

Metabolismo en el ayuno

R. ALBERO, A. SANZ Y J. PLAYÁN

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

El ayuno es la situación metabólica existente por la mañana después de una noche sin comer. Ante la falta de ingreso de nutrientes, el organismo pone en marcha unos mecanismos conducentes a la producción de sustratos energéticos que aseguren el metabolismo cerebral y otros órganos vitales, y disminuye simultáneamente el consumo periférico, con el objetivo teleológico de la supervivencia. Si el ayuno se prolonga en el tiempo, los procesos metabólicos van cambiando en sus características cualitativas y cuantitativas, de manera que se modifican los productos energéticos consumidos (glucosa, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos), disminuye globalmente su oxidación y tras la depleción inicial de glucógeno hepático y muscular y el catabolismo proteínico, la fuente principal de glucosa es el hígado mediante la gluconeogénesis. Los sustratos provienen inicialmente del catabolismo proteínico y la lipólisis, pero más adelante la destrucción proteínica se ralentiza, maximizándose la lipólisis. En los últimos años se han producido avances en el conocimiento de los mecanismos implicados. Así, se conoce mejor el umbral de glucemia necesario para comenzar la cascada de eventos. Pero, sobre todo, el descubrimiento de la leptina, la implicación del neuropéptido Y, los amplios y diversos cambios hormonales, así como sus repercusiones sobre variados aspectos del metabolismo, están ayudando a comprender los mecanismos íntimos del ayuno.

Palabras clave: Glucosa. Ácidos grasos libres. Cuerpos cetónicos. Insulina. Leptina. Neuropéptido Y. Sistema nervioso simpático. Glucogenólisis. Gluconeogénesis. Proteólisis. Lipólisis.

FASTING METABOLISM

Fasting is the metabolic state that occurs in the morning after a night without food intake. Due to the lack of nutrients, the body activates mechanisms to produce energy substrates that ensure metabolism of the brain and other vital organs. At the same time, with the teleological aim of survival, peripheral consumption is reduced. When fasting is prolonged, the metabolic process changes qualitatively and quantitatively: the energy products consumed are modified (glucose, non-esterified fatty acids, ketone bodies), their oxidation is globally diminished and, after the initial depletion of hepatic and muscular glycogen and protein catabolism, plasma glucose is maintained by gluconeogenesis, a process that depends mainly on the catabolism of muscle and adipose tissue. Subsequently, muscle catabolism slows down, maximizing lipolysis. Recently, our knowledge of the mechanisms involved in fasting, such as the glycemic threshold required to begin the metabolic cascade, has increased. However, in particular, new fields of knowledge that are leading to greater insight into the intrinsic mechanisms of fasting are the discovery of leptin, the involvement of neuropeptide Y, the wide and varied hormonal changes that occur and their effects on several aspects of metabolism.

Key words: Glucose. Non-esterified fatty acids. Ketone bodies. Insulin. Leptin. Neuropeptide Y. Sympathetic nervous system. Glycogenolysis. Gluconeogenesis. Proteolysis. Lipolysis.

INTRODUCCIÓN

El Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia Española define el ayuno como “abstinencia de toda comida y bebida desde las doce de la noche antecedente”. Desde un punto de vista fisiopatológico, se considera como la fase postabsortiva, que se define, por convención, como la situación metabólica existente por la mañana después de una noche sin comer¹.

El ayuno no es ajeno, en absoluto, a la condición humana. Así, durante la mayor parte de su existencia sobre la Tierra, la humanidad ha tenido que afrontar muchas situaciones de hambruna y de ayuno absoluto por carencia de alimentos. Por ello, se cree que en la evolución de la especie han sobrevivido los que han sido capaces de almacenar reservas suficientes de grasa, situación condicionada por el “gen ahorrador”, y que, en la época actual, los descendientes de esos supervivientes son los que

Correspondencia: Dr. R. Albero.
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet.
 P.º Isabel La Católica, 1-3. 50009 Zaragoza. España.

Manuscrito recibido el 2-12-2003; aceptado para su publicación el 26-1-2004.

padecen obesidad, ante la amplia disponibilidad de alimentos². Además de este ayuno, forzado por la imposibilidad material de comer, por guerras, catástrofes, naufragios, etc., el ayuno tiene también otras connotaciones. Se ha practicado por motivos religiosos o de purificación y facilitación de estados elevados de conciencia, por lo que las religiones más extendidas, como el cristianismo, el judaísmo y el islamismo, promueven en mayor o menor medida el ayuno en determinadas épocas de sus respectivos calendarios litúrgicos. Asimismo, grandes personajes de la historia, como Jesús, Buda y Mahoma, así como políticos con gran influencia religiosa, como Gandhi, han ayunado durante períodos de hasta 40 días. En nuestra sociedad también se practica el ayuno voluntario por motivos políticos o laborales, en forma de huelgas de hambre. Por último, existe el ayuno terapéutico, empleado bajo supervisión médica en la obesidad mórbida.

Las primeras experiencias controladas de restricción calórica son ya antiguas. En 1915, Benedict³ estudió el caso de un individuo que ayunó 31 días. En Minneapolis⁴, en 1950, se estudió el efecto de dietas hipocalóricas durante 168 días. También hay publicaciones de estudios de ayuno durante pocos días⁵⁻⁷ y de ayunos prolongados⁸⁻¹¹. Asimismo, hay algunos datos en la bibliografía de la evolución del ayuno en huelguistas^{8,11-13}. Adicionalmente, se dispone de experimentación animal, que aporta datos fundamentales en el conocimiento fisiopatológico del ayuno¹⁴⁻¹⁷. Del análisis de estas variedades, se extrae que hay diferentes tipos de ayuno. Por una parte, en cuanto a su modalidad y, por otra, en cuanto a su duración. Cuando el ayuno es con restricción total, no solamente de calorías, sino también de agua (accidentes, naufragios, etc.), la muerte se produce en pocos días, con deshidratación e insuficiencia renal, situación que no se va a considerar en este artículo. Cuando no se restringe el agua (normalmente en huelgas de hambre) o se toma con electrolitos y vitaminas (ayuno terapéutico), la supervivencia se alarga enormemente y ese modelo es el que servirá de referencia. Respecto a su duración, se pueden distinguir las alteraciones metabólicas de los primeros 2 o 3 días, las que ocurren hasta las 2 semanas, aproximadamente, y el ayuno prolongado, a partir de ese momento.

Conocer los cambios metabólicos que se producen en esta situación ayuda a comprender mejor la fisiopatología del hambre y de la saciedad, el metabolismo hidrocarbonado, proteínico y lipídico, así como aspectos muy interesantes de la fisiología hormonal. Pero debe quedar claro que esta situación no es equiparable a la de las anomalías metabólicas que se producen en la anorexia nerviosa y en la desnutrición secundaria a infecciones, tumores o situaciones de estrés, enfermedades inflamatorias o intestinales, entre otras, ya que en estos procesos hay otros muchos mediadores distintos de los del ayuno.

FISIOPATOLOGÍA

Ausencia de ayuno

Normalmente, en ausencia de ayuno, la ingesta de nutrientes se produce de manera intermitente. El organismo dispone de mecanismos fisiológicos que intentan amortiguar las variaciones en las concentraciones plasmáticas de glucosa; así, en el estado absorbivo (posprandial) evita concentraciones elevadas, y en el postabsorbivo (de 4 a 6 h después de la ingestión de una comida), concentraciones bajas. Después de la ingesta y de los fenómenos de la digestión, fluyen al torrente circulatorio elementos como glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres, entre otros. Ante esta llegada masiva de nutrientes y, en particular, de glucosa, el organismo incrementa la síntesis y secreción de insulina para evitar excursiones hiperglucémicas excesivas, de manera que se favorece un adecuado aporte energético al organismo con la metabolización periférica de glucosa, se inhiben la glucogenólisis y la gluconeogénesis, el exceso de glucosa se almacena en forma de glucógeno en el hígado y se favorece, además, el anabolismo lipídico y proteínico.

Ayuno

Una vez que cesa el flujo de nutrientes desde el intestino, unas 4 h después de haber comido, comienza el estado postabsorbivo, equiparable al ayuno, que se define como la situación metabólica que se produce por la mañana tras permanecer sin comer durante 10 a 14 h por la noche¹. Puesto que no hay nuevos ingresos de energía desde el exterior y el consumo de glucosa prosigue, si el organismo no pusiera en marcha mecanismos contrarios a los descritos anteriormente, que conducen al aporte endógeno de glucosa por diversos procesos metabólicos, se produciría un descenso patológico de sus concentraciones sanguíneas.

Desde un punto de vista teleológico, los cambios metabólicos que se van produciendo persiguen, fundamentalmente, la supervivencia, para lo que es básico asegurar el aporte suficiente de energía a los órganos vitales, preferentemente el cerebro y, a su vez, moderar la pérdida demasiado rápida de las estructuras corporales que sirven como fuente de los productos energéticos. Por ello, los procesos metabólicos que se van sucediendo no son estáticos, sino que van variando en dependencia de la duración del ayuno, con adaptaciones permanentes para la mejor conservación del organismo y, por ende, de la vida. Para conseguirlo se disminuye el consumo de glucosa en el músculo, el tejido adiposo y el hígado, y se ponen en marcha mecanismos de producción de glucosa y posteriormente de otros nutrientes, como ácidos grasos libres (AGL) y cuerpos cetónicos, con variaciones evidentes en el catabolismo de los sustratos empleados en su síntesis o liberación, así como en la cuantía y los tipos de nutrientes consumidos en los diversos tejidos.

TABLA 1. Metabolismo en el ayuno

Señales bioquímicas y hormonales
Disminución de la glucemia
Disminución de la insulinemia
Aumento de las hormonas contrarreguladoras
Disminución de la leptinemia
Aumento de las concentraciones de neuropéptido Y
Elevación del cortisol plasmático
Disminución de la hormona liberadora del ACTH (CRH)
Disminución de la actividad del sistema nervioso simpático
Alteraciones hormonales
Procesos metabólicos
Glucogenólisis
Proteólisis
Lipólisis
Gluconeogénesis
Cetogénesis
Consumo energético reducido
Productos energéticos
Glucosa
Ácidos grasos libres
Cuerpos cetónicos

Los cambios que se producen en el ayuno se pueden esquematizar de la siguiente manera (tabla 1): *a*) señales bioquímicas y hormonales, como disminución de la glucemia, disminución de la insulinemia, aumento de las hormonas contrarreguladoras, disminución de la leptina, aumento del neuropéptido Y, aumento de los glucocorticoides, disminución de la hormona liberadora del ACTH (CRH), disminución de la actividad del sistema nervioso simpático y modificación de las concentraciones de diversas hormonas. Todas estas señales ponen en marcha: *b*) procesos metabólicos, como glucogenólisis, proteólisis, lipólisis, gluconeogénesis, cetogénesis y consumo energético reducido; *c*) producción de productos energéticos, como glucosa, AGL y cuerpos cetónicos, entre otros, y *d*) cambios en la composición corporal, como en las reservas de glucógeno, el tejido adiposo, los músculos, el agua y los electrolitos, el peso corporal, las vitaminas y el intestino, entre otros.

Señales

1. *Disminución de la glucemia.* Al comienzo de la fase postabsortiva se produce un leve descenso de la glucemia, objetivable ya en las primeras 24 h¹⁸. Se estima que es suficiente una disminución pequeña, ya que a partir de 75 mg/dl¹⁹ se pone en marcha una compleja reacción del organismo que intenta asegurar el metabolismo del cerebro y de otros órganos vitales. Las diversas señales y procesos metabólicos desencadenados evitan una disminución excesiva y demasiado rápida de la glucemia, pero se produce un declinar lento, de manera que, tras 48 a 78 h de ayuno, la glucemia se estabiliza alrededor de 45 a 60 mg/dl²⁰.

2. *Disminución de la insulinemia.* Tras el discreto descenso de la glucemia (inferior a 75 mg/dl) se produce disminución de la insulinemia²¹, de manera que se ralentiza el consumo de glucosa en el músculo, en el tejido adiposo y en el hígado, fenómeno observable ya el primer día de ayuno²². Sin embargo, el aporte al

cerebro y a los hematíes está asegurado, puesto que el transporte de glucosa a estos tejidos es independiente de la insulina, ya que penetra por medio de los transportadores no insulino-dependientes GLUT-1 (cerebro y hematíes) y GLUT-3 (cerebro)^{1,23}, por lo que la disminución de la insulinemia no afecta en absoluto al metabolismo cerebral.

3. *Aumento de las hormonas contrarreguladoras.* Pero no sólo ocurre ese descenso de la insulinemia como mecanismo adaptativo. Ya desde los primeros experimentos se sabe que, además de la inhibición de la insulina, tras una pequeña disminución adicional de la glucemia, al alcanzar una concentración de 67 mg/dl²⁴⁻²⁷ se produce un incremento de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, noradrenalina y cortisol) que contribuye a reducir el consumo de glucosa y a estimular la lipólisis, la gluconeogénesis y la cetogénesis^{6,21,28}. Asimismo, se objetiva una supresión del sistema nervioso simpático y de la función reproductora, mientras que, por otra parte, se estimula el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y se producen cambios en el comportamiento alimentario²⁹. Todos estos fenómenos no tenían una clara explicación fisiopatológica hasta el último decenio, con el mejor conocimiento de la regulación de la adiposidad corporal.

4. *Disminución de la leptinemia.* La señal responsable de estos cambios es la variación del valor del factor circulante anorexígeno, descrito por Coleman³⁰, descubierto en 1994 y denominado leptina³¹, una hormona polipeptídica, anorexígena, que regula la grasa corporal³² y cuya concentración en el hombre guarda una estrecha correlación con el grado de adiposidad³³. La dieta hipocalórica induce disminución de las concentraciones de leptina en proporción directa a la pérdida de tejido adiposo³⁴, pero durante el ayuno, la disminución de sus concentraciones es mucho mayor que la esperada por la simple pérdida de grasa, por lo que se cree que la disminución de la energía disponible en las células adiposas reduce la cantidad de leptina segregada por unidad de masa grasa³⁵. La disminución combinada de insulinemia y leptinemia³⁶ ejerce una señal sobre el hipotálamo, con una serie de efectos neuroendocrinos, en el comportamiento y sobre el sistema nervioso autónomo²⁹.

5. *Aumento de los valores del neuropéptido Y.* Fisiológicamente, la insulina y la leptina atraviesan la barrera hematoencefálica por mecanismos análogos^{37,38} y actúan en receptores hipotalámicos^{39,40}. En ratas, la administración directa de ambas hormonas en el sistema nervioso central produce una disminución de la ingesta alimentaria y una pérdida de peso^{32,39-41}. También inhibe la producción, en el núcleo arcuato, del neuropéptido Y, un potente estimulador de la ingesta alimentaria^{42,43}, inhibidor de los estímulos simpáticos⁴⁴ que favorece la síntesis y la acumulación de grasa por estimulación de la actividad lipoproteinlipasa⁴⁵. Cuando hay hipoinsulinemia e hipoleptinemia, como en el ayuno, se produce un aumento de las concentraciones de neuropéptido Y. En estudios en animales, cuando

existe un exceso de neuropéptido Y, se producen unas alteraciones neuroendocrinas características que consisten en hiperfagia, hipogonadismo hipotalámico, disminución de la actividad del sistema nervioso simpático^{15,16} y aumento de glucocorticoides. A su vez, los glucocorticoides aumentan la expresión del neuropéptido Y^{46,47}.

En el ayuno, la disminución de la insulinemia y la leptinemia, así como la consecuente elevación del neuropéptido Y, reproduce dichas alteraciones neuroendocrinas, con hipogonadismo, aumento de los glucocorticoides y disminución de la actividad del sistema nervioso simpático, aunque, lógicamente, no se produce hiperfagia, a pesar del incremento inicial de la sensación de hambre, ya que en el ayuno obviamente no se ingieren alimentos, bien porque se carece de ellos o por decisión propia del individuo. Posteriormente, el aumento de los valores circulantes de cuerpos cetónicos produce anorexia, por lo que el hambre desaparece.

6. Elevación del cortisol plasmático. El valor elevado del neuropéptido Y en el ayuno estimula el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal^{28,48}, con mayor producción de corticotropina (ACTH) y cortisol. Esta hormona contribuye a disminuir el consumo de glucosa, por resistencia a la insulina, así como a favorecer la proteólisis y la lipólisis, fuentes de los sustratos imprescindibles para la gluconeogénesis hepática y renal.

7. Disminución de CRH. La elevación del cortisol no está mediada por el CRH que, de hecho, está inhibido^{49,50}, situación que contrasta con lo que ocurre en el estrés, en que hay aumento de la expresión del gen de CRH⁵¹. Puesto que el eje está estimulado, a pesar de que el CRH está inhibido, es evidente que los mecanismos implicados en dicha activación son otros. Por una parte, el propio aumento de neuropéptido Y estimula el eje en el hipotálamo por otra vía diferente del CRH⁵²⁻⁵⁴ y, por otra, los glucocorticoides establecen una retroactivación positiva con el neuropéptido Y, por lo que se origina una situación de estímulo automantenido. Hay, además, otros secretagogos de la ACTH, como la urocortina⁵⁵ y la arginina vasopresina⁵⁶, que pueden activar el eje cuando las reservas corporales de energía están agotadas. Puesto que el CRH normalmente reduce la ingestión alimentaria⁵⁷, estimula el sistema nervