujetos controles obesos tienen mayor respuesta secretora, lo que hace que no existan grandes diferencias en relación a los enfermos del mismo peso corporal.

La disminución de la secreción de substancia P observada en nuestro estudio en la población sana con edad inferior a 60 años, no coincide con

los datos publicados por Forichon y col. (245). Este autor, tras estudiar a 7 sujetos sanos jóvenes, con tres tipos de comida test, describe una elevación transitoria de la substancia P después de la comida grasa, no observando ninguna variación en el nivel hormonal plasmático después de la comida proteica o de hidratos de carbono.

Es importante destacar, que el citado autor no hace mención del tiempo transcurrido desde que suministra el estímulo oral hasta el momento en que hace la cuantificación del péptido en sangre. Además, existe una contradicción en el tipo de estímulo utilizado con el descrito por otros autores (191), ya que parece estar generalmente aceptado que el principal estímulo para la liberación de substancia P es una comida proteica, cuya ingesta provoca un pico máximo de secreción hormonal a los 15 minutos.

Nosotros, utilizando un estímulo que combina los tres principios inmediatos, no obtenemos ninguna respuesta en forma de liberación hormonal y tal vez, puede pensarse que, de haberse producido, ésta ha sido muy precoz y puede haber tenido lugar antes de los 30 minutos en que nosotros hacemos la primera determinación.

De cualquier forma, no existen en la literatura más trabajos realizados en humanos con los que podamos contrastar estos extremos, tanto desde el punto de vista fisiológico como en lo que respecta a la patología biliar.

En otro orden de cosas, existe total unanimidad en el papel desempeñado por la substancia P en la dinámica vesicular. Todos los estudios experimentales publicados, que han sido llevados a cabo en diferentes especies animales, determinan de forma rotunda que este péptido tiene una clara acción estimuladora de la contracción vesicular.

Así, Mate y col. (194) en un trabajo realizado en perros (in vivo) y

conejos (in vitro), concluyen que la sustancia P estimula la contracción de la vesícula de una forma directa sobre el músculo liso, ya que esta acción no se ve afectada por los antagonistas colinérgicos (atropina) ni adrenérgicos. Así mismo, determinan que la potencia de la contracción que produce este péptido es 1/100 de la obtenida con la CCK-8; y puede actuar tanto como un neurotransmisor local o bien como una hormona circulante.

A esta misma conclusión llegan Meldrum y col. (246), los cuales estudian el efecto de la sustancia P sobre el músculo vesicular (in vitro) del cobaya. Estos autores, observaron que este péptido contrae el músculo de forma directa y dependiente de la dosis; así mismo, no pudieron comprobar un mecanismo indirecto a través de nervios intramurales o por liberación de acetilcolina, CCK o histamina.

Por último, otro grupo de trabajo (247) ha confirmado también el efecto contráctil de la sustancia P sobre la vesícula y el esfínter de Oddi en ensayos in vitro en el perro. Sin embargo, comprobaron una relajación del esfínter de Oddi si la experimentación se realizaba in vivo.

A la vista de los trabajos anteriores, podemos postular también un probable efecto contráctil de la sustancia P en humanos, aunque no hemos encontrado estudios que lo objetiven de manera directa.

Por lo tanto, pensamos que la notable elevación de la secreción endógena de sustancia P encontrada en nuestros pacientes podría explicarse como un mecanismo homeostático compensador que pretende paliar la estasis vesicular. Esta hormona intentaría, con su leve acción contráctil (en comparación con la CCK) contrarrestar la disminución de secreción de CCK existente en estos mismos enfermos.

NEUROTENSINA

Al analizar la respuesta secretora de neurotensina, tanto en condiciones basales como tras el estímulo de ingesta oral, hemos encontrado una significativa disminución de su nivel en plasma en el grupo de enfermos en relación a los sujetos sanos, aunque el comportamiento de secreción a lo largo del estudio en ambos grupos ha sido semejante (las dos se elevan tras el estímulo).

La respuesta secretora de este péptido, no ha sido la misma al estudiar los pacientes y los controles en función del sexo. Así, las enfermas presentan una disminución de los niveles séricos de neurotensina tanto basal como postestímulo en relación a las mujeres controles. Por el contrario, en los varones, no aparecen diferencias significativas a lo largo del estudio entre pacientes y controles.

La menor secreción de neurotensina que aparece en los pacientes con cálculos, se hace más manifiesta en los enfermos añosos. Paradójicamente, los controles sanos mayores de 60 años tienen una mayor respuesta hormonal a la ingesta oral que los sujetos controles más jóvenes. Como consecuencia, no hay diferencias significativas en la secreción basal y postprandial de neurotensina entre controles y pacientes con colelitiasis menores de 60 años.

La obesidad influye en la respuesta secretora del péptido al estímulo alimentario. En los sujetos con sobrepeso, no observamos diferencias en los niveles plasmáticos de neurotensina entre controles y pacientes con litiasis biliar. Por el contrario, existe una menor secreción hormonal basal y postingesta en los sujetos delgados con cálculos biliares.

El comportamiento fisiológico de la secreción endógena de neurotensina encontrada en nuestros controles es semejante al descrito por otros autores. Hammer y col. (248) utilizan un estímulo oral de los tres principios inmediatos asociados, similar al usado por nosotros y encuentran también una elevación de la secreción hormonal endógena a partir de los 45 minutos y que se mantiene hasta las 3 horas.

Green D.W. y col. (114), consideran también a la neurotensina como un péptido endocrino digestivo ("enterogastrona fisiológica"), ya que han observado que se eleva en plasma después de un estímulo graso oral.

Experimentalmente, se ha confirmado también este hecho, poniéndose de manifiesto una liberación de neurotensina y CCK en perros después de la ingesta de grasas; dicha liberación origina seguidamente una contracción vesicular (211).

La secreción funcional de neurotensina encontrada en nuestros enfermos, está en discrepancia con otro trabajo publicado sobre este tema.

Walker J.P. y col. (212), han estudiado 8 pacientes con colelitiasis a los que realizan también una curva de secreción funcional pero utilizando únicamente un estímulo lipídico. Este grupo coincide con nosotros al encontrar una elevación sincrónica de neurotensina en pacientes y controles. Sin embargo, ellos han visto que el estímulo oral produce una mayor secreción hormonal a los 30 minutos de la ingesta en los pacientes en relación a los sujetos sanos; este hecho es opuesto a la conclusión sacada en nuestro estudio. Quizá pueda influir que, aunque la metodología aplicada por este grupo es semejante a la nuestra, su número de casos es pequeño y el estímulo oral utilizado diferente.

Existe una notable controversia sobre el efecto fisiológico de este péptido gastrointestinal a nivel del tracto biliar.

La respuesta de la vesícula biliar a la acción de la neurotensina parece ser específica de especie.

Se ha comprobado experimentalmente (en perro y cobaya), que la infusión de neurotensina sobre preparados *in vitro* de tiras musculares, da lugar a una contracción de la vesícula y del esfínter de Oddi dependiente de la dosis, con una potencia 50 veces menor que la obtenida con la CCK. Por el contrario, en conejo y humanos, la administración de neurotensina no produce ningún tipo de efecto fisiológico *in vitro* (249,250).

Otros autores (88,212), han comprobado mediante estudios ecográficos que la infusión de neurotensina en humanos produce una relajación gradual vesicular. Ya que este péptido, *in vitro*, no tenía ningún efecto, es probable que la acción dilatadora sea indirecta y esté mediada por otra hormona peptídica. Dicha mediación ha sido imputada hipotéticamente al polipéptido pancreático (PP), cuya liberación es estimulada por la neurotensina; aunque, *in vitro*, no se haya demostrado ningún efecto directo del polipéptido pancreático sobre la vesícula biliar.

Fujimura y col. (211), comprobaron también que la acción fisiológica de la neurotensina puede estar mediada a través de vías colinérgicas, ya que su efecto es inhibido por la atropina.

Estos hechos refuerzan la idea de que la acción contráctil de la neurotensina sobre la vesícula biliar puede llevarse a cabo de forma indirecta: o bien mediada por la liberación de otros péptidos o a través de mecanismos neurológicos.

En conclusión, nosotros creemos que existe una disminución de la secreción endógena de neurotensina en los pacientes portadores de piedras biliares. Sin embargo, dada la discutida acción fisiológica de este péptido sobre el músculo vesicular, no nos atrevemos a formular una explicación

etiopatogénica de la disminución de esta hormona en la sangre de nuestros pacientes.

SOMATOSTATINA

De manera general, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos basales y estimulados de esta hormona entre el grupo de pacientes con colelitiasis y el grupo control. No obstante, hemos evidenciado una moderada reducción en la secreción de somatostatina como respuesta tardía (a los 90 minutos), en el grupo de pacientes.

Al analizar la respuesta secretora en función del sexo, no se aprecia ninguna diferencia en el comportamiento funcional, ni precoz ni tardíamente al estímulo oral entre los enfermos y los controles.

La edad parece ser un factor modificador o condicionante en el comportamiento secretor de la somatostatina. Así, los pacientes mayores de 60 años presentan una disminución del nivel sérico hormonal en la respuesta secretora a los 90 minutos, mientras que no existen diferencias en la secreción tardía de los pacientes añosos en relación a los controles.

