

# Dieta y cálculos biliares

Dres. J.R. Thornton,  
P.M. Emmet y K.W. Heaton



*En este artículo se exponen los resultados de una investigación acerca de los efectos de las dietas con carbohidratos refinados y no-refinados sobre la saturación de colesterol biliar y sobre el metabolismo de los ácidos biliares.*

## RESUMEN

Se ha sugerido que el consumo de alimentos ricos en carbohidratos refinados (especialmente azúcar y harina blanca) incrementa la saturación del colesterol biliar y favorece el desarrollo y formación de cálculos biliares de colesterol. Para probar esta hipótesis, 13 individuos con probables cálculos biliares de colesterol, siguieron unas dietas con carbohidratos refinados y con carbohidratos no refinados, alternativamente, cada una durante seis semanas, y en un orden tomado al azar. En la dieta de carbohidratos refinados, los sujetos ingerieron más azúcar refinado (media = SEM:  $106 \pm 7$ , VS  $6 \pm 1$  g. día,  $p < 0.001$ ), menos fibra dietética ( $13 \pm 1$ , VS  $27 \pm 3$ ,  $p < 0.001$ ), y tuvieron un mayor aporte energético ( $9.17 \pm 0.66$ , VS  $7.16 \pm 0.64$  MJ/día,  $p < 0.001$ ).

Después de cada dieta, se determinó la composición en lípidos de la bilis duodenal así como la cinética de los ácidos biliares. El índice de saturación del colesterol biliar fue mayor en la dieta de carbohidratos refinados en todos los sujetos menos uno, con un valor medio de  $1.50 \pm 0.10$  comparado con el valor de  $1.20 \pm 0.12$  de la dieta no refinada ( $p = 0.005$ ). En la dieta de carbohidratos refinados, la bilis contenía una cantidad relativamente menor de ácido cólico, y ligeramente mayor de ácidos de oxicolico. Sin embargo, no hubieron diferencias significativas en la cantidad total de ácidos biliares, tanto colectiva como individualmente. Tampoco hubo ninguna diferencia significativa en las tasas de síntesis primaria de ácidos biliares y de su recuperación fraccional entre las dos dietas. El consumo de carbohidratos en su forma refinada incrementa la saturación del colesterol biliar. El riesgo de células biliares puede ser reducido evitando los carbohidratos refinados.

Los cálculos biliares ricos en colesterol se asocian usualmente con el exceso de peso<sup>1</sup>, y hace tiempo que se sospecha que en su etiología interviene un factor dietético. Ya en 1982, Osler sugirió el factor de riesgo que suponían los alimentos dulces<sup>2</sup>. Más recientemente, las hipótesis indican que el principal culpable dietético de este padecimiento lo constituyen los carbohidratos refinados<sup>3, 4</sup>, radicándose su patogenidad en la falta de fibra dietética y en la tendencia a causar sobrenutrición<sup>5</sup>. En experimentos con animales, se ha comprobado que

las dietas con carbohidratos refinados inducen la formación de cálculos biliares de colesterol, pudiendo disminuirse este efecto añadiendo fibra a la dieta<sup>4</sup>. En el ser humano, sin embargo, la evidencia directa de la litogenicidad de las dietas refinadas y sin fibra está limitada al efecto beneficioso del salvado sobre la saturación del colesterol biliar<sup>6, 8</sup>. De cara a poder probar directamente esta hipótesis, hemos determinado los efectos de las dietas con carbohidratos refinados y no refinados sobre la bilis de 13 sujetos con posibles cálculos biliares de colesterol.

## MÉTODOS

Se estudiaron trece sujetos (10 mujeres, 3 hombres); con cálculos biliares radiotransparentes, con la aprobación del comité de ética médica. Todos ellos presentaban unos lípidos plasmáticos y unas pruebas funcionales hepáticas normales. Nadie tomaba anticonceptivos orales ni cualquier otra medicación. La edad media fue de 46 años (rango 26-64 años), y su peso medio fue del 120% del ideal (media 117%, rango 86-149%).

