

AYUNO Y AYUNO MODIFICADO: ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS

* Dr. Décio Laks Eizirik

** Dr. Patricio López J.

La obesidad viene convirtiéndose en uno de los grandes problemas de salud de las sociedades modernas. Se manifiesta particularmente en países industrializados como los EUA, donde del 10 al 40 o/o de la población es afectada (5, 42, 66). En países subdesarrollados, a pesar de existir pocos datos epidemiológicos al respecto, se cree que la incidencia es menor. Sin embargo, un estudio reciente en escolares brasileiros (3), mostró una prevalencia global de obesidad del 16.7 o/o. Es importante notar que, mientras en EUA la obesidad es más frecuente en estratos sociales pobres (44), en Brasil ocurre justamente lo contrario (3).

Repetidos estudios demuestran que personas con peso 20 o/o mayor que su peso ideal presentan tasas de mortalidad elevadas, principalmente por enfermedades cardiovasculares (37, 42, 49). En pacientes con obesidad mórbida (100 o/o sobre el peso ideal) la mortalidad llega a ser 12 veces mayor que en poblaciones de peso normal (18).

Las dietas tradicionales para obesidad, que mantienen una proporción entre carbohidratos (CH), proteínas y grasas, pero reducida cantidad total de calorías, no dan resultados satisfactorios en el manejo de la obesidad severa. Como ejemplo, apenas 5 o/o de los pacientes tratados con este tipo de dietas pierden 20 o más kg y solamente 25 o/o disminuyen 9 kg o más, posteriormente, mantienen esta pérdida (72). Entre las justificaciones que explican estos pobres resultados, se destacan básicamente la sensación de hambre de los pacientes y la lenta pérdida de peso (9), sin dejar de considerar, en algunos casos, alteraciones primarias en el metabolismo intermediario y mecanismos de termogénesis (11, 41, 48, 56).

Por estos motivos, en los últimos años se han estudiado dietas más restrictivas y que no mantienen la habitual relación entre los diversos componentes alimenticios (CH, proteínas y grasas). Para la comprensión y elaboración de estos programas dietéti-

cos, fue fundamental el conocimiento de los fenómenos fisiológicos y adaptativos que ocurren en el organismo humano durante períodos de ayuno.

En esta revisión trataremos de abordar algunos aspectos metabólicos y hormonales observados durante el ayuno, y a partir de ahí, estudiaremos los aspectos fisiológicos de una de las nuevas dietas propuestas: el ayuno modificado con ingesta proteica (2, 6, 7, 8, 9).

AYUNO

Los principales objetivos de las modificaciones metabólicas que ocurren durante el ayuno son: mantenimiento de la euglicemia, suministro de metabolitos necesarios a los diferentes tejidos y conservación de las proteínas corporales (25, 62).

Como el gran reservatorio energético del hombre son los triglicéridos, almacenados en el tejido adiposo (100.000 a 150.000 Kcal en personas de peso normal), (15) y, como el factor que limita la sobrevivencia en el ayuno, cuando depletadas sobre el 30 a 50 o/o, son las proteínas musculares (25), los mecanismos adaptativos del ayuno girarán en torno de la utilización máxima de las reservas de grasas y, a partir de cierto punto, del ahorro de proteínas.

El ayuno puede ser dividido en tres grandes fases: (25) a) estado post-absortivo (6 a 12 horas), b) ayuno de corta duración (3 a 7 días) y c) ayuno prolongado (más de 2 semanas).

a) **Estado post-absortivo:**- En este período, 6 a 12 horas post-prandiales, los requerimientos energéticos del músculo esquelético, corazón, hígado y riñones, son en gran parte cubiertos por la liberación de ácidos grasos libres (AGL) del tejido adiposo, en tanto que las demandas de CH por el Sistema Nervioso Central (SNC) (125 g/día), y de los elementos figurados de la sangre, son suplidos principalmente por la glucogenólisis hepática. Durante esta fase, el 80 o/o de la glucosa proveniente del hígado es originaria de la glucogenólisis, siendo el 20 o/o restante producto de la gluconeogénesis (62).

Aproximadamente después de 4 a 5 horas de la última ingesta, el hígado cesa la remoción periférica de glucosa e inicia la glucogenólisis; los factores iniciales responsables para este cambio son la disminución de la glucosa en la sangre portal, la disminución de los niveles séricos de insulina y el aumento de glucagón (15, 50).

En la gluconeogénesis hepática, que aumentará en importancia con el prolongamiento del ayuno, los principales precursores son los aminoácidos (AA), piruvato, lactato y glicerol (19).

El piruvato y lactato representan productos de degradación del glucógeno muscular, que en la falta de la enzima glucosa 6-fosfatasa no consigue llevar la reacción hasta glucosa, liberando los precursores, que serán aprovechados en la gluconeogénesis hepática (Ciclo de Cori) (82).

Los principales AA utilizados en la gluconeogénesis son la alanina y glutamina, siendo el primero de utilización primariamente hepática y el segundo renal. Intramuscularmente ocurre catabolismo selectivo de AA de cadena ramificada (valina, isoleucina y leucina) y utilización de su grupo amino para síntesis de alanina, que será liberada a la circulación (22, 23).

En la ruta metabólica de la gluconeogénesis, la conversión de oxalacetato en fosfoenolpiruvato representa un importante sitio de control (20, 43, 79), principalmente por el glucagón que actúa estimulando esta conversión (enzima fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa-PECK) e inhibiendo la transformación de este fosfoenolpiruvato en piruvato (enzima piruvato carboxilasa) (12, 30, 46). Además de esto, la enzima piruvato carboxilasa (cataliza la transformación de piruvato en oxalacetato) es estimulada alostéricamente por la Acetil-CoA, y como el hígado está utilizando AGL como sustrato energético preferencial, su oxidación aumentará los niveles de Acetil-CoA y estimulará así la gluconeogénesis (15, 25).

De esta forma, podemos constatar que la regulación de la gluconeogénesis va a depender de la presencia de precursores y de influencia hormonal

(básicamente insulina y glucagón), que modulan las actividades enzimáticas intrahepáticas.

Paralelamente a la glucogenólisis y gluconeogénesis, se inicia también la lipólisis, con la liberación de AGL y glicerol del tejido adiposo. Estos AGL serán los principales substratos energéticos del hígado, riñón y músculo, siendo parcialmente oxidados en el hígado hasta acetoacetato y ácido beta hidroxibutírico (14, 35, 55). La tasa de cetogénesis está determinada por la cantidad de precursores (AGL) y por los niveles de insulina y glucagón (4, 81), hormonas que actúan en la reacción catalizada por la enzima acilcarnitina transferasa (51,55).

De los datos anotados anteriormente, queda clara la importancia de la insulina y glucagón en los procesos primarios del ayuno: glucogenólisis, gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis.

Los niveles séricos de insulina disminuyen progresivamente después de la última ingesta (14, 60). Esta caída es secundaria a la discreta queda de la glicemia en el ayuno (25, 62). Con la disminución de la insulina vamos a tener: aumento en la lipólisis, con aumento en la movilización y utilización de los AGL (21, 35); aumento en la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática (54) y aumento de movilización de AA del músculo, con disminución en la formación de proteínas y aumento en la proteólisis (39, 40).

Ejemplificando algunos de los fenómenos citados anteriormente podemos observar en la Tabla I, como se comportan los niveles plasmáticos de glucosa y de AGL en ratones normales alimentados, ratones normales en ayuno de 24 horas (transición de la fase post-absortiva a ayuno de corta duración) y ratones alimentados sometidos a una situación de disminución de la insulinemia por diabetes aloxánica.

Se puede ver disminución de la glicemia y aumento de los AGL en el grupo de animales sometidos a ayuno, y aumento de los AGL en los animales diabéticos. Se observa, también, una disminución del glucógeno hepático tanto en los animales

diabéticos alimentados, cuanto en los ratones en ayuno. Se puede notar así, un paralelismo entre algunos de los fenómenos observados en el ayuno y la diabetes méllitus (DM), y que tienen como un común denominador la disminución de la insulinemia y el aumento de los niveles de glucagón (siendo los dos aspectos más notables en la DM) (14, 65, 77).

En lo referente al glucagón, el dato más importante es la disminución de la relación insulina/glucagón (74), pues, mientras el glucagón sólo se eleva en las fases iniciales del ayuno (después retorna a los niveles pre-ayuno) (14, 15), la insulina permanece suprimida, dando como resultado una relación insulina/glucagón permanentemente baja. El glucagón aumenta la captación hepática de precursores gluconeogénicos como la alanina, y aumenta también el "shunt" intra-hepático de alanina para rutas gluconeogénicas. En la presencia del glucagón los AGL son preferencialmente dirigidos para cetogénesis (46, 51).

Además de la acción hormonal, datos obtenidos en este laboratorio (16, 34) y en otros (31, 35), muestran que es fundamental en la lipólisis del ayuno, la manutención del tono simpático por áreas hipotalámicas, responsables hasta por el 30 o/o de la movilización de los AGL en roedores y primates.

b) Ayuno de corta duración:- Durante este período hay una aceleración de los mecanismos ya presentes en el estado post-absortivo: gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis. El mecanismo hormonal básico sigue siendo la disminución de la relación insulina/glucagón. Con el agotamiento del glucógeno hepático hay una discreta disminución de la glicemia e insulinemia (14), estos niveles bajos de insulina permiten la liberación de AA del músculo y AGL del tejido adiposo, que sirven como substratos, respectivamente, para gluconeogénesis y cetogénesis hepática. Al mismo tiempo, el glucagón estimula la gluconeogénesis (por la mayor extracción hepática de alanina y activación enzimática, como ya vimos anteriormente) y cetogénesis hepática. De esta forma, la disminución en la relación insulina/glucagón dará al hígado los precursores, a

partir del músculo y tejido adiposo, y aumentará la capacidad gluconeogénica y cetogénica del hígado (75). Con el aumento de la gluconeogénesis, de 2 a 3 veces en relación al período post-absortivo, y con la consecuente proteólisis, se observa un balance nitrogenado negativo de 10 a 12 g/día. Además de esto, el hígado pasa a utilizar dos veces más AGL y a producir cerca de 75 a 100 g de cldk cuerpos cetónicos (CC) por día (36, 62).

c) Ayuno prolongado: En esta fase alcanzan proporciones importantes los mecanismos para conservar a las proteínas corpóreas, iniciados ya a partir del 3er día de ayuno (62). Estos mecanismos permiten largas sobrevividas en pacientes obesos sometidos a ayuno terapéutico, y hacen caer el balance negativo de nitrógeno (N) de 10 a 12 g/24 h, de los primeros días, para valores de apenas 3 a 4 g/24 h, a partir de la 3ra semana de ayuno (60,68).

Los niveles de CC aumentan progresivamente hasta alcanzar un plató en la 3ra semana de ayuno, siendo este aumento secundario a la disminución en su utilización periférica (principalmente muscular) (13, 61, 68) y, al aumento en su reabsorción tubular renal (62). Estos CC son capaces de causar acidosis metabólica severa (como por ejemplo en la cetoacidosis diabética) pero tal hecho no ocurre en el ayuno. Las razones para esto son posiblemente explicadas por una mayor oxidación periférica de CC en el ayuno que en la DM (62), y por el papel fundamental desempeñado por el riñón, al aumentar la producción de amonio a partir de glutamina (14, 32) y el consecuente tamponamiento del exceso de hidrogeniones. De esta manera tendremos una acidosis metabólica leve, que posibilitará mayor difusión de CC a través de la barrera hemoencefálica. Este hecho es importante, pues fue comprobado que en esta fase, el SNC inicia la utilización de CC como principal fuente de energía para su metabolismo (59), con menor utilización de glucosa y consecuentemente disminución en la proteólisis para gluconeogénesis.