Por último, parece que la existencia de sobrepeso en los pacientes y controles objetos del estudio, no va a influir en la secreción de somatostatina, tanto en condiciones basales de ayuno como en las determinaciones postingesta.

Hasta el momento presente, no hay apenas estudios que establezcan, de manera clara, la secreción fisiológica de esta hormona en humanos.

Forichon y col. (245) encontraron, de manera global, una elevación de la somatostatina plasmática postprandial. Este autor utiliza como estímulo oral, los tres principios inmediatos suministrados de forma separada.

Otro grupo de investigación, Penman y col. (164), llevan a cabo un

trabajo parecido al anterior, en sujetos sanos sometidos a la misma metodología de estudio. Ambos autores encuentran que la ingesta de carbohidratos origina una elevación pequeña y transitoria de esta hormona, mientras que la ingesta de proteínas y grasas produce un pico de secreción hormonal más elevado y prolongado.

En nuestra muestra de controles, por el contrario, no aparece esta respuesta hormonal. Es importante reseñar que en nuestro trabajo, el estímulo oral era una combinación de proteínas, grasas e hidratos de carbono, y tal vez esta variación en el tipo de ingesta influya en la modulación de la secreción de somatostatina, por la influencia de la liberación simultánea de otras hormonas.

No existen trabajos sobre el papel etiopatogénico de la somatostatina endógena en la litiasis biliar humana. Así mismo, tampoco hemos encontrado ningún estudio funcional de esta hormona en relación a factores como el sexo, la edad o la sobrecarga ponderal.

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto que la somatostatina endógena no parece tener un papel significativo en la patogenia de la colelitiasis en humanos.

A pesar de nuestras conclusiones, han sido numerosos los trabajos publicados (184,185) en los que se pone de relieve, la alta incidencia de litiasis vesicular (13-60%, con una media del 31%) entre los pacientes con acromegalia sometidos durante meses a terapia con un análogo de la somatostatina, el octreótide. Este efecto adverso de la somatostatina exógena a largo plazo, ha sido estudiado con detenimiento en todas sus facetas.

Así, se ha demostrado que el análogo de la somatostatina origina una alteración de la función motora de la vesícula, junto con una disminución

de la liberación postprandial de CCK. No obstante lo anterior, las piedras solo se desarrollan en aquellos pacientes en los que además existe una evidente alteración de la función motora de la vesícula en respuesta a la CCK (251).

Por otro lado, la somatostatina y su análogo el octreótide, también actúan modificando la composición y las características fisico-químicas de la bilis. En este sentido, se ha visto en el perro de la pradera (*Cynomys ludovicianus*) un incremento de la concentración de monoglucurónido de bilirrubina y un descenso del pH de la bilis hepática y vesicular (252). Al mismo tiempo, hay un aumento de las proteínas y lípidos totales en la bilis de la vesícula (253). También se ha objetivado el incremento de ácido deoxicólico en la bilis, probablemente debido al efecto inhibitorio de la motilidad intestinal con el consiguiente enlentecimiento del tránsito, lo que aumenta la desconjugación bacteriana (254). Todas estas alteraciones de la composición de la bilis vesicular pueden incrementar la precipitación de bilirrubinato cálcico y de colesterol (255).

Magnusson y col. (172), constataron una reducción del 30% en la secreción de bilis hepática y un descenso en la producción de ácidos biliares del 15%, de colesterol menor del 10% y de fosfolípidos del 10%, así como una disminución de sodio, potasio y cloro. Todo ello aumenta el contenido relativo de colesterol en la bilis y favorece la nucleación de cristales de monohidrato de colesterol.

Existen pruebas directas e indirectas sobre la composición química de los cálculos en los pacientes acromegálicos sometidos a tratamiento con somatostatina. El análisis de muestras biliares obtenidas por punción percutánea de la vesícula biliar, con control ecográfico en acromegálicos tratados con somatostatina, muestra una sobresaturación de colesterol, un

corto tiempo de nucleación y un mayor porcentaje del colesterol biliar en fase vesicular (en relación a la fase micelar), a pesar de existir una concentración normal de lípidos totales biliares (255).

En resumen, a pesar de que los trabajos encontrados en la literatura ponen de manifiesto una evidente acción litogénica de la somatostatina exógena tanto en humanos como en experimentación animal, nosotros pensamos que la secreción endógena fisiológica de esta hormona, no se modifica en los pacientes con litiasis biliar clínica o establecida.

CONCLUSIONES

- 1.- Existe un trastorno funcional en la secreción de las hormonas gastrointestinales involucradas en la dinámica vesicular en los pacientes con colelitiasis.
- 2.- Encontramos una significativa disminución de la CCK plasmática postprandial tardía en el grupo de pacientes en relación a los controles.
- 3.- Se produce un aumento significativo de la substancia P tanto en condiciones basales como postingesta en los pacientes con cálculos biliares.
- 4.- La neurotensina presenta una disminución moderada pero significativa en los enfermos con piedras vesiculares; esto ocurre tanto en situación basal como en los valores de secreción tras la ingesta oral.
- 5.- No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos basales y estimulados de somatostatina entre los pacientes y los sujetos sanos.

BIBLIOGRAFIA

- (1). Bennion L.J.; Grundy S.M. : Risk factors for the development of cholelithiasis in man. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299: 1161-1167.
- (2). Carey M.C.; Cahalane M.J. : Whither biliary sludge?. *Gastroenterology*, 1988, 95: 508-523.
- (3). Kern F.Jr. : Epidemiology and natural history of gallstones. *Semin. Liver Dis.*, 1983, 3: 87-96.
- (4). Ros Rahola E. : Litiasis biliar: Evolución conceptual y revolución terapéutica. *Medicina Clínica*, 1988, 90: 297-305.
- (5). Carey M.C. : Pathogenesis of gallstones. *Am. J. Surg.*, 1993, 165: 410-419.
- (6). Carey M.C. : Formation of cholesterol gallstone: the new paradigms. In: *Trends in bile acid research*. Edits. Paumgartner G.; Stiehl A.; Gerok W. Dordrecht: Kluwer, 1988: 259-281.
- (7). Cahalane M.J.; Neubrand M.W.; Carey M.C. : Physical-chemical pathogenesis of pigment gallstones. *Semin. Liver Dis.*, 1988, 8: 317-328.
- (8). Samet J.M.; Coultas D.B.; Howard Ch.A.; Skipper B.J.; Hanis C.L. : Diabetes, gallbladder disease, obesity and hipertension among hispanics in New Mexico. *Am. J. Epidemiol.*, 1988, 128(6): 1302-1311.
- (9). Grundy S.M.; Metzger A.L.; Adler R.D.: Mechanism of lithogenic bile formation in American Indian women with cholesterol gallstones. *J. Clin. Invest.*, 1972, 51: 3026-3043.

- (10). Mellström D.; Asztely M.; Svanvik J. : Gallstones and previous cholecystectomy in 77-to 78-year-old women in a urban population in Sweden. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1988, 23: 1241- 1244.
- (11). Einarsson K.; Nilsell K.; Leijd B.; Angelin B. : Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313(5): 277-282.
- (12). Valdivieso V.; Palma R.; Wüinkhaus R.; Antezana C.; Severin C.; Contreras A.: Effect of aging on biliary lipid composition and bile acid metabolism in normal Chilean women. *Gastroenterology*, 1978, 74(5): 871-874.
- (13). Poston G.J.; Draviam E.J.; Yao C.Z.; Townsend C.M.Jr; Thompson J.C.: Effect of age and sensitivity to cholecystokinin on gallstone formation in the guinea pig. *Gastroenterology*, 1990, 98(4): 993-999.
- (14). Boyden E.A.; Grantham S.A.Jr : Evacuation of the gallbladder in old age. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1936, 62: 34-42.
- (15). Khalil T.; Walker J.P.; Wiener I.; Fagan C.J.; Townsend C.M.Jr; Greeley G.H.Jr; Thompson J.C.: Effect of aging on gallbladder contraction and release of cholecystokinin-33 in humans. *Surgery*, 1985, 98(3): 423-429.
- (16). Scragg R.K.R.; Mc Michael A.J.; Baghurst P.A. : Diet, alcohol, and relative weight in gallstone disease: a case-control-study. *Br. Med. J.*, 1984, 288: 1113-1119.
- (17). Reuben A.; Maton P.N.; Murphy G.M.; Dowling R.H. : Bile lipid secretion in obese and non-obese individuals with and without gallstone. *Clin. Sci.*, 1985, 69: 71-79.