Se indicó a los sujetos que debían seguir unas dietas con carbohidratos refinados, y con carbohidratos no refinados, cada una durante un período de seis semanas, y en orden tomado al azar. Se escogió este período debido a que en un trabajo previo con salvado se sugería que era el tiempo mínimo necesario para producir un cambio significativo en la composición de los ácidos biliares<sup>9</sup>. En ambas dietas se permitió a los individuos el ingerir alimentos animales en la cantidad que deseasen, estando limitados ciertos alimentos vegetales. En la dieta de carbohidratos refinados se permitieron los alimentos vegetales refinados, como el azúcar, la harina blanca y el arroz blanco; mientras que en la dieta de carbohidratos no refinados estos alimentos fueron prohibidos y sólo se permitieron productos de grano entero. La ingesta de fruta y verdura no se limitó en la dieta no refinada; mientras que en la dieta refinada sólo se permitieron tres piezas de verdura al día y 10 piezas de fruta a la semana. No se indicó a los sujetos que ingirieran fibra dietética adicional en forma de salvado de trigo mientras seguían la dieta no refinada. De este modo, en una dieta, el carbohidrato no estaba refinado y era rico en fibra; y en la otra, estaba más refinado teniendo un déficit fibroso.

Las ingestas dietéticas fueron supervisadas por el mismo dietista durante todo el estudio, mediante entrevistas personales, así como por listados de los alimentos ingeridos por los individuos, realizándose un control de este tipo cada seis días. Este último método nos indicó el grado de seguimiento de la dieta. Los datos dietéticos fueron analizados por un ordenador, usando un programa reali-

zado a partir de unas tablas alimentarias reconocidas<sup>10</sup>. Se consideró como azúcares refinados a aquellos que han sido separados de su matriz fibrosa, incluyendo en ellos a la miel, pero no a la lactosa.

La bilis fue examinada después del período de seis semanas de seguimiento de la dieta. Después de un ayuno nocturno, se recolectó el fluido duodenal rico en bilis, mediante una intubación duodenal y una inyección intravenosa de colecistocinina. La composición biliar obtenida de esta manera refleja minuciosamente la de la bilis contenida en la vesícula biliar<sup>11</sup>. En seis sujetos, se inyectaron por vía intravenosa 5  $\mu$ curies de C<sup>14</sup> —ácido cólico— y C<sup>14</sup> —ácido quenodesoxicólico (del Centro Radioquímico, Amersham, Inglaterra)— después de cada dieta, y la bilis fue recogida en las siguientes cuatro mañanas de cara a determinar la cantidad total de bilis y las tasas de síntesis primaria de ácidos biliares, así como de su recuperación fraccional<sup>12</sup>. En otro sujeto, la cantidad total de ácidos biliares se determinó por inyección de isótopos e intubación duodenal única.

Se midieron las sales biliares totales, y las concentraciones de colesterol y fosfolípidos biliares<sup>14</sup>. Estos valores se utilizaron para calcular los índices de saturación biliar del colesterol por el método de Thomas y Hofmann<sup>15</sup> usando los criterios de Hegardt y Dam<sup>16</sup>. Las muestras de bilis con una concentración total de lípidos de < 20 mmol/l. fueron rechazadas debido a que eran demasiado débiles para realizar un análisis adecuado.

Las muestras de bilis fueron desproteinizadas con una breve ebullición en alcohol; fueron desconjugadas usando la enzima colilglicina hidrolasa (Sigma Chemical Co.); fueron metiladas usando diazometano y posteriormente convertidas en trifluoroacetatos por adición de anhídrido trifluor acético<sup>17</sup>. La media de recuperación de los ácidos biliares fue de 91  $\pm$  4%. Estos derivados de ácidos biliares fueron utilizados en la determinación cromatográfica gas-líquido de la proporción entre los ácidos cólico, desoxicólico, quenodesoxicólico y litocólico no sulfurado; en relación con un número estandarizado interno de ácido 7-ketolitocólico. Los análisis se realizaron con un cromatógrafo Pye-Unicam GCD y con unas columnas QF-1, 3%. La temperatura de la columna fue de 230 °C, la temperatura portal inyectada de 245 °C; y la temperatura del detector de la ionización de la llama fue de 260 °C. La tasa de circulación del gas de transporte (nitrógeno) fue de 60 ml./min., del hidrógeno 65

ml./min., y del aire 300 ml./min. Los coeficientes porcentuales de variación de este método están expresados en la Tabla I.