Como la relación insulina/glucagón permanece disminuida durante el ayuno prolongado, parece haber una aparente paradoja en esta disminución de proteólisis, sugiriéndose la existencia de algún

otro factor regulador. La mayoría de los autores (7, 25, 71) parecen concordar en que los niveles séricos de CC son el factor determinante en la disminución de la proteólisis. Sherwin (68) mostró que infusiones exógenas de ácido beta-hidroxibutírico eran acompañados por disminución importante en la pérdida de nitrógeno urinario y niveles de alanina circulante, tanto en fases iniciales como tardías del ayuno. A consecuencia de esta menor liberación de AA del músculo, hay una disminución en la gluconeogénesis hepática, y los niveles de glicemia son fijados en torno de 60 a 65 mg/dl (14,60).

En esta fase, el riñón, además del importante papel que desempeña en el control de la acidosis metabólica, pasa a funcionar también como local de gluconeogénesis, principalmente a partir de glutamina. Se estima que en este período casi el 50 o/o de la glucosa endógena del glucagón, a través del sistema adenilciclasa que estimula a la enzima PECK, en la génesis de esta producción de glucosa (1). Es probable que la producción de amonio y la gluconeogénesis en el ayuno sean procesos acoplados (1, 14, 32, 60), siendo también referido un efecto estimulador de la disminución del pH sérico sobre la enzima PECK (1).

Teniendo en cuenta los mecanismos adaptativos mencionados, se pueden entender las pérdidas de peso corporal y las fracciones perdidas con el decurrir del ayuno. En los primeros días la pérdida es de 1 a 2 kg/24 horas, principalmente hídrica, secundaria a natriuresis profusa (probablemente secundaria a cetonuria e hiperglucagonemia) (25,70). Entre la primera y tercera semana, se tiene una pérdida de cerca de 800 g/24 horas, con 500 g de pérdida proteica y 250 a 300 g de grasas (15). Por último, después de tres semanas, la pérdida cae para 300 g/24 horas, de los cuales 50 o/o son de grasas y 50 o/o de proteínas (25). Es importante destacar la pérdida de la sensación de hambre después de los primeros días de ayuno, probablemente debida a la cetosis (2, 7).

A más de la insulina y glucagón, otras hormonas desempeñan papel relevante en la adaptación al ayuno, destacamos las hormonas tiroideas, los corticoesteroides, hormona de crecimiento (GH) y catecolaminas.

Desde hace varios años se ha constatado una disminución marcada en los niveles de metabolismo basal y termogénesis con el decurrir del ayuno (15), lo que influye en la pérdida de peso. Recientemente se tornó claro que estas disminuciones son en gran parte debidas a bajos niveles periféricos de 3', 5', 3'-L-triiodotironina (T3) (25). Iguales observaciones se realizaron en pacientes sometidos a dietas muy restrictivas (por debajo de 600 calorías) independientemente de su composición (58). Trabajos recientes (28, 67, 76) muestran que en el ayuno los niveles de L-tiroxina (T4) se mantienen estables, pero su conversión periférica a T3 disminuye, aumentando su conversión a 3, 3', 5-Triiodotironina (RT3), metabólicamente inactiva.

A pesar de que la queda de T3 llegue a casi el 50 o/o de los niveles pre-ayuno no parece haber hipotiroidismo primario, como es confirmado por respuesta normal, o disminuída, de la hipófisis al estímulo con hormona liberadora de tireotrofina (TRH) (28, 67, 76). Por otro lado, en caso de ser administradas pequeñas dosis de T3 exógeno, tratando de elevar los niveles séricos de T3 a valores similares a los del pre-ayuno, habrá supresión del estímulo de TRH a tireotrofina (TSH) y mayor catabolismo proteico, mimetizando un estado de hipertiroidismo, lo que demuestra que la disminución de T3 es una respuesta fisiológica del organismo al ayuno (28). Es probable que ocurran para un nuevo nivel de homeostasis de hipófisis y tiroides durante el ayuno (29, 58, 67, 78).

En cuanto a los glucocorticoides, estudios realizados en este laboratorio (26), comprobaron menor resistencia de animales adrenalectomizados al ayuno, observándose disminución de la capacidad neoglucogénica hepática máxima y aumento en el consumo periférico de glucosa. Los glucocorticoides parecen ejercer su acción en el ayuno por aumento en la liberación de AA por el músculo (19), facilitando la acción lipolítica periférica del sistema nervioso central (20), y facilitando la acción estimuladora del glucagón sobre la gluconeogénesis hepática (27).

El papel de la GH todavía no ha sido bien acla-

rado, siendo citada su acción facilitadora de la lipólisis a nivel periférico (20, 53) y el aumento de la captación de AA por el hígado (57). De cualquier manera, estudios en enanos por déficit de GH mostraron respuestas adaptativas normales al ayuno, (13), excluyéndose prácticamente un papel fundamental de esta hormona en el ayuno.

En cuanto se refiere a las catecolaminas, como ya comentamos anteriormente, su acción parece depender principalmente de su liberación a nivel de las terminaciones simpáticas en el tejido adiposo, estimulando la lipólisis. Otros estudios (30) han postulado también una acción estimuladora de las catecolaminas en el gluconeogénesis y glucogenólisis hepática, mediada por mecanismos -adrenérgicos e independiente del sistema adenilciclasa.

Concluyendo, en el ayuno se observa una rápida pérdida de peso, y, después de algunos días, ausencia de la sensación de hambre. Pero esta pérdida no es solamente de tejido adiposo, si no también de proteínas, que aunque disminuída, se mantiene en el ayuno prolongado. Además, varias complicaciones han sido descritas, incluyendo desde casos de muerte súbita, hasta disfunciones hepáticas y renales severas (6, 9, 15, 25).