-
- (18). Pixley F.; Wilson D.; Mc Pherson K.; Mann J. : Effect of vegetarianism on development of gallstones in women. *Br. Med. J.*, 1985, 291: 11-12.
- (19). Thiet M.D.; Mittelstaedt C.A.; Herbst C.A.; Buckwalter J.A.: Cholelithiasis in morbid obesity. *S.Afr. Med.J.*, 1984, 77(4): 415-417.
- (20). Amaral J.F.; Thompson W.R. : Gallbladder disease in morbidly obese. *Am. J. Surg.*, 1985, 149: 551-557.
- (21). Broomfield P.H.; Chopra R.; Sheinbaum R.C.; Bonorris G.G.; Silverman A.; Schoenfield L.J.; Marks J.W.: Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319(24): 1567-1572.
- (22). Vezina W.C.; Paradis R.L.; Grace D.M.; Zimmer R.A.; Lamont D.D.; Rycroft K.M.; King M.E.; Hutton L.C.; Chey W.Y.: Increased volume and decreased emptying of the gallbladder in large (morbidly obese, tall normal, and muscular normal) people. *Gastroenterology*, 1990, 98(4): 1000-1007.
- (23). Ahlberg J.; Angelin B.; Einarsson K.; Hellström K.; Leijd B.: Biliary lipid composition in normo and hyperlipoproteinemia. *Gastroenterology*, 1980, 79: 90-94.
- (24). Kono S.; Kochi S.; Ohyama S.; Wakisaka A. : Gallstones, serum lipids, and glucose tolerance among male officials of self-defense forces in Japan. *Dig. Dis. Sci.*, 1988, 33(7): 839-844.
- (25). Ahlberg J.; Angelin B.; Einarsson K.; Hellström K.; Leijd B.: Prevalence of gallbladder disease in hyperlipoproteinemia. *Dig. Dis. Sci.*, 1979, 24: 459-464.

-
- (26). Barbara L.; Sama C.; Morselli Labate A.M.; Taroni F.; Festi D.; Rusticali A. : A population study on the prevalence of gallstone disease: The Sirmione study. *Hepatology*, 1987, 7(5): 913-917.
- (27). Friedman G.D.; Kannel W.B.; Dawber T.R. : The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham study. *J. Chron. Dis.*, 1966, 19: 273-279.
- (28). Grodzki M.; Mazurkiewicz-Rozynska E.; Czyzyk A. : Diabetic cholecystopathy. *Diabetologia*, 1968, 4: 345-348.
- (29). Stone B.G.; Gavalier J.S.; Belle S.H.; Shreiner D.P.; Peleman R.R.; Sarva R.P.; Yingvorapant N.; Van Thiel D.H.: Impairment of gallbladder emptying in diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 1988, 95(1): 170-176.
- (30). Jorgensen T. : Gallstones in a Danish population: Fertility period, pregnancies, and exogenous female sex hormones. *Gut*, 1988, 29: 433-439.
- (31). Nilsson S. : Gallbladder disease and sex hormones: a statistical study. *Acta Chir. Scand.*, 1966, 132: 275-279.
- (32). Martinez Sarmiento J. : Factores de riesgo en la litiasis biliar: Trastornos hormonales. Tesis Doctoral, Madrid, 1993: 44-48.
- (33). Layde P.M.; Vessey M.P.; Yeates D. : Risk factors for gallbladder disease: a cohort study of young women attending family planning clinic. *J. Epidemiol. Comm. Health*, 1982, 36: 274-278.
- (34). Bennion L.J.; Ginsberg R.L.; Garnick M.B.; Bennett P.H.: Effects of oral contraceptives on the gallbladder bile of normal women. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294(4): 189-192.

-
- (35). Scragg R.K.R.; Mc Michael A.J.; Seemark R.F. : Oral contraceptives, pregnancy, and endogenous oestrogen in gallstones disease -a case- control study. *Br. Med. J.*, 1984, 288: 1795-1799.
- (36). Strom B.L.; Tamragouri R.N.; Morse M.L.; Lazar E.L., West S.L.; Stolley P.D.; Jones J.K.: Oral contraceptives and other risk factors for gallbladder disease. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1986, 39: 335-341.
- (37). Braverman D.Z.; Johnson M.L.; Kern F.Jr. : Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302: 362-364.
- (38). Everson G.T.; Mc Kinley C.; Lawson M.; Johnson M.; Kern F.Jr.: Gallbladder function in the human female: effect of the ovulatory cycle pregnancy, and contraceptive steroids. *Gastroenterology*, 1982, 82(4): 711-719.
- (39). Henriksson P.; Einarsson K.; Eriksson A.; Kelter U.; Angelin B.: Estrogen-induced gallstone formation in males. Relation to changes in serum and biliary lipids during hormonal treatment of prostatic carcinoma. *J. Clin. Invest.*, 1989, 84(3): 811-816.
- (40). Boston collaborative drug surveillance program: Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumours in relation to postmenopausal estrogen therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290: 15-19.
- (41). Kakar F.; Weiss N.S.; Strite S.A. : Non-contraceptive estrogen use and the risk of gallstone disease in women. *Am. J. Public Health*, 1988, 78(5): 564-566.
- (42). The Rome group for epidemiology and prevention of cholelithiasis (GREPCO): The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Factors associated with the disease. *Hepatology*, 1988, 8(4): 907-913.

- (43). Sastic J.W.; Glassman C.I. : Gallbladder disease in young women. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1982, 155: 209-211.
- (44). Maringhini A.; Marceno M.P.; Lanzarone F.; Caltagirone M.; Fusco G.; Di Cuonzo G.; Cittadini E.; Pagliaro L. : Sludge and stones in gallbladder after pregnancy. Prevalence and risk factors. *J. Hepatol.*, 1987, 5(2): 218-223.
- (45). Keane P.; Colwell D.; Baer H.P.; Clanachan A.S.; Scott G.W.: Effects of age, gender and female sex hormones upon contractility of the human gallbladder in vitro. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1986, 163(6): 555-560.
- (46). Whorwell P.J.; Hawkins R.; Dewbury K.; Wright R. : Ultrasound survey of gallstones and other hepatobiliary disorders in patients with Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.*, 1984, 29: 930-933.
- (47). Andersson H.; Bosaeus I.; Fasth S.; Hellberg R.; Hulten L.: Cholelithiasis and urolithiasis in Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1987, 22: 253-256.
- (48). Pitt H.A.; Lewinsky M.A.; Muller E.L.; Porter-Fink V.; Den Besten L.: Ileal resection-induced gallstones: Altered bilirubin or cholesterol metabolism?. *Surgery*, 1984, 96: 154-162.
- (49). Kurchin A.; Ray J.E.; Bluth E.I.; Merrit C.R.B.; Gathright J.B.; Pehrsson B.F.; Ferrari B.T. : Cholelithiasis in ileostomy patients. *Dis. Colon Rectum*, 1984, 27: 585-588.
- (50). Rehnberg O.; Haglund V. : Gallstones disease following antrectomy and gastroduodenostomy with and without vagotomy. *Ann. Surg.*, 1985, 201(3): 315-318.
- (51). Chaoui Uon Z.; Reinbacher L. : Gallstones formation following partial gastric resection. *Zentralbl. Chir.*, 1982, 107: 1201-1205.

-
- (52). Sapala M.A.; Sapala J.A.; Resto Soto A.D.; Bouwman D.L.: Cholelithiasis following subtotal gastric resection with truncal vagotomy. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1979, 148(1): 36-38.
- (53). Masclee A.A.; Jansen J.B.; Driessen W.M.; Geuskens L.M.; Lamers C.B.: Effect of truncal vagotomy on cholecystokinin release, gallbladder contraction, and gallbladder sensitivity to cholecystokinin in humans. *Gastroenterology*, 1990, 98(5): 1338-1344.
- (54). Shaffer E.A. : The effect of vagotomy on gallbladder function and bile composition in man. *Ann. Surg.*, 1981, 82: 413-418.
- (55). Hauters P.; de Neve de Roden A.; Pourbaix A.; Aupaix F.; Coumansand P.; Therasse G.: Cholelithiasis: A serious complication after total gastrectomy: *Br. Med. J.*, 1988, 75: 899- 900.
- (56). Bateson M.C.; Mc Lean D.; Ross P.E.; Bouchier I.A.D. : Clofibrate therapy and gallstone induction. *Dig. Dis. Sci.*, 1978, 23: 623-628.
- (57). Angelin B.; Einarsson K.; Leijd B. : Biliary lipid composition during treatment with different hypolipidaemic drugs. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1979, 9: 185-190.
- (58). Grundy S.M.; Mok H.Y.T.: Colestipol, clofibrate and phytosterol in combined therapy of hyperlipidemia. *J. Lab. Clin. Med.*, 1977, 89: 354-366.
- (59). Kono S.; Ichimiya H.; Tokudome S.; Ikeda M.; Nakayama F.: Type of gallstones and deaths from stroke and coronary heart disease among cholecystectomized patients. *Int. J. Epidemiol.*, 1988, 17(1): 82-85.
- (60). Apstein M.D.; Dalecki-Chipperfield K. : Spinal cord injury is a risk factor for gallstone disease. *Gastroenterology*, 1987, 92: 966-968.