En las muestras de bilis que contenían isótopos de C<sup>14</sup>, los ácidos biliares desconjugados fueron separados por cromatografía de capa fina usando un sistema solvente de etil acetato: 2, 4-trimetilpentano: ácido acético glacial, 5: 5: 1<sup>18</sup>. Las actividades específicas de los ácidos biliares aislados fueron determinadas después de ensayos enzimáticos en masa<sup>14</sup> y mediante determinación de la radioactividad por escintilación líquida. A partir de estos datos se calcularon las tasas de cantidad total de la síntesis diaria y de la recuperación fraccional de los ácidos biliares primarios. La cantidad almacenada de ácido desoxicólico fue estimada a partir de las proporciones relativas de ácidos desoxicólico y quenodesoxicólico medidas por la cromatografía gas-líquido. La cantidad total de ácidos biliares se halló sumando las cantidades individuales de los tres principales ácidos componentes de la bilis (ignorando la ínfima cantidad hallada de ácido litocólico). La significación estadística de las diferencias se determinó por el test "Student's t".

## RESULTADOS

Tal como se esperaba, los individuos ingirieron más azúcar refinado y menos fibra dietética en la dieta de carbohidratos refinados. También tuvieron un mayor aporte energético (Tabla II). En esta dieta, el peso corporal aumentó 1.6  $\pm$  0.4 kg. En la dieta de carbohidratos no refinados, el peso disminuyó 1.5  $\pm$  0.3 kg., sin que los pacientes se quejaran de hambre.

En la dieta de carbohidratos refinados, todos los sujetos presentaron una bilis supersaturada de colesterol. El índice de saturación fue mayor en todos los sujetos, menos uno, durante la dieta de carbohidratos refinados (fig. pag. 11), siendo la medida de 1,50  $\pm$  0,12 de la dieta no refinada (< 0.0005). Los porcentajes molares de los ácidos biliares totales, de los fosfolípidos y del colesterol, en las dos dietas, se muestran en la Tabla III.

**TABLA I: Coeficientes porcentuales de la variación en el análisis individual de los ácidos biliares por cromatografía gas-líquido**

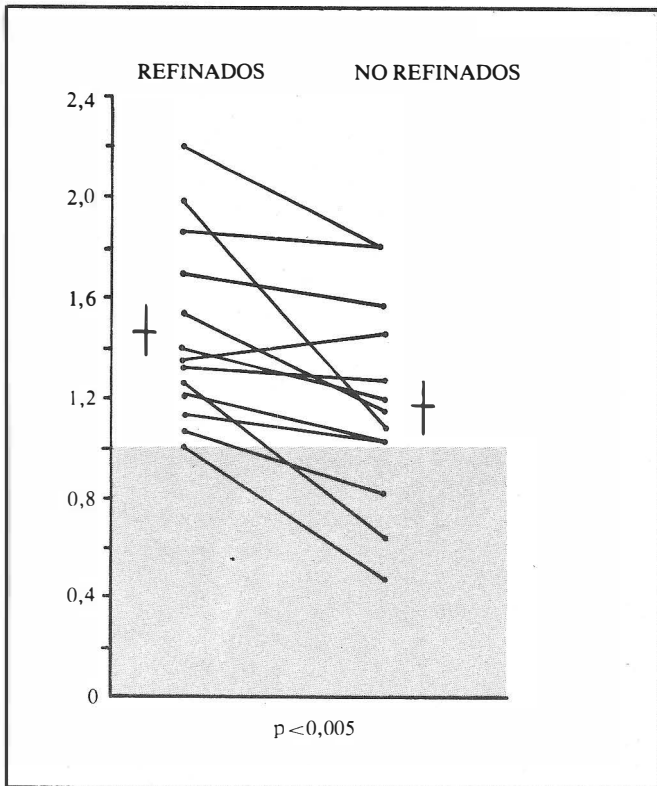
	Ácido cólico	Ácido queno desoxicólico	Ácido desoxicólico	Ácido litocólico
Dentro del ensayo ...	5,8	4,7	3,4	11,4
Entre el ensayo ...	7,9	5,7	6,1	13,3.