Por consiguiente, en la mayoría de los casos, el ayuno prolongado trae más riesgos que beneficios para el paciente, no siendo indicada su utilización terapéutica, a no ser en casos de obesidad mórbida o en protocolos experimentales, pero siempre bajo estricta supervisión médica.

AYUNO MODIFICADO CON INGESTA PROTEICA

Habiéndose constatado que el gran problema del ayuno es el continuo balance negativo de N, con la consecuente pérdida de masa muscular, varios grupos se dedicaron al estudio de dietas que, manteniendo los efectos benéficos del ayuno, es decir rápida pérdida de peso y la falta de sensación de hambre, no tengan su principal efecto indeseable, la pérdida de N.

Trabajos iniciales de Greenberg (33) con nutri-

ción parenteral total en pacientes en post-operatorio, mostraron que la infusión de AA, en cantidades de 1 g/kg de peso ideal por 24 horas, disminuía significativamente los niveles de balance negativo de N, cuando se comparaba con los de pacientes que recibían infusiones de CH. Los niveles de insulina eran más bajos y los de glucagón más altos en los pacientes que recibían AA. Además, los niveles séricos de AGL y CC eran significativamente más altos en este grupo.

Partiendo de este punto, Apfelbaum (2) y Bistran (6, 7, 8, 9) aplicaron en pacientes obesos dietas muy restrictivas (400 a 600 Kcal/ día), que contenían fundamentalmente proteínas.

Fue determinado por Bistran (6) que el nivel mínimo de ingesta proteica necesaria para evitar el balance nitrogenado negativo, es de cerca de 1.2 a 1.4 g de proteínas de alto valor biológico por día.

Se constató que en estos pacientes ocurren fenómenos semejantes a los de la fase de ayuno prolongado, con disminución en la relación insulina/glucagón, lipólisis con liberación de AGL y acentuada cetogénesis hepática (2, 6). La cetosis y cetonuria aparecían ya a las 24 o 72 horas de iniciada la dieta, trayendo consigo la reducción del apetito y por tanto, mayor apego a la dieta.

A pesar de que la mencionada reducción en el apetito sea cuestionada por algunos autores (69), los estudios de Bistran (7) con pacientes portadores del síndrome de Prader-Willy (hipotonía, hiperfagia, obesidad y deficiencia mental), mostraron altas tasas de éxito, inclusive a nivel ambulatorio. Como estos pacientes tienen poca voluntad conciente en seguir la dieta, su apego a la dieta ahorradora de proteínas sugiere realmente disminución de la sensación de hambre. Estos datos son confirmados por cuestionarios realizados junto a pacientes obesos que siguieron esta dieta y la dieta balanceada (2), y por la experiencia personal de uno de los autores (D.E) en el seguimiento de la aplicación de esta dieta a varios pacientes, incluyendo una niña portadora de síndrome de Prader-Willy, en el servicio de Endocrinología del "Hos-

pital das Clínicas de Porto Alegre" (años 1979-1980).

El efecto conservador de N de la dieta parece ser por acción directa de los AA infundido o ingeridos (33, 80), que substituye a las proteínas endógenas necesarias para la gluconeogénesis y mantienen la síntesis proteica en niveles similares a los de preayuno (80). A esto se suma el mantenimiento de la cetogénesis, que también inhibe la proteólisis (15, 62, 71, 80). Tenemos entonces una situación en que la movilización elevada de AGL endógenos y la cetogénesis suplen los principales requerimientos energéticos, en tanto que la proteína ingerida mantiene la síntesis proteica.

Si junto con estas cantidades de proteínas fueran administrados CH por sobre 50 a 100 g/día, habría un aumento en los niveles séricos de insulina, disminución en la cetogénesis, aumento en la sensación de hambre y empeoramiento en el balance de N (6).

El mantenimiento de los niveles bajos de insulina gracias a la ingesta puramente proteica, se explica por la discreta hipoglicemia presente, que inhibe la actividad estimuladora de AA y hormonas entéricas sobre la liberación pancreática de insulina (75).

Es interesante destacar la buena tolerancia a ejercicios moderados que se observa en estos pacientes durante la dieta (64), lo que indica su posible aplicación en pacientes que mantienen sus actividades diarias.

Este modelo dietético fue inicialmente criticado, cuando algunos grupos utilizaron como fuente proteica hidrolizados de colágeno de bajo valor biológico (47). Con la utilización de estos hidrolizados fueron registrados varios casos de arritmias cardíacas severas (45) y de muerte súbita (38, 52), atribuidos probablemente a desequilibrio hidroelectrolítico y de magnesio (24, 52). Con la posterior utilización de proteínas sólidas de alto valor biológico, Bistran refiere más de 800 pacientes, tratados durante meses, sin registrar muertes o complicaciones severas (9).

En un reciente trabajo, De Haven (17) realiza nuevas críticas a la dieta, indicando que no hay un mayor efecto conservador de N con relación a lo observado en las dietas restrictivas balanceadas. Además, refiere síntomas de hipotensión severa durante la dieta proteica, principalmente debida a hiponatremia y disminución de los niveles de catecolaminas circulantes. Sin embargo, este trabajo en virtud de probables fallas metodológicas, fue severamente censurado (10, 63) y sus argumentos parecen conclusivos.

Por lo anotado anteriormente vemos que el asunto todavía permanece polémico, siendo aún prematuro una conclusión definitiva sobre la seguridad que ofrece esta dieta. Inclusive, los grupos que vienen aplicando esta dieta desde tiempo atrás, reportan efectos secundarios importantes (9) y contraindicaciones formales (66). Como no es nuestro objetivo discutir el protocolo clínico de la aplicación de esta dieta, referimos a los lectores a los trabajos de Bistran, basicamente los publicados en 1978 (8,9), donde se explica claramente todos los cuidados a ser tomados en consideración.

Además de los problemas con la dieta en sí, el seguimiento después de la interrupción de la misma, muestra que un importante número de pacientes retorna a los niveles ponderales pre-tratamiento (2). Esto demuestra la necesidad del control continuado en la post-dieta, incluyendo asesoramiento psicológico y técnicas comportamentales (9,73).

Nos parece válido considerar esta dieta todavía con carácter experimental, y reservarla para ser aplicada en pacientes con obesidad mórbida, hospitalizados (por lo menos durante las etapas iniciales), y que necesitan de rápida pérdida de peso (8).

Como conclusión, podemos afirmar que el tratamiento de la obesidad continúa siendo un difícil desafío terapéutico, y que para esto contribuye en gran parte nuestro desconocimiento de los mecanismos fisiopatológicos básicos de esta enfermedad.

El ayuno y los ayunos modificados no serán, probablemente, la respuesta terapéutica definitiva

para la obesidad, por cuanto envuelven riesgos y complicaciones eventualmente graves.

Queremos resaltar que la respuesta a estos problemas se originará de un estudio continuado de la fisiología y bioquímica de los tejidos envueltos en el metabolismo intermediario, y de su comportamiento en los estados de normalidad y obesidad.

Estos primeros logros en el tratamiento clínico de la obesidad, con dietas modificadas para conservar proteínas, ilustran de forma significativa como una correcta comprensión de los aspectos fisiológicos y bioquímicos, y sus mecanismos adaptativos a situaciones especiales como el caso del ayuno, pueden traer importantes avances terapéuticos a corto y mediano plazo.

RESUMEN

En la presente revisión se destaca la creciente incidencia de obesidad, principalmente en países industrializados, y los insatisfactorios resultados obtenidos en su tratamiento con las dietas tradicionales. Por esta razón fueron propuestas nuevas terapéuticas dietéticas más restrictivas, teniendo como modelo básico los fenómenos observados durante el ayuno.

Se discute los aspectos metabólicos y hormonales, y sus cambios adaptativos durante el ayuno y el ayuno modificado con ingesta de proteínas, dándose énfasis a las tres fases del ayuno: período post-absortivo, ayuno de corta duración y ayuno prolongado.

Se discute también los procesos homeostáticos que ocurren durante el ayuno de larga duración y en el ayuno modificado, con la finalidad de conservar proteínas.

Se concluye indicando que una comprensión cabal de los diferentes mecanismos fisiológicos y bioquímicos envueltos en el metabolismo y obesidad, ayudarán a resolver los problemas terapéuticos planteados en el enfrentamiento de la mencionada enfermedad.

ABSTRACT

In this revision the growing prevalence of obesity, especially in rich countries, is emphasized. Traditional diets often fail in the management of the problem.

Because of this failure, in the last few years several research groups have proposed new models of diets, which are more restrictive than the usual balanced diets, and that are based upon prolonged fasting.

In the text the metabolic and hormonal aspects

of fasting and the protein sparing modified fast (PSMF) are discussed. Special consideration is given to the three phases of fasting: the post-absorptive state, short term fasting and prolonged fasting.

The adaptive mechanisms that spare body protein during fasting and the PSMF are also discussed.

It is concluded that a better comprehension of the underlying physiological and biochemical aspects of intermediary metabolism is essential for handling correctly the problem involves in obesity treatment.

TABLA I

Glicemia, ácidos grasos libres (AGL) y glucógeno hepático en ratones alimentados, en ayuno de 24 horas y portadores de diabetes aloxánica.

	GLICEMIA (mg/100ml)	A. G. L. (u mol/100ml)	GLUCOGENO HEPATICO (g/100g)
ALIMENTADOS	103 ± 4.5 (4)	0.52 ± 0.05 (4)	5.3 ± 0.4 (3)
AYUNO DE 24 H.	65 ± 8 (4)	1.28 ± 0.125 (4)	0.214 ± 0.13 (4)
DIABETICOS	551 ± 28 (4)	1.03 ± 0.12 (4)	1.0 ± 0.2 (4)

— Resultados preliminares obtenidos en el Laboratorio de Metabolismo (Departamento de Bioquímica y Fisiología) de la Facultad de Medicina de Ribeirao Preto, expresados como media ± error estándar.

— () = n.º de animales.