- (61). Placer C.; Martin A.; Jimenez M.; Soletto E. : Mecanismos fisiopatológicos de la litogénesis en la hidatidosis hepática. *Rev. Esp. Enf. Ap. Dig.*, 1987, 71(6): 473-476.
- (62). Winkielman J.; Gottschalk B.; Wiesemann H.G.; Stephan U.: Sonographic findings in the gallbladder in mucoviscidosis patients. *R O F O*, 1987, 147(6): 632-635.
- (63). Trotman B.W.; Soloway R.D. : Pigment versus cholesterol cholelithiasis. Clinical and epidemiological aspects. *Am. J. Dig. Dis.*, 1975, 20: 735-740.
- (64). Fevery J.; Vervilghen R.; Tan T.G.; De Groote J. : Glucuronidation of bilirubin and the occurrence of pigment gallstones in patients with chronic haemolytic diseases. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1980, 10:219-226.
- (65). Everson G.T.; Nemeth A.; Kourourian S.; Zogg D.; Leff N.B.; Dixon D.; Githens J.H.; Pretorius D.: Gallbladder function is altered in sickle hemoglobinopathy. *Gastroenterology*, 1989, 96: 1307-1316.
- (66). Acalovschi M.; Dumitrescu D.; Petrescu A. : A necroptic study of the prevalence of cholelithiasis in liver cirrhosis. *Rev. Roum. Med.*, 1986, 24: 23-27.
- (67). Messing B.; Bories C.; Kunstlinger F.; Bernier J. : Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis?. *Gastroenterology*, 1983, 84: 1012-1019.
- (68). Low-Beer T.S.; Harvey R.F.; Davies E.R.; Read A.F.: Abnormalities of serum cholecystokinin and gallbladder emptying in celiac disease. *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292(18): 961-963.
- (69). Kaufman H.S.; Magnusson T.H.; Lillemoe K.D.; Frasca P.; Pitt H.A. : The role of bacteria in gallbladder and common duct stone formation. *Ann. Surg.*, 1989, 209(5): 584-592.

-
- (70). Bateson M.C. : Cholelithiasis: Present and future. *The Lancet*, 1986, 2(8518): 1265-1267.
- (71). Hikasa Y.; Nagase M.; Tanimura H.; Shioda R.; Setoyama M.; Kobayashi N.; Mukaiharu S.; Kamata T.; Murayama K.; Kato H.; Mori K.: Epidemiology and etiology of gallstones. *Nippon Geka Hokan.*, 1980, 49(5): 555-571.
- (72). Tabata M.; Nakayama F. : Bacteria and gallstones. *Dig. Dis. Sci.*, 1981, 26(3): 218-224.
- (73). Schulman A. : Non-western patterns of biliary stones and the role of ascariasis. *Radiology*, 1987, 162(2): 425-430.
- (74). Small D.M. : The formation of gallstones. *Adv. Intern. Med.*, 1970, 16: 243-264.
- (75). Salen G.; Nicolau G.; Shefer S.; Mosbach E.H. : Hepatic cholesterol metabolism in patients with gallstones. *Gastroenterology*, 1975, 69: 676-684.
- (76). Angelin B.; Einarsson K.; Ewerth S.; Leijd B. : Biliary lipid composition in obesity. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1981, 16: 1015-1019.
- (77). Grundy S.M.; Duane W.C.; Adler R.D.; Aron J.M.; Metzger A.L.: Biliary lipids outputs in young women with cholesterol gallstones. *Metabolism*, 1974, 23: 67-73.
- (78). Mok H.Y.T.; Von Bergmann K.; Grundy S.M. : Regulation of pool size of bile acids in man. *Gastroenterology*, 1977, 73: 684-690.
- (79). Rutgeerts P.; Ghooos Y.; Vantrappen G.; Fevery J. : Biliary lipid composition in patients with nonoperated Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.*, 1986, 31(1): 27-32.

-
- (80). Abasow I.T.; Isev E.G.; Iof I.M. : The condition of biliary tract and cholesecretion in cases of ulcerative colitis. *Hepato-Gastroenterology*, 1985, 32: 138-140.
- (81). Rutgeerts P.; Ghooos Y.; Vantrappen G. : Effects of partial ileocelectomy and Crohn's disease on biliary lipid secretion. *Dig. Dis. Sci.*, 1987, 32(11): 1231-1238.
- (82). Lee S.P.; Maher K.; Nicholls J.F. : Origin and fate of biliary sludge. *Gastroenterology*, 1988, 94: 170-176.
- (83). Smith B.F. : Human gallbladder mucin binds biliary lipids and promotes cholesterol crystal nucleation in model bile. *J. Lipid Res.*, 1987, 28: 1088-1097.
- (84). Lee S.P.; Nicholls J.F. : Nature and composition of the biliary sludge. *Gastroenterology*, 1986, 90: 677-686.
- (85). Lee T.J.; Smith B.F. : Bovine gallbladder mucin promotes cholesterol crystal nucleation from cholesterol-transporting vesicles in supersaturated model bile. *J. Lipid Res.*, 1989, 30: 491-498.
- (86). Pitt H.A.; Doty J.E.; Den Besten L.W.; Kuchenbecker S.L.: Stasis before gallstone formation: Altered gallbladder compliance or cystic duct resistance ?. *Am. J. Surg.*, 1982, 143: 144-149.
- (87). Doty J.E.; Pitt H.A.; Kuchenbecker S.L.; Den Besten L.W.: Impaired gallbladder emptying before gallstone formation in the prairie dog. *Gastroenterology*, 1983, 85: 168-174.
- (88). O'Donnell L.J.D.; Fairclough P.D. : Gallstones and gallbladder motility. *Gut*, 1993, 34: 440-443.
- (89). Ostrow J.D. : The etiology of pigment gallstones. *Hepatology*, 1984, 4(5): S215-S222.

-
- (90). Maki T. : Pathogenesis of calcium bilirrubinate gallstones: Role of the E.Coli, beta glucuronidasa and coagulation by inorganic ions, polyelectrolytes and agitation. *Ann. Surg.*, 1966, 164(1): 90-100.
- (91). Soloway R.D.; Trotman B.W.; Ostrow J.D. : Pigment gallstones. *Gastroenterology*, 1977, 72(1): 167-182.
- (92). Ryan J.P. : Motility of the gallbladder and biliary tree. In: *Physiology of the gastrointestinal tract*. Edit. Johnson L., Raven Press, New York, 1981, 473-494.
- (93). Everson G.T.; Lawson M.J.; Mc Kinley C.; Showalter R.; Kern F.Jr.: Gallbladder and small intestinal regulation of biliary lipid secretion during intraduodenal infusion of standard stimuli. *J. Clin. Invest.*, 1983, 71(3): 596-603.
- (94). Fried M.; Jansen J.B.; Harpole T.; Taylor I.L.; Lamers C.B.; Reedy T.; Elashoff J.; Meyer J.H.: Pancreatobiliary responses to an intragastric amino acid meal: Comparison to albumin, dextrose, and a maximal cholecystokinin stimulus. *Gastroenterology*, 1989, 97: 1544-1549.
- (95). Ladas S.D.; Isaacs P.E.; Murphy G.M.; Sladen G.E.: Comparison of the effects of medium and long chain triglyceride containing liquid meals on gallbladder and small intestinal function in normal man. *Gut*, 1984, 25(4): 405-411.
- (96). Malagelada J.R.; Di Magno E.P.; Summerskill W.H.; Go V.L.: Regulation of pancreatic and gallbladder functions by intraluminal fatty acids and bile acids in man. *J. Clin. Invest.*, 1976, 58(2): 493-499.

-
- (97). Lanzini A.; Jazrawi R.P.; Northfield T.C.: Simultaneous quantitative measurements of absolute gallbladder storage and emptying during fasting and eating in humans. *Gastroenterology*, 1987, 92: 852-861.
- (98). Fisher R.S.; Rock E.; Malmud L.S. : Gallbladder emptying response to sham feeding in humans. *Gastroenterology*, 1986, 90: 1854-1857.
- (99). Isaacs P.E.T.; Ladas S.; Forgacs I.C.; Dowling R.H.; Ellam S.V.; Adrian T.E.; Bloom S.R.: Comparison of effects of ingested medium-and long-chain triglyceride on gallbladder volume and release of cholecystokinin and other gut peptides. *Dig. Dis. Sci.*, 1987, 32(5): 481-486.
- (100). Gomez G.; Upp J.R.Jr; Lluís F.; Alexander R.W.; Poston G.J.; Greeley G.H.Jr; Thompson J.C.: Regulation of the release of cholecystokinin by bile salts in dogs and humans. *Gastroenterology*, 1988, 94: 1036-1046.
- (101). Cortot A.; Phillips S.F.; Malagelada J.R.: Gastric emptying of lipids after ingestion of a solid-liquid meal in humans. *Gastroenterology*, 1981, 80: 922-927.
- (102). Everson G.T.: Pathogenesis and therapy of gallstone disease: gallbladder function in gallstone disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1991, 20(1): 85-110.
- (103). Nally C.V.; Mc Mullin L.J.; Clanachan A.S.; Scott G.W.: Periodic gallbladder contraction maintains bile acid circulation during the fasting period: a canine study. *Br. J. Surg.*, 1987, 74: 1134-1138.

-
- (104). Boyden E.A.: The comparative anatomy of the sphincter of Oddi in mammals, with special reference to the choledochoduodenal junction in man. In: The biliary system, a symposium of the NATO Advanced Study Institute. Edit. Taylor W., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1965: 15-40.
- (105). Boyden E.A.: The anatomy of the choledochoduodenal junction in man. *Surgery*, 1957, 104: 641-652.
- (106). Torsoli A.; Ramorino M.L.; Palagi L.; Colagrande C.; Baschieri I.; Ribotta S.; Marinosci M. : Observations roentgen-cinématographiques et électromanométriques sur la motilité des voies biliaires. *Sem. Hop., Paris*, 1961, 37: 790-802.
- (107). Hess W.: Manometry and radiography in the biliary system during surgery. In: Endoscopic sphincterotomy of the papilla of Vater. Proc. of the International Workshop of the World Congress of Gastroenterology. Edit. Demling L.; Munich, 1976: 19-23.
- (108). Toouli J. : Sphincter of Oddi motility. *Br. J. Surg.*, 1984, 71: 251-256.
- (109). Ellenbogen S.; Grime S.; Mackie C.; Calam J.; Springer C.; Jenkins S.A.; Baxter J.N.: Mechanisms responsible for the cephalic phase of gallbladder emptying. [Abstract]. *Gastroenterology*, 1986, 27: A621.
- (110). Fisher R.S.; Rock E.; Malmud L.S.: Cholinergic effects on gallbladder emptying in humans. *Gastroenterology*, 1985, 89:716-22.
- (111). Hopman W.P.; Jansen J.B.; Rosenbusch G.; Lamers C.B.: Role of cholecystokinin and the cholinergic system in intestinal stimulation of gallbladder contraction in man. *Hepatology*, 1990, 11(2): 261-265.

-
- (112). Marzio L.; Capone F.; Neri M.; di Felice F.; Celiberti V.; Mezzetti A.; Giogi D.; Cuccurullo F.: Effect of cholinergic agonist and antagonist on gallbladder volume in fasting man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1987, 33: 151-153.
- (113). Makhlof G.M. : Regulación neurohormonal de la función gastrointestinal. *Hospital Practice (Ed.Española)*, 1990, 5(7): 5-19.
- (114). Green D.W.; Gomez G.; Greeley G.H.Jr.: Gastrointestinal peptides. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1989, 18(4): 695-733.
- (115). Ivy A.C.; Oldberg E.: A hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation. *Am. J. Physiol.*, 1928, 86: 599-613.
- (116). Mutt V. : Cholecystokinin: Isolation, structure, and functions. In: *Gastrointestinal Hormones*. Edit. G.B.J. Glass. New York. Raven Press, 1980: 169-221.
- (117). Eysselein V.E.; Deveney C.W.; Sankaran H.; Reeve J.R.Jr; Walsh J.H. : Biological activity of canine intestinal cholecystokinin-58. *Am. J. Physiol.*, 1983, 245(2): G313-G320.
- (118). Deschenes R.J.; Lorenz L.J.; Haun R.S.; Roos B.A.; Collier K.J.; Dixon J.E.: Cloning and sequence analysis of a cDNA encoding rat Preprocholecystokinin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81(3): 726-730.
- (119). Gubler U.; Chua A.O.; Hoffman B.J.; Collier K.J.; Eng J.: Cloned cDNA to cholecystokinin mRNA predicts an identical Preprocholecystokinin in pig brain and gut. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81(14): 4307-4310.

-
- (120). Solcia E.; Capella C.; Buffa R.; Usellini L.; Fiocca R.; Sessa F.: Endocrine cells of the digestive system. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract. Edit. Johnson L.R., Raven Press. New York, 1981: 39-58.
- (121). Gores G.J.; LaRusso N.F.; Miller L.J.: Hepatic processing of cholecystokinin peptides. I. Structural specificity and mechanism of hepatic extraction. *Am. J. Physiol.*, 1986, 250(3): G344-G349.
- (122). Sakamoto T.; Fujimura M.; Newman J.; Zhu X.G.; Greeley G.H.Jr; Thompson J.C.: Comparison of hepatic elimination of different forms of cholecystokinin in dogs. Bioassay and radioimmunoassay comparisons of cholecystokinin-8-sulfate and -33-sulfate. *J. Clin. Invest.*, 1985, 75(1): 280-285.
- (123). Kanayama S.; Liddle R.A.: Influence of food deprivation on intestinal cholecystokinin and somatostatin. *Gastroenterology*, 1991, 100: 909-915.
- (124). Hopman W.P.; Jansen J.B.; Rosenbusch G.; Lamers C.B. : Effect of equimolar amounts of long-chain triglycerides and medium-chain triglycerides on plasma cholecystokinin and gallbladder contraction. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1984, 39(3): 356-359.
- (125). Liddle R.A.; Goldfine I.D.; Rosen M.S.; Taplitz R.A.; Williams J.A.: Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relation ship to gallbladder contraction. *J. Clin. Invest.*, 1985, 75(4): 1144-1152.
- (126). Liddle R.A.; Green G.M.; Conrad C.K., Williams J.A.: Proteins but not amino acids, carbohydrates, or fats stimulate cholecystokinin secretion in the rat. *Am. J. Physiol.*, 1986, 251(2): G243-G248.

-
- (127). Fried G.M.; Ogden W.D.; Greeley G.; Thompson J.C.: Correlation of release and actions of cholecystokinin in dogs before and after vagotomy. *Surgery*, 1983, 93(6): 786-791.
- (128). Hopman W.P.; Jansen J.B.; Lamers C.B. : Effect of atropine on the plasma cholecystokinin response to intraduodenal fat in man. *Digestion*, 1984, 29(1): 19-25.
- (129). Hopman W.P.; Jansen J.B.; Lamers C.B. : Plasma cholecystokinin response to a liquid fat meal in vagotomized patients. *Ann. Surg.*, 1984, 200(6): 693-697.
- (130). Owyang C.; Louie D.S.; Tatum D. : Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion. Suppression of cholecystokinin release by trypsin. *J. Clin. Invest.*, 1986, 77(6): 2042-2047.
- (131). Cantor P.; Petronijevic L.; Worning H. : Plasma cholecystokinin concentrations in patients with advanced chronic pancreatitis. *Pancreas*, 1986, 1(6): 488-493.
- (132). Jansen J.B.; Hopman W.P.; Lamers C.B. : Plasma cholecystokinin concentrations in patients with pancreatic insufficiency measured by sequence-specific radioimmunoassays. *Dig. Dis. Sci.*, 1984, 29(12): 1109-1117.
- (133). Maton P.N.; Selden A.C.; Fitzpatrick M.L.; Chadwick V.S. : Defective gallbladder emptying and cholecystokinin release in celiac disease. Reversal by gluten-free diet. *Gastroenterology*, 1985, 88(2): 391-396.
- (134). Thulin L. : Comparison in dogs of the choleric effects of pure natural cholecystokinin and its synthetic C-terminal octapeptide. *Acta Chir. Scand.*, 1973, 139(7): 645-646.

-
- (135). Jones R.S.; Grossman M.I. : Choleretic effects of cholecystokinin, gastrin II and caerulein in the dog. *Am. J. Physiol.*, 1970, 219(4): 1014-1018.
- (136). Kirchmayer S.; Tarnawski A.; Drozd H.; Cichecka K. : Effect of cholecystokinin-pancreozymin and secretin on the volume, composition and enzymatic activity of hepatic bile in rabbits. *Gut*, 1972, 13: 709-712.
- (137). Malagelada J.R.; Go V.L.; Summerskill W.H. : Differing sensitivities of gallbladder and pancreas to cholecystokinin-pancreozymin (CCK-PZ) in man. *Gastroenterology*, 1973, 64(5): 950-954.
- (138). Schmidt W.E.; Creutzfeldt W.; Schleser A.; Choudhury A.R.; Nustede R.; Höcker M.; Nitsche R.; Sostmann H.; Rovati L.C.; Fölsch U.R.: Role of CCK in regulation of pancreatobiliary functions and GI motility in humans: Effects of loxiglumide. *Am. J. Physiol.*, 1991, 260(2): G197-G206.
- (139). Schwarzendrube J.; Niederau M.; Lüthen R.; Niederau C.: Effects of cholecystokinin-receptor blockade on pancreatic and biliary function in healthy volunteers. *Gastroenterology*, 1991, 100(6): 1683-1690.
- (140). Fried G.M.; Erlacher U.; Schwizer W.; Löchner C.; Koerfer J.; Beglinger C.; Jansen J.B.; Lamers C.B.; Harder F.; Bischof-Delaloye A.: Role of cholecystokinin in the regulation of gastric emptying and pancreatic enzyme secretion in humans. Studies with the cholecystokinin-receptor antagonist loxiglumide. *Gastroenterology*, 1991, 101(2): 503-511.