**TABLA II: Aporte dietético (g./día) en las dietas de carbohidratos refinados y no refinados**

	Dieta refinada	No refinada	p
Azúcar refinado...	106 $\pm$ 7	6 $\pm$ 1	< 0,001
Fibra dietética:...	13 $\pm$ 1	27 $\pm$ 3	< 0,001
de cereales.....	6 $\pm$ 1	15 $\pm$ 2	< 0,001
de otros productos	7 $\pm$ 1	12 $\pm$ 1	< 0,001
Carbohidratos.....	266 $\pm$ 19	158 $\pm$ 15	< 0,001
Proteínas.....	75 $\pm$ 5	75 $\pm$ 6	NS*
Grasas.....	93 $\pm$ 8	86 $\pm$ 8	NS
Colesterol (mg./día)	406 $\pm$ 52	363 $\pm$ 50	NS
Energía (MJ/día)**	9,17 $\pm$ 0,66	7,16 $\pm$ 0,64	< 0,001

\*: NS quiere decir es este caso "No Significativo".  
 \*\*: 1 MJ = 239 Kcal.

**FIGURA: Índice de saturación de colesterol biliar en 13 sujetos que siguieron dietas con carbohidratos refinados y no refinados.**



El análisis individual de la composición de los ácidos biliares nos mostró un porcentaje menor de ácido cólico y ligeramente mayor de ácido desoxicólico en la dieta refinada (Tabla III). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en las cantidades totales almacenadas de ácidos biliares (Tabla IV). Tampoco se hallaron diferencias en las tasas de síntesis primaria de ácidos biliares y de la recuperación fraccional (Tabla V). Aparte de los cuatro principales ácidos, sólo se detectaron rastros de otros ácidos de la bilis en ambas dietas.

**COMENTARIO**

Este estudio ha demostrado que la bilis está significativamente más saturada de colesterol tras seis semanas de dieta con carbohidratos refinados que después de un periodo similar de dieta de carbohidratos no refinados. Este efecto de los carbohidratos refinados se cree que puede incrementar el riesgo esperado de formación de cálculos biliares, ya que el grado de saturación de colesterol en la bilis está considerado como el principal factor que puede influir sobre la precipitación del colesterol<sup>19</sup>.

Este efecto dietético es debido, seguramente, a cambios tanto de la cantidad total almacenada de ácido biliares como a la secreción de colesterol biliar. Aunque no se encontró ninguna diferencia significativa en el análisis de la cantidad total de ácidos biliares, sí que pareció encontrarse un cambio en la secreción de colesterol.

Se pueden considerar varias razones que argumenten la diferencia en la saturación de colesterol biliar entre las dos dietas. Teóricamente, podría ser debida a los diferentes aportes de azúcar refinado, de fibra dietética, de

**TABLA III: Porcentajes molares medios de colesterol, fosfolípidos y ácidos biliares totales, así como composición porcentual de los ácidos biliares en las dietas de carbohidratos refinados y no refinados**

	<i>Dieta refinada</i>	<i>No refinada</i>	<i>p</i>
Colesterol.....	9,1±0,8	6,8±0,6	< 0,01
Fosfolípidos.....	17,8±0,7	18,4±0,9	NS
Ac. biliares totales...	70,9±2,6	75,8±2,2	< 0,05
Ac. cólico.....	36,9±1,9	42,1±1,9	< 0,002
Ac. quenodesoxicólico	32,1±2,1	31,0±2,1	NS
Ac. desoxicólico....	28,7±2,8	25,1±2,4	< 0,02
Ac. litocólico.....	2,2±0,3	1,8±0,1	NS

**TABLA IV: Cantidad almacenada de ácidos biliares (mmol.) en las dietas de carbohidratos refinados y no refinados**

	<i>Dieta refinada</i>	<i>D. no refinada</i>	<i>p</i>
Ac. cólico.....	1,97±0,23	2,18±0,11	NS
Ac. quenodesoxicólico	1,18±0,15	1,04±0,12	NS
Ac. desoxicólico....	1,83±0,33	1,44±0,18	NS
TOTAL.....	4,98±0,57	4,67±0,33	NS