BIBLIOGRAFIA

1. ALLEYNE, G.A.O. and ROOBOL, A.: *Renal metabolic process and acid-base changes*. *MED. CLINIC. N. Amer.*, 59 (3): 781-795, 1975.
2. APFELBAUM, M.: *The effects of very restrictive protein diets*. *CLIN. ENDOCRINOL. METAB., (2)*: 417-428, 1976.
3. ARTEGA, H.P.; SANTOS, J.E. and OLIVEIRA, J.E.D.: *Obesity among school children of different socioeconomic levels in a developing country*. *INT. J. OBESITY*, in press.
4. AXELROD, L.; SLOWAN, S.D.; JONES, P.L. and MARTIN, J.B.: *Persistence of ketosis despite suppression of lipolysis by 16, 16 Dimethylprostaglandin E2 in experimental diabetic keto acidosis in rats*. *DIABETES*, 28 (10): 905-913, 1979.
5. BIERMAN, E.L.: "Obesity". In: Beeson, P.B.; McDermott, W. and Wyngaarden, J.B. (eds.). *Cecil-Textbook of Medicine, 15a ed.*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1979, cap. 474, pp. 1692-1699.
6. BISTRAIN, B.R.; BLACKBURN, G.L.; FLATT, J.P.; SIZER, J.; SCRIMSHAW, N.S. and SHERMAN, M.: *Nitrogen metabolism and insulin requirements in obese diabetic adults on a protein-sparing modified fast*. *DIABETES*, 25 (6): 494-504, 1976.
7. BISTRAIN, B.R.; BLACKBURN, G.L. and STANBURY, J.B.: *Metabolic aspects of a protein-sparing modified fast in the dietary management of Prader-Willy obesity*. *N. ENGL. J. MED.*, 296 (14): 774-779, 1977.
8. BISTRAIN, B.R.: *Clinical use of a protein-sparing modified fast*. *J.A.M.A.*, 240 (21): 2299-2302, 1978.
9. BISTRAIN, B.R.: *Recent developments in the treatment of obesity, with particular reference to semistarvation ketogenic regimens*. *DIABETES CARE*, 1 (6): 379-384, 1978.
10. BISTRAIN, B.R.: *Low calorie protein versus mixed diet*. *N. ENGL. J. MED.*, 303 (3): 157-158, 1980.
11. BONDY, P.K.: *Metabolic obesity?* *N. ENGL. J. MED.*, 303 (18): 1057-1058, 1980.
12. BUCHANAN, K.D.: "Glucagon". In: Bajaj, J. (ed.). *Insulin and metabolism*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1977, cap. 12, pp. 233-271.
13. CAHILL, G.F.: *Starvation in man*. *N. ENGL. J. MED.*, 282 (12): 668-675, 1970.
14. CAHILL, G.F. and AOICI, T.T.: *Renal gluconeogenesis and amino acid metabolism in man*. *MED. CLIN. N. AMER.*, 59 (3): 751-761, 1975.
15. CAHILL, G.F.: *Starvation in man*. *CLIN. ENDOCRINOL. METAB.*, 5 (2): 397-415, 1976.
16. COIMBA, C.C.; GROSS, J.L. and MIGLIORINI, R.H.: *Intraventricular 2-deoxyglucose, glucose, insulin, and free fatty acid mobilization*. *AM. J. PHYSIOL.*, 236 (4): 371-332, 1979.
17. De HAVEN, J.; SHERWIN, R.; HENDLER, R. and FELIG, P.: *Nitrogen and sodium balance and autonomic nervous-system activity in obese subjects treated with a low-calorie protein or mixed diet*. *N. ENGL. J. MED.*, 302 (9): 477-482, 1980.
18. DRENICK, E.J., GURUNANJAPPA, S.B.; SELTZER, F. and JOHNSON, D. G.: *Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men*. *J.A.M.A.*, 243 (5): 443-445, 1980.
19. EXTON, J.H.: *Gluconeogenesis*. *METABOLISM*, F. and JOHNSON, D. G.: *Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men*. *J.A.M.A.*, 243 (5): 433-445, 1980.
20. EXTON, J.H.: *Hormonal control of gluconeogenesis*. *Midwest Conference of Endocrinology and Metabolism, 12th*, University of Mis-

- souri-Hormones and Energy Metabolism. *ADV. EXP. MED. Bio.*, 111: 125-167, 1979.
21. FAIN, J.N. and SHEPERD, R.E.: Hormonal regulation of lipolysis: role of cyclic nucleotides, adenosine and free fatty acids. *Midwest Conference of Endocrinology and Metabolism, 12th, University of Missouri-Hormones and Energy Metabolism. AVD. EXP. MED. BIO.*, 111: 43-77, 1979.
 22. FELIG, P.; OWEN, O.E.; WAHREN, J. and CAHILL, G.F.: Amino acid metabolism during prolonged starvation. *J. CLIN. INVEST.*, 48 (3): 584-594, 1969.
 23. FELIG, P.; POZEFSKY, T.; MARLISS, E. and CAHILL, G.F.: Alanine: key role in gluconeogenesis. *SCIENCE*, 167 (3920): 1003-1004, 1970.
 24. FELIG, P.: Four questions about protein diets. *N. ENGL. J. MED.*, 298 (18): 1025-1026, 1978.
 25. FELIG, P.: "Starvation". In: De Groot, L.J. (ed.), *ENDOCRINOLOGY*, New York, Grune and Stratton, 1979, cap. 147, pp. 1927-1940.
 26. FOSS, M.C.: *Metabolismo de carbohidratos e lipídios e dieta hiperprotéica (Livro de carbohidratos)*. TESE DE DOUTORAMENTO, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, 1978.
 27. FRIEDMAN, N.; EXTON, J.H. and PARK, R.: Interaction of adrenal steroids and glucagon on gluconeogenesis in perfused rat liver. *BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMMUN.*, 29: 113-120, 1967.
 28. GARDNER, D.F.; KAPLAN, M.K.; STANLEY, C.A. and UTIGER, R.D.: Effect of Tri-iodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N. ENGL. J. MED.*, 300 (11): 579-584, 1979.
 29. GARDNER, D.F.; KAPLAN, M.K.; STANLEY, C.A. and UTIGER, R.D.: T₃ metabolism in starvation. *N. ENGL. J. MED.*, 302 (3): 163-164, 1979.
 30. GARRISON, J.C. and BORLAND, M.K.: Regulation of mitochondrial pyruvate-carboxylation and gluconeogenesis in rat hepatocytes via an α -adrenergic, AMPc independent mechanism. *J. BIOL. CHEM.*, 254 (4): 1129-1133, 1979.
 31. GOODNER, C.J.; KOERKER, D.J.; WERBACH, J.H.; TOIVOLA, P. and GALE, C.C.: Adrenergic regulation of lipolysis and insulin secretion in the fasted baboon. *AM. J. PHYSIOL.*, 224 (3): 534-539, 1973.
 32. GOORNO, W.E.; RECTOR, F.C. and SELDIN, D.W.: Relation of renal gluconeogenesis to ammonia production in the dog and rat. *AMER. J. PHYSIOL.*, 213 (4): 969-974, 1967.
 33. GREENBERG, G.R.; MARLISS, E.B.; ANDERSON, G.H.; LANGER, B.; SPENCE, W.; TOVEE, B.E. and JEEJEBITOY, K.N.: Protein-sparing therapy in post-operative patients. *N. ENGL. J. MED.*, 294 (26): 1411-1416, 1976.
 34. GROSS, J.L. and MIGLIORINI, R.H.: Further evidence for a central regulation of free fatty acid mobilization in the rat. *AM. J. PHYSIOL.*, 232 (2): E-165-171, 1977.
 35. HALES, C.N.; LUZIO, J.P. and SIDDLER, K.: Hormonal control of adipose-tissue lipolysis. *BIOCHEM. SOC. SYMP.*, 43: 97-135, 1978.
 36. HAVEL, R.J.: Caloric homeostasis and disorders of fuel transport. *N. ENGL. J. MED.*, 287 (23): 1186-1192, 1972.
 37. ITALLIE, T.B.V.: Obesity: adverse effects on health and longevity. *AM. J. CLIN. NUTR.*, 32 (12): 2223-2733 (suppl), 1979.
 38. ISNER, J.M.; SOURS, H.E.; PARIS, A.L.; FERRANS, V.I. and ROBERTS, W.C.: Su-