-
- (141). Thompson J.C.; Fender H.R.; Ramus N.I.; Villar H.V.; Rayford P.L. : Cholecystokinin metabolism in man and dogs. *Ann. Surg.*, 1975, 182(4): 496-504.
- (142). Fried G.M.; Ogden W.D.; Swierczek J.; Greeley G.H.Jr.; Rayford P.L.; Thompson J.C. : Release of cholecystokinin in conscious dogs: Correlation with simultaneous measurements of gallbladder pressure and pancreatic protein secretion. *Gastroenterology*, 1983, 85(5): 1113-1119.
- (143). Folsch V.R.; Cantor P.; Wilms H.M.; Schafmayer A.; Becker H.D.; Creutzfeldt W. : Role of cholecystokinin in the negative feedback control of pancreatic enzyme secretion in conscious rats. *Gastroenterology*, 1987, 92: 449-458.
- (144). Wiener I.; Inoue K.; Fagan C.J.; Lilja P.; Watson L.C.; Thompson J.C. : Release of cholecystokinin in man. Correlation of blood levels with gallbladder contraction. *Ann. Surg.*, 1981, 194(3): 321-327.
- (145). Smith G.P.; Gibbs J. : The satiety effect of cholecystokinin. Recent progress and current problems. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1985, 448: 417-423.
- (146). Geraciotti T.D.Jr.; Liddle R.A. : Impaired cholecystokinin secretion in bulimia nerviosa. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319(11): 683-688.
- (147). Lilja P.; Fagan C.J.; Wiener I.; Inoue K.; Watson L.C.; Rayford P.L.; Thompson J.C. : Infusion of pure cholecystokinin in humans. Correlation between plasma concentrations of cholecystokinin and gallbladder size. *Gastroenterology*, 1982, 83(1): 256-261.
- (148). Jazrawi R.P.; Northfield T.C. : Effects of a pharmacological dose of cholecystokinin on bile acid kinetics and biliary cholesterol saturation in man. *Gut*, 1986, 27(4): 355-362.

-
- (149). Jansson R. : Effects of gastrointestinal hormones on concentrating function and motility in the gallbladder. An experimental study in the cat. *Acta Physiol. Scand.*, 1978, 456 (suppl): 1-38.
- (150). Behar J.; Biancani P. : Pharmacologic characterization of excitatory and inhibitory cholecystokinin receptors of the cat gallbladder and sphincter of Oddi. *Gastroenterology*, 1987, 92(3): 764-770.
- (151). Takahashi T.; Yamamura T.; Kusunoki M.; Kautoh M.; Ishikawa Y.; Utsonomiya J. : Differences between muscular receptors and neural receptors for cholecystokinin-octapeptide in the guinea-pig gallbladder. *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 136(2): 255-258.
- (152). Malesci A.; De Fazio C.; Festorazzi S.; Bonato C.; Valentini A.; Tacconi M.; Rovati L.; Setnikar I.: Effect of loxiglumide on gallbladder contractile response to cerulein and food in humans. *Gastroenterology*, 1990, 98(5): 1307-1310.
- (153). Liedberg G. : The effect of vagotomy on gallbladder and duodenal pressures during rest and stimulation with cholecystokinin. *Acta Chir. Scand.*, 1969, 135(8): 695-700.
- (154). Inberg M.V.; Vuorio M. : Human gallbladder function after selective gastric and total abdominal vagotomy. *Acta Chir. Scand.*, 1969, 135(7): 625-633.
- (155). Lonovics J.; Varro V.; Thompson J.C.: The role of calcium and AMPc in cholecystokinin-stimulated rabbit gallbladder contraction. [Abstract]. *Gastroenterology*, 1985, 88(5): 1480.
- (156). Crochelt R.F.; Peikin S.R.: Effect of nifedipine and extracellular calcium on spontaneous and potassium-stimulated bovine gallbladder muscle contraction. [Abstract]. *Gastroenterology*, 1987, 92: 1799.

-
- (157). Newman J.B.; Lluís F.; Townsend C.M.Jr.: Somatostatin. In: *Gastrointestinal Endocrinology*. Edit. Thompson J.C.; Greeley G.H.Jr. and Rayford P.L. New York. Mc Graw-Hill Book Co., 1987: 286-299.
- (158). Pradayrol L.; Jornvall H.; Mutt V.; Ribet A.: N-terminally extended somatostatin: The primary structure of Somatostatin-28. *FEBS Lett*, 1980, 109(1): 55-58.
- (159). Bethge N.; Diel F.; Usadel K.H. : Somatostatin - A regulatory peptide of clinical importance. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem*, 1982, 20(9): 603-613.
- (160). Efendic S.; Hokfelt T.; Luft R. : Somatostatin. *Adv. Metab. Disord.*, 1978, 9: 367-424.
- (161). Penman E.; Wass J.A.; Butler M.G.; Penny E.S.; Price J.; Wu P.; Rees L.H.: Distribution and characterisation of immunoreactive somatostatin in human gastrointestinal tract. *Regul. Pept.*, 1983, 7(1): 53-65.
- (162). Larsson L.I.; Goltermann N.; de Magistris L.; Rehfeld J.F.; Schwartz T.W.: Somatostatin cell processes as pathways for paracrine secretion. *Science*, 1979, 205(4413): 1393-1395.
- (163). Aponte G.; Gross D.; Yamada T.: Capillary orientation of rat pancreatic D-cell processes: Evidence for endocrine release of somatostatin. *Am. J. Physiol*, 1985, 249(5): G599-G606.
- (164). Penman E.; Wass J.A.; Medbak S.; Morgan L.; Lewis J.M.; Besser G.M.; Rees L.H.: Response of circulating immunoreactive somatostatin to nutritional stimuli in normal subjects. *Gastroenterology*, 1981, 81(4): 692-699.

-
- (165). Chayvialle J.A.; Miyata M.; Rayford P.L.; Thompson J.C.: Effects of test meal, intragastric nutrients, and intraduodenal bile on plasma concentrations of immunoreactive somatostatin and vasoactive intestinal peptide in dogs. *Gastroenterology*, 1980, 79(5): 844-852.
- (166). Buchan A.M.; Curtis S.B.; Meloche R.M. : Release of somatostatin immunoreactivity from human antral D cells in culture. *Gastroenterology*, 1990, 99(13): 690-696.
- (167). Koop H.; Arnold R.: Serotonergic control of somatostatin and gastrin release from the isolated rat stomach. *Regul. Pept.*, 1984, 9(1-2): 101-108.
- (168). Kwok Y.N.; McIntosh C.H.; Pederson R.A.; Brown J.C.: Effect of substance P on somatostatin release from the isolated perfused rat stomach. *Gastroenterology*, 1985, 88(1): 90-95.
- (169). Goto Y.; Berelowitz M.; Frohman L.A.: Effect of catecholamines on somatostatin secretion by isolated perfused rat stomach. *Am. J. Physiol.*, 1981, 240(3): E274-E278.
- (170). Holst J.J.; Jensen S.L.; Knuhtsen S.; Nielsen O.V.; Rehfeld J.F.: Effect of vagus, gastric inhibitory polypeptide and HCl on gastrin and somatostatin release from perfused pig antrum. *Am. J. Physiol.*, 1983, 244(5): G515-G522.
- (171). Seal A.; Yamada T.; Debas H.; Hollinshead J.; Osadchey B.; Aponte G.: Somatostatin-14 and -28: Clearance and potency on gastric function in dogs. *Am. J. Physiol.*, 1982, 243(2): G97-G102.
- (172). Magnusson I.; Einarsson K.; Angelin B.; Nyberg B.; Bergström K.; Thulin L.: Effects of somatostatin on hepatic bile formation. *Gastroenterology*, 1989, 96(1): 206-212.

- (173). Holm I.; Thulin L.; Samnegård H.; Efendic S.; Tydén G. : Anticholeretic effect of somatostatin in anesthetized dogs. *Acta Physiol. Scand.*, 1978, 104: 241-243.
- (174). Magnusson I.; Thulin L. : Effects of substance P and somatostatin on choleresis in anesthetized dogs. *Acta Chir. Scand.*, 1981, 147: 667-671.
- (175). Schlegel W.; Raptis S.; Harvey R.F.; Oliver J.M.; Pfeiffer E.F.: Inhibition of cholecystokinin-pancreozymin release by somatostatin. *The Lancet*, 1977, 2(8030): 166-168.
- (176). Hanssen L.E.; Hanssen K.F.; Myren J.: Inhibition of secretin release and pancreatic bicarbonate secretion by somatostatin infusion in man. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1977, 12: 391-394.
- (177). René E.; Danzinger R.G.; Hofmann A.F.; Nakagaki M. : Pharmacologic effect of somatostatin on bile formation in the dog. *Gastroenterology*, 1983, 84: 120-129.
- (178). Ricci G.L.; Fevery J.: Cholestatic action of somatostatin in the rat: Effect on the different fractions of bile secretion. *Gastroenterology*, 1981, 81: 552-562.
- (179). Fisher R.S.; Rock E.; Levin G.; Malmud L.: Effects of somatostatin on gallbladder emptying. *Gastroenterology*, 1987, 92: 885-890.
- (180). Neri M.; Cuccurullo F.; Marzio L.: Effect of somatostatin on gallbladder volume and small intestinal motor activity in humans. *Gastroenterology*, 1990, 98: 316-321.
- (181). Arnold R.; Lankisch P.G.: Somatostatin and the gastrointestinal tract. *Clin. Gastroenterol.*, 1980, 9(3): 733-753.