**TABLA V: Síntesis primaria de ácidos biliares (mmol./día) y recuperación fraccional (almacén/día) de las dietas de carbohidratos refinados y no refinados**

	<i>DIETA REFINADA</i>		<i>DIETA NO REFINADA</i>		<i>p</i>
	<i>Síntesis</i>	<i>Recup. fraccional</i>	<i>Síntesis</i>	<i>Recup. fraccional</i>	
Ac. cólico.....	0,54±0,05	0,30±0,04	0,59±0,13	0,26±0,05	NS
Ac. quenodesoxicólico	0,28±0,04	0,25±0,02	0,25±0,04	0,25±0,04	NS

energía; a cambios en el peso o a la interacción de todos estos factores.

El efecto beneficioso de la pérdida de peso sobre la saturación de la bilis sólo ha sido observado en ocasiones de gran disminución ponderal (media de 25 kg.), y después de seguir una dieta de reducción ponderal<sup>20</sup>. Los pequeños cambios de peso de nuestros pacientes (1 ó 2 kg.) parecen insuficientes como para producir estos cambios en la saturación biliar. Otra explicación posible es que el aumento de aporte energético en un 28% en la dieta de carbohidratos refinados ocasionara una mayor secreción de colesterol biliar. La reducción del aporte energético desde 4.000 a 1.000 Kcal./día ha sido asociada con una caída de la secreción de colesterol biliar (aunque no de la saturación de la bilis)<sup>20</sup>. Los efectos de menores cambios en el aporte energético no han sido estudiados.

El mayor aporte energético de la dieta refinada fue en gran parte determinado a la mayor ingesta de azúcar refinado (especialmente sacarosa). Esto apunta la posibilidad de que la sacarosa tenga un efecto sobre la saturación biliar del colesterol.

Otra posible explicación de la mayor saturación biliar en la dieta de carbohidratos refinados es el menor contenido de fibra dietética que posee. La adición de salvado de trigo en una dieta pobre en fibra reduce la saturación del colesterol biliar que inicialmente estaba sobresaturado<sup>6-8</sup>. Sin embargo, se piensa que el salvado actúa alterando el metabolismo de los ácidos biliares, reduciendo inicialmente la formación secundaria de ácidos biliares, lo cual se demuestra por el menor porcentaje de ácido desoxicólico en la bilis. El presente estudio sólo encontró una disminución del 3.6% en el porcentaje medio de ácido desoxicólico y en la dieta de carbohidratos no refinados, la cual es mucho menor que la encontrada en otros estudios realizados con salvado<sup>6-8</sup>. Es difícil explicar completamente estas diferencias observadas en la saturación del colesterol como causadas por la diferencia en la ingesta fibrosa. El porcentaje del ácido cólico, que es un ácido biliar primario, fue mayor en la dieta de carbohidratos refinados, pero la significación biológica en ello es incierta. El porcentaje de ácido quenodesoxicólico, un ácido biliar que ha demostrado ser capaz de disminuir la saturación de colesterol biliar y disolver las células biliares; no tuvo una diferencia significativa entre las dos dietas.

Sea cual sea el mecanismo involucrado, este estudio nos muestra que el consumo de carbohidratos en su forma refinada incrementa la saturación biliar de colesterol. Las cantidades de azúcar refinado (106 g./día) y de fibra dietética (13 g./día) ingeridas por nuestros pacientes en la dieta de carbohidratos refinados, son de consumo usual en Gran Bretaña<sup>21-22</sup>. De este modo, y en individuos susceptibles, la exclusión de carbohidratos refinados y su recambio por productos de grano entero, frutas y verduras puede reducir el riesgo de formación de cálculos biliares de colesterol.

Este estudio ha sido apoyado con la garantía del "Medical Research Council". Agradecemos a la Sra. J.S. Nichols por su asistencia técnica y al Sr. J.C.A. Emmet por realizar el programa del ordenador.

\* Del Departamento Universitario de Medicina, Bristol Royal Infirmary, Bristol, Inglaterra. Extraído de "Gut" el órgano informativo de la Real Sociedad de Gastroenterología Británica, 1983, 24, 2-6. Traducción: Josep Ll. Berdonces.

#### REFERENCIAS

- (1) Heaton KW. Diet and gallstones. In: Fisher MM, Goresky CA, Strasberg SM, eds. *Gallstones*. New York and London: Plenum Press, 1979: 371-89.
- (2) Osler WB. *The principles and practice of medicine*. Edinburgh: Pentland, 1892: 432.
- (3) Heaton KW. *Bile salts in health and disease*. Edinburgh and London: Churchill Livingstone, 1972: 184-95.
- (4) Heaton KW. Gallstones and cholecystitis. In: Burkitt DP, Trowell HC, eds. *Refined carbohydrate foods and disease*. London: Academic Press, 1975: 173-94.
- (5) Heaton KW. Food fibre as an obstacle to energy intake. *Lancet* 1973; 2: 1418-21.
- (6) Pomare EW., Heaton KW, Low-Ber TS, Espiner HJ. The Effect of wheat bran upon bile salt metabolism and upon the lipid composition of bile in gallstone patients. *Am. J. Dig. Dis* 1976; 21: 433-5.
- (7) McDougall RM, Yakymyshyn L, Walker K, Thurston OG. Effect of wheat bran on serum lipoproteins and biliary lipids. *Can J. Surg* 1978; 21: 433-5.
- (8) Watts JMCK, Jablonski P, Toouli J. The effect of added bran to the diet on the saturation of bile in people without gallstones. *Am J Surg* 1978; 135: 321-4.
- (9) Wicks ACB, Yeates J, Heaton KW. Bran and bile: time-course of changes in normal young men given a standard dose. *Scand J, Gastroenterol* 1978; 13: 289-92.
- (10) Paul AA, Southgate DAT (eds.) *McCance and Winddowson's the composition of foods*. London: HMSO, 1978.
- (11) Vlahcevic ZR, Bell CC, Juttijudata P, Swell L., Bileirich duodenal fluid as an indicator of biliary lipid composition and its applicability to detection of lithogenic bile. *Am J. Dig Dis* 1971; 16: 797-802.
- (12) Lindstedt S. The turnover of cholic acid in man. *Acta Physiol Scand* 1957; 40: 1-9.
- (13) Duane WC, Adler RD, Bennion LJ, Ginsberg RL. Determination of bile acid pool size in man: a simplified method with advantages of increased precision, shortened analysis time and decreased isotope exposure. *J. Lipid res* 1975; 16: 155-8.
- (14) Bolton CH, Low-Ber TS, Pomare EW, Wicks ACB, Yeates J, Heaton KW. A simplified procedure for the analysis of cholesterol, phospholipids and bile salts in human bile. *Clin Chim Acta* 1978; 83: 177-81.
- (15) Thomas PJ, Hofmann AF. A simple calculation of the lithogenic index of bile: expressing biliary lipid composition on rectangular coordinates. *Gastroenterology* 1973; 65: 689-700.
- (16) Hegardt FG, Dam H. The solubility of cholesterol in aqueous solutions of bile salts and lecithin. *Z. Ernahrungswiss* 1971; 10: 228-33.
- (17) Klassen CD. Gas-liquid chromatographic determinations of bile acids in bile. *Clin Chim Acta* 1971; 35: 225-9.
- (18) Bruusgard A. Quantitative determination of the major 3-hydroxy bile acids in biological material after thinlayer chromatographic separation. *Clin Chim Acta* 1970; 28: 495-504.
- (19) Carey MC, Small DM. The physical chemistry of cholesterol solubility in bile. Relationship to gallstone formation and dissolution in man. *J. Clin Invest* 1978; 61: 998-1026.
- (20) Bennion LJ, Grundy SM. Effects on obesity and caloric intake on biliary lipid metabolism in man. *J. Clin Invest* 1975; 56: 996-1011.
- (21) Southgate DAT, Bingham S, Robertson J. Dietary fibre in the British diet. *Nature* 1978; 274: 51-2.
- (22) *Household food consumption and expenditure*. London: HMSO, 1977.