- dden, unexpected death in avid dieters using the liquid-protein-modified-fast diet: observations in 17 patients and the role of the prolonged QT interval. *CIRCULATION*, 60 (6): 1401-1412, 1979.
39. JEFFERSON, L.S.; LI, J.B. and RANNELS, S.R.: Regulation by insulin of amino acid release and protein turnover in the perfused rat hemicorpus. *J. BIOL. CHEM.*, 252 (4): 1476-1483, 1977.
40. JEFFERSON, L.S.: Role of Insulin In the regulation of protein synthesis. *DIABETES*, 29: 487-496, 1980.
41. JUNG, R.T.; SHETTY, P.S.; JAMES, W. P. T.; BARRAND, M.A. and CALLINGHAM, B.A.: Reduced thermogenesis in obesity. *NATURE*, 279 (5711): 322-333, 1979.
42. KANNEL, W.B. and GORDON, T.: Obesity and cardiovascular disease: The Framingham study. *CLIN. ENDOCRINOL. METAB.*, 5 (2): 367-375, 1976.
43. KETTELHUT, I.C.; FOSS, M.C. and MIGLIORINI, R.H.: Glucose homeostasis in a carnivorous animal (cat) and in rats fed a high-protein diet. *AM. J. PHYSIOL.*, 239 (8): R-437-444, 1980.
44. KOHARS, M.B.; LEE WANG, L.; EKLUND, D.; PAULSEN, B. and O' NEAL, R.: The association of obesity with socioeconomic factors in Missouri. *AM. J. CLIN. NUTR.*, 32 (10): 2120-2128, 1979.
45. LANTIGUA, R.A.; AMARTRUDA, J.M.; BIDDLE, T.L.; FORBES, G.B. and TOCWOOD, D.H.: Cardiac arrhythmias associated with a liquid protein diet for the treatment of obesity. *N. ENGL. J. MED.*, 303 (13): 735-738, 1980.
46. LILJENQUIST, J.E.; KELLER, U.; CHIAS-SON, J.L. and CHERRIGTON, A.D.: "Insulin and Glucagon Actions and Consequences of Derangement in Secretion". In: De Groot, L.J. (ed.). *ENDOCRINOLOGY*, New York, Grune e Stratton, 1979, cap. 79, pp. 981-996.
47. LINN, R. and STUART, S.L.: *The last chance diet book*. Secaucus, New Jersey, Lyle Stuart, 1976.
48. LUISE, M.D.; BLACKBURN, G.L. and FLIER, J.S.: Reduced activity of the red-cell sodium-potassium pump in human obesity. *N. ENGL. J. MED.*, 303 (18): 1017-1022, 1980.
49. MARKS, H.N.: Body weight: facts from life insurance records. *HUMAN BIOLOGY*, 28 (2): 217-231, 1956.
50. MASORO, E.J.: "Factors Influencing Intermediary Metabolism". In: Ruch, T.C. & Patton, H.D. (eds.). *Physiology and Biophysics Digestion, Metabolism, Endocrine Function and Reproduction*, 12^a ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1973, cap. 6, pp. 136-162.
51. McGARRY, J.D. and FOSTER, D.W.: Hormonal control of ketogenesis. *Midwest Conference of Endocrinology and Metabolism*, 12th, University of Missouri-Hormones and Energy Metabolism. *ADV. EXP. MED. BIOL.*, 111: 79-96, 1979.
52. MICHIEL, R.R.; SNEIDER, J.S.; DIZKS-TEIN, R.A.; HAYMAN, H. and EICH, R.H.: Sudden death in a patient on a liquid protein diet. *N. ENGL. J. MED.*, 298 (18): 1005-1007, 1978.
53. NEWSHOLME, E.A. and START, C.: *Regulation in Metabolism*, London, Wiley-Interscience Publications, 1973, cap. 5, pp. 195-246.
54. NEWSHOLME, E.A. and START, C.: *Regulation in Metabolism*, London, Wiley-Interscience Publications, 1973, cap. 6, pp. 247-291.
55. NEWSHOLME, E.A. and START, C.: *Regulation in Metabolism*, London, Wiley-Inters-

- science Publications, 1973, cap. 7, pp. 239-315.
56. NEWSHOLME, E.A.: possible metabolic basis for the control of body weight. *N. ENGL. J. MED.*, 302 (7): 400-405, 1980.
 57. NOALL, M.W.; RIGSS, T.R.; WALKER, L. M. and CHRISTENSEN, H.N.: Endocrine control of amino acid transfer. *SCIENCE*, 126 (3281): 1002-1005, 1957.
 58. O'BRIAN, J.T.; BYBEE, D.E.; BURMAN, K.D.; OSBURNE, R.C.; KSIAZEK, M.R.; WARTOFSKY, L. and GEORGES, L.P.: Thyroid hormone homeostasis in states or relative caloric deprivation. *METABOLISM*, 29 (8): 721-727, 1980.
 59. OWEN, O.E.; MORGAN, A.P.; KEMP, H.G.; SULLIVAN, J.M.; HERRERA, M. G. and CAHILL, G.F.: Brain metabolism during fasting. *J. CLIN. INVEST.*, 46 (10): 1589-1595, 1967.
 60. OWEN, O.E.; FELIG, O.; MORGAN, A.P.; WAHREN, J. and CAHILL, G.F.: Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J. CLIN. INVEST.*, 48 (3): 574-583, 1969.
 61. OWEN, O.E. and REICHARD, G.: Human forearm metabolism during progressive starvation. *J. CLIN. INVEST.*, 50 (7): 1536-1545, 1971.
 62. OWEN, O.E.; REICHARD, G.A.; PATEL, M.S. and BODEN, G.: Energy metabolism in deasting and fasting. *Midwest Conference of Endocrinology and Metabolism, 12th, University of Missouri-Hormones and Energy Metabolism. ADV. EXP. MED. BIOL.*, 111: 169-188, 1979.
 63. PHINNEY, S.D.: Low-calorie versus mixed diet. *N. ENGL. J. MED.*, 303 (3): 158-159, 1980.
 64. PHINNEY, S.D.; HORTON, E.S.; SIMS, E.A. H.; HANSON, J.S.; DANFORTH, E., Jr and LA GRANGE, B.M.: Capacity for moderate exercise in obese subjects after adaptation to a hypocaloric, ketogenic diet. *J. CLIN. INVEST.*, 66 (5): 1152-1161, 1980.
 65. RASKIN, P. and UNGER, R.N.: Glucagon and diabetes. *MED. CLIN. N. AMER.*, 62 (4): 713-722, 1978.
 66. SALANS, L.B.: "Obesity and the Adipose Cell". In: Boundy, P.K. 7 Rosenberg, L.E. (eds.). *Metabolic control and disease, 8a ed.*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1980, cap. 8, pp. 495-521.
 67. SCRIBA, G.C.; HORN, K. and PICKARDT, R.C.: Effects of obesity total fasting and reallimentation on L-Trioxine (T₄), 3, 5, 3-L-Triiodothyronine (T₃), 3, 3', 5'-L-Triiodothyronine (t₃), 3, 3', 5', -L-Triiodothyronine (RT₃), Thyroxine binding globulin (TBG), cortisol, Thyrotrophin, cortisol binding globulin, transferrin, -haptoglobien and complement C3 in serum. *ACTA ENDOCR.*, 91 (4): 629-643, 1979.
 68. SHERWIN, R.S.; HENDLER, R.G. and FELIG, P.: Effect of ketone infusions on amino acid and nitrogen metabolism in man. *J. CLIN. INVEST.*, 55 (6): 1382-1390, 1975.
 69. SHERWIN, R.S.; HENDLER, R.G.; DE HAVEN, J. and FELING, P.: Lowcalorie protein versus mixed diets. *N. ENGL. J. MED.*, 303 (3): 159, 1980.
 70. SIGLER, M.H.: The mechanism of the natriuresis of fasting. *J. CLIN. INVEST.*, 55 (2): 377-387, 1975.
 71. SIMS, E.A.H.: "Syndromes of Obesity". In: De Groot, L.J. (ed.). *ENDOCRINOLOGY*. New York, Grune e Stratton, 1979, cap. 148, pp. 1941-1962.
 72. STUNKARD, A.J. and HUME, M.M.: The results of treatment for obesity. A review of li-

- temperature and report of a series. *ARCH. INT. MED.*, 103 (1): 79-85, 1959.
73. STUNKARD, A.J.; CRAIGHEAD, L.W. and O'BRIAN, R.: Controlled trial of behaviour therapy, pharmacotherapy, and their combination in the treatment of obesity. *LANCET*, 8203 (2): 1045-1047, 1980.
74. UNGER, R.H.: Glucagon and the insulin: glucagon ratio in diabetes and other catabolic illness. *DIABETES*, 20 (12): 834-838, 1971.
75. UNGER, R. H. and ORCI, L.: Insulin, glucagon and somatostatin secretion in the regulation of metabolism. *ANN. REV. PHYSIOL.*, 40: 307-343, 1978.
76. VISSER, T. J.: Serum thyroid hormone concentration during prolonged reduction of dietary intake. *METABOLISM*, 27 (4): 405-411, 1978.
77. WEIR, G.C.; KNOWLTON, S.D.; ATKINS, R.F.; McKENNAN, K.X. and MARTIN, D.B.: Glucagon secretion from the perfused pancreas of streptozotocin-treated rats. *DIABETES*, 25 (4): 275-282, 1976.
78. WEISSEL, M.; STUMMVOLL, H.K. and KOLBE, H.: T_3 metabolism in starvation. *N. ENGL. J. MED.*, 301 (3): 163, 1979.
79. WINHURST, J.M. and MANCHESTER, K.L.: A comparison of the effects of diabetes induced with either Alloxan or Streptozotocin and of starvation on the activities in rat liver of the key enzymes of gluconeogenesis. *BIOCHEM. J.*, 120: 95-103, 1970.
80. WINTERER, J.; BISTRAN, B.R.; BILMAZES, C.; BLACKBURN, G.L. and YOUNG, U.R.: Whole body protein turnover, studied with ^{15}N -glycine, and muscle protein breakdown in mildly obese subjects during a protein-sparing diet and a brief total fast. *METABOLISM*, 29 (6): 575-581, 1980.
81. WOODSIPE, W.F.: Influence of Insulin and glucagon on ketogenesis by isolated rat hepatocytes. *Midwest Conference of Endocrinology and Metabolism, 12th, University of Missouri-Hormones and Energy Metabolism. ADV. EXP. MED. BIOL.*, 111: 97-102, 1979.
82. YEPEZ, R.F.: *Metabolismos. Cap. 5. Metabolismo de los Carbohidratos*, pp. 108-111. Quito, 1980.
-
- * Especialista en Endocrinología por la Asociación Médica Brasileira. Post-Graduando en Clínica Médica (Laboratorio de Metabolismo). Facultad de Medicina de Ribeirao Preto, USP. Brasil.
- ** Profesor de la Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Central del Ecuador. Post-Graduando en Farmacología (Laboratorio de Química de Proteínas. Facultad de Medicina de Ribeirao Preto, USP. Brasil.