-
- (182). Mulvihill S.; Pappas T.N.; Passaro E.Jr.; Debas H.T.: The use of somatostatin and its analogs in the treatment of surgical disorders. *Surgery*, 1986, 100(3): 467-476.
- (183). Pless J.; Bauer W.; Briner U.; Doepfner W.; Marbach P.; Maurer R.; Petcher T.J.; Reubi J.C.; Vonderscher J.: Chemistry and pharmacology of SMS 201-995, a long-acting octapeptide analogue of somatostatin. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1986, 119(suppl): 54-64.
- (184). Plöckinger U.; Dienemann D.; Quabbe H.J.: Gastrointestinal side-effects of octreotide during long term treatment of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 71(6): 1658-62.
- (185). Buscail L.E.; Puel-Bousquet C.; Harris A.G.; Tauber J.P.: Effects of biliary lithogenesis in acromegalic patients with long-term octreotide (SMS 201-995) treatment. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1991, 15: 800-4.
- (186). Iversen L.L. : Substance P. *Br. Med. Bull.*, 1982, 38(3): 277-282.
- (187). Folkers K.; Hörig J.; Rosell S.; Björkroth U.: Chemical design of antagonists of substance P. *Acta Physiol. Scand.*, 1981, 111(4): 505-506.
- (188). Holzer P.; Bucsics A.; Saria A.; Lembeck F. : A study of the concentrations of substance P and neurotensin in the gastrointestinal tract of various mammals. *Neuroscience*, 1982, 7(11): 2919-24.
- (189). Pearse A.G.; Polak J.M.: Immunocytochemical localization of substance P in mammalian intestine. *Histochemistry*, 1975, 41(4): 373-375.
- (190). Wattchow D.A.; Furness J.B.; Costa M.: Distribution and coexistence of peptides in nerve fibers of the external muscle of the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 1988, 95(1): 32-41.

-
- (191). Akande B.; Reilly P.; Modlin I.M.; Jaffe B.M.: Radioimmunoassay measurement of substance P release following a meat meal. *Surgery*, 1981, 89(3): 378-383.
- (192). Hutchison J.B.; Dockray G.J. : Evidence that the action of cholecystokinin octapeptide on the guinea-pig ileum longitudinal muscle is mediated in part by substance P release from the myenteric plexus. *Eur. J. Pharmacol.*, 1981, 69(1): 87-93.
- (193). Thulin L.; Holm I. : Effect of substance P on the flow of hepatic bile and pancreatic juice. In: *Substance P*. Edits. Von Euler U.S.; Pernow B.; New York. Raven Press, 1977: 247-251.
- (194). Mate L.; Sakamoto T.; Greeley G.H.Jr; Thompson J.C.: Effect of substance P on contractions of the gallbladder. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1986, 163(2): 163-166.
- (195). Lonovics J.; Varro V.; Thompson J.C.: The effect of cholecystokinin and substance P antagonists on cholecystokinin-and substance P- stimulated gallbladder contraction [Abstract]. *Gastroenterology*, 1985, 88(5): 1480.
- (196). Rosell S.; Bjorkroth U.; Chang D.; Yamaguch I.; Wan Y.P.; Rackur G.; Fisher G.; Folkers K.: Effects of substance P and analogs on isolated guinea-pig ileum. In : *Substance P*. Edits. Von Euler U.S.; Pernow B.; New York. Raven Press, 1977: 83-88.
- (197). Reynolds J.C.; Ouyang A.; Cohen S.: A lower esophageal sphincter reflex involving substance P. *Am. J. Physiol.*, 1984, 246(4): G346-G354.
- (198). Gamse R.; Saria A.; Bucsics A.; Lembeck F.: Substance P in tumors: Pheochromocytoma and carcinoid. *Peptides*, 1981, 2(suppl): 275-280.

-
- (199). Zinner M.J.; Yeo C.J.; Jaffe B.M.: The effect of carcinoid levels of serotonin and substance P on hemodynamics. *Ann. Surg.*, 1984, 199(2): 197-204.
- (200). Carraway R.; Leeman S.E.: The isolation of a new hypotensive peptide, neurotensin, from bovine hypothalami. *J. Biol. Chem.*, 1973, 248(19): 6854-61.
- (201). Carraway R.E.; Mitra S.P.: The use of radioimmunoassay to compare the tissue and subcellular distributions of neurotensin and neuromedin N in the cat. *Endocrinology*, 1987, 120(5): 2092-100.
- (202). Beauchamp R.D.; and Townsend C.M.Jr : Neurotensin. In: *Gastrointestinal Endocrinology*. Edits. Thompson J.C.; Greeley G.H.Jr; Rayford P.L.; New York. Mc Graw-Hill Book Co.; 1987: 300-310.
- (203). Doyle H.; Greeley G.H.Jr; Mate L.; Sakamoto T.; Townsend C.M.Jr; Thompson J.C.: Distribution of neurotensin in the canine gastrointestinal tract. *Surgery*, 1985, 97(3): 337-41.
- (204). Polak J.M.; Sullivan S.N.; Bloom S.R.; Buchan A.M.; Facer P.; Brown M.R.; Pearse A.G.: Specific localization of neurotensin to the N cell in human intestine by radioimmunoassay and immunocytochemistry. *Nature*, 1977, 270(5633): 183-4.
- (205). Rosell S.; Rokaeus A.: The effect of ingestion of amino acids, glucose and fat on circulating neurotensin-like immunoreactivity (NTLI) in man. *Acta Physiol. Scand.*, 1979, 107(3): 263-7.
- (206). Barber D.L.; Cacace A.M.; Raucci D.T.; Ganz M.B.: Fatty acids stereospecifically stimulate neurotensin release and increase $[Ca^{2+}]_i$ in enteric endocrine cells. *Am. J. Physiol.*, 1991, 261(3): 497-503.

- (207). Flaten O.; Hanssen L.E.; Karesen R.; Aune S.; Myren J.: Glucose-induced release of neurotensin after gastric surgery. *Digestion*, 1982, 24(2): 94-97.
- (208). Skov Olsen P.; Holst Pedersen J.; Kirkegaard P.; Stadil F.; Fahrenkrug J.; Christiansen J.: Neurotensin inhibits meal-stimulated gastric acid secretion in man. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1983, 18(8): 1073-76.
- (209). Skov Olsen P.; Holst Pedersen J.; Kirkegaard P.; Been H.; Stadil F.; Fahrenkrug J.; Christiansen J.: Neurotensin induced inhibition of gastric acid secretion in duodenal ulcer patients before and after parietal cell vagotomy. *Gut*, 1984, 25(5): 481-4.
- (210). Sakamoto T.; Newman J.; Fujimura M.; Greeley G.H.Jr; Townsend C.M.Jr; Thompson J.C.: Role of neurotensin in pancreatic secretion. *Surgery*, 1984, 96(2): 146-153.
- (211). Fujimura M.; Sakamoto T.; Khalil T.; Greeley G.H.Jr; Townsend C.M.Jr; Thompson J.C. : Physiologic role of neurotensin in gallbladder contraction in the dog. *Surg. Forum*, 1984, 35: 192-4.
- (212). Walker J.P.; Khalil T.; Wiener I.; Fagan C.J.; Townsend C.M.Jr; Greeley G.H.Jr; Thompson J.C.: The role of neurotensin in human gallbladder motility. *Ann. Surg.*, 1985, 201: 678-683.
- (213). Maudgal D.P.; Kupfer R.M.; Zentler-Munro P.L.; Northfield T.C.: Postprandial gallbladder emptying in patients with gallstones. *Br. Med. J.*, 1980, 280: 141-3.
- (214). Northfield T.C.; Kupfer R.M.; Maudgal D.P.; Zentler-Munro P.L.; Meller S.T.; Garvie N.W.; Mc Cready R.: Gallbladder sensitivity to cholecystokinin in patients with gallstones. *Br. Med. J.*, 1980, 280(6208): 143-4.

-
- (215). Feeley T.M.; Lennon F.; Clanachan A.S.; Scott G.W.: Motility in normal and diseased human gallbladder. [Abstract]. *Br. J. Surg.*, 1984, 71(12): 988.
- (216). Roslyn J.J.; Den Besten L.; Pitt H.A.; Kuchenbecker S.; Polarek J.W.: Effects of cholecystokinin on gallbladder stasis and cholesterol gallstone formation. *J. Surg. Res.*, 1981, 30: 200-4.
- (217). Fisher R.S.; Stelzer F.; Rock E.; Malmud L.S. : Abnormal gallbladder emptying in patients with gallstones. *Dig. Dis. Sci.*, 1982, 27: 1019-24.
- (218). Thompson J.C.; Fried G.M.; Ogden W.D.; Fagan C.J.; Inoue K.; Wiener I.; Watson L.C.: Correlation between release of cholecystokinin and contraction of the gallbladder in patients with gallstones. *Ann. Surg.*, 1982, 195(5): 670-6.
- (219). Upp J.R.Jr; Nealon W.H.; Singh P.; Fagan C.J.; Jonas A.S.; Greeley G.H.Jr; Thompson J.C.: Correlation of cholecystokinin receptors with gallbladder contractility in patients with gallstones. *Ann. Surg.*, 1987, 205(6): 641-8.
- (220). Forgacs I.C.; Maisey M.N.; Murphy G.M.; Dowling R.H.: Influence of gallstones and ursodeoxycholic acid therapy on gallbladder emptying. *Gastroenterology*, 1984, 87: 299-307.
- (221). Bobba V.R.; Krishnamurthy G.J.; Kingston C.; Turner F.E.; Brown P.H.; Langrell K.: Gallbladder dynamics induced by a fatty meal in normal subjects and patients with gallstones. *J. Nucl. Med.*, 1984, 25: 21-24.
- (222). Pomeranz I.S.; Shaffer E.A.: Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstones. *Gastroenterology*, 1985, 88: 787-791.

- (223). Pauletzki J.; Cicala M.; Spengler U.; Schafmayer A.; Paumgartner G.: Supraphysiological doses of CCK further reduce gallbladder motility in gallstone patients. [Abstract]. *Gastroenterology*, 1990, 98(5): A257.
- (224). Sylwestrowicz T.A.; Shaffer E.A.: Gallbladder function during gallstone dissolution: Effect of bile acid therapy in patients with gallstones. *Gastroenterology*, 1988, 95: 740-8.
- (225). Katoaka S.; Syoji K.I.: Elevated cholecystokinin-like activity in the duodenal mucosa in patients with cholecystolithiasis. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1985, 145: 395-402.
- (226). Meyer P.D.; Den Besten L.; Gurll N.J.: Effects of cholesterol gallstone induction on gallbladder function and bile salt pool size in the prairie dog model. *Surgery*, 1978, 83: 599-604.
- (227). Patrono C. and Peskar B.A. Edits : Radioimmunoassay in basic and clinical pharmacology. Heidelberg. Springer-Verlag, 1987.
- (228). Peeters T.H.; Depraetere Y.; Vantrappen G. : Simple extraction method and RIA for somatostatin in human plasma. *Clin. Chem.*, 1981, 27: 888-891.
- (229). Dwenger A. : Radioimmunoassay: an overview. *J. Clin. Biochem.*, 1984, 22: 883.
- (230). Shulkes A.; Chick P.; Wong H.; Walsh J.H. : A radioimmunoassay for neurotensin in human plasma. *Clin. Chim. Acta*, 1982, 125: 49.
- (231). Hopman W.P.; Jansen J.B.; Rosenbusch G.; Lamers C.B. : Cephalic stimulation of gallbladder contraction in humans: Role of cholecystokinin and the cholinergic system. *Digestion*, 1987, 38: 197-203.

- (232). Glasbrenner B.; Dominguez-Muñoz J.E.; Nelson D.K.; Riepl R.L.; Pieramico O.; Holzwarth C.; Malfertheiner P. : Postprandial release of cholecystokinin and pancreatic polypeptide in health and in gallstone disease: Relationships with gallbladder contraction. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, 89(3): 404-10.
- (233). Van Erpecum K.J.; Van Berge Henegouwen G.P.; Stolk M.F.; Hopman W.P.; Jansen J.B.; Lamers C.B. : Fasting gallbladder volume, postprandial emptying and cholecystokinin release in gallstone patients and normal subjects. *J. Hepatol.* 1992, 14:194-202.
- (234). Hopman W.P.; De Jong A.J.; Rosenbusch G.; Jansen J.B.; Lamers C.B. : Elemental diet stimulates gallbladder contraction and secretion of cholecystokinin and pancreatic polypeptide in man. *Dig. Dis. Sci.*, 1987, 32(1): 45-49.
- (235). Masclee A.A.; Jansen J.B.; Driessen W.M.; Geuskens L.M.; Lamers C.B. : Plasma cholecystokinin and gallbladder responses to intraduodenal fat in gallstone patients. *Dig. Dis. Sci.*, 1989, 34(3): 353-9.
- (236). Pauletzki J.; Cicala M.; Holl J.; Sauerbruch T.; Schafmayer A.; Paumgartner G. : Correlation between gallbladder fasting volume and postprandial emptying in patients with gallstones and healthy controls. *Gut*, 1993, 34: 1443-7.
- (237). Portincasa P.; Di Ciaula A.; Baldassarre G.; Palmieri V.; Gentile A.; Cimmino A.; Palasciano G. : Gallbladder motor function in gallstone patients: sonographic and in vitro studies on the role of gallstones, smooth muscle function and gallbladder wall inflammation. *J. Hepatol.*, 1994, 21(3): 430-40.

-
- (238). Bailey I.S.; Stumpf J.; Johnson C.D. : Gallbladder function and plasma cholecystokinin (CCK) in patients with gallstones. [Abstract] *Gut*, 1992, 33; S-58/F238.
- (239). Zhu X.G.; Greeley Jr.G.H.; Newman J.; Wiener I.; Fagan C.J.; Thompson J.C. : Correlation of in vitro measurements of contractility of the gallbladder with in vivo ultrasonographic findings in patients with gallstones. *Surg.Gynecol.Obstet.*, 1985, 161(5):470-2.
- (240). Hanisch E.; Hawlicek J.; Jacobi R.; Falk S. : In vitro activity pattern of gallbladder muscle tissues in patients with and without gallstones - variable response to cholecystokinin, motilin and neurotensin. *Z-Gastroenterol.*, 1992, 30(1): 5-11.
- (241). Behar J.; Lee K.Y.; Thompson W.R.; Biancani P. : Gallbladder contraction in patients with pigment and cholesterol stones. *Gastroenterology*, 1989, 97: 1479-84.
- (242). Maselli M.A.; Messa C.; Pezzolla F.; Riezzo G.; Caruso H.L.; Di Leo A. : In vitro gallbladder motility in patients with radiolucent and radiopaque stones. *Digestion*, 1991, 50(1): 22-27.
- (243). Roslyn J.; Den Besten L.; Thompson Jr.J.E. : Effects of periodic emptying of gallbladder on gallbladder function and formation of cholesterol gallstone. *Surg. Forum*, 1979, 403-4.
- (244). Pellegrini C.A.; Ryan T.; Broderick W.; Way L.W. : Gallbladder filling and emptying during cholesterol gallstone formation in the prairie dog. *Gastroenterology*, 1986, 90: 143-9.
- (245). Forichon J.; Chayvialle J.A.; Bernard C.; Descos F.; Daniere S. : Effect of food on plasma concentrations of somatostatin, substance P and gastrin in normal subjects. [Abstract]. *Gastroenterology*, 1980, 78(5): 1166.

- (246). Meldrum L.A.; Bojarski J.C.; Calam J. : Effects of substance P and other neuropeptides on guinea pig gallbladder muscle. *Digestion*, 1987, 37: 193-9.
- (247). Guo Y.S.; Singh P.; Lluís F.; Gomez G.; Thompson J.C. : Contractile response of gallbladder and sphincter of Oddi to substance P and related peptides in vitro compared to CCK-8. [Abstract]. *Fed. Proc.*, 1986, 45: 291.
- (248). Hammer R.A.; Carraway R.E.; Leeman S.E. : Elevation of plasma neurotensinlike immunoreactivity after a meal. *J. Clin. Invest.*, 1982, 70: 74-81.
- (249). Guo Y.S.; Singh P.; Upp Jr.J.R.; Thompson J.C. : Species-specific effects of neurotensin on gallbladder contraction in vitro. *Dig. Dis. Sci.*, 1989, 34(1): 21-26.
- (250). Sakamoto T.; Mate L.; Greeley Jr.G.H.; Townsend Jr.C.M.; Thompson J.C. : Effect of neurotensin on gallbladder contraction in dogs. [Abstract]. *Gastroenterology*, 1984, 86: 1229.
- (251). Ewins D.L.; Javaid A.; Coskeran P.B.; Shah S.; Butler J.; Deprez P.H.; Miell J.; Calam J.; Barrett J.J.; Dawson J.M. : Assessment of gallbladder dynamics, cholecystokinin release and the development of gallstones during octreotide therapy for acromegaly. *Q. J. Med.*, 1992, 83(300): 295-306.
- (252). Rodríguez J.M.; Targarona E.M.; Martínez J.; Marco C.; Trías M.: Somatostatina y litogénesis biliar. *Gastroenterología y Hepatología*, 1995, 18(2): 91-93.
- (253). Ahrendt S.A.; Mc Guire G.E.; Pitt H.A.; Lillemoe K.D. : Why somatostatin cause gallstones?. *Am. J. Surg.*, 1991, 161(1): 177-182.

- (254). Hussaini S.H.; Hagsoudloo M.; Murphy G.M.; Kennedy C.; Jah Wass ; Dowling R.H. : Octreotide increases the proportion of deoxycholic acid in gallbladder bile-the Primer Mover in the pathogenesis of octreotide induced gallbladder stones?. [Abstract]. Gut, 1992, 33: S57/F227.
- (255). Buscail L.E.; Tauber J.P.; Escourrou J.; Harris A.G.; Bousquet-Puel C.; Delvaux M.; Bayard F.; Ribet A. : Gallstone formation and occurrence of cholesterol monohydrate crystals in gallbladder bile of patients with long-term sandostatin treatment. [Abstract]. Gastroenterology, 1989, 96(5)Part2: A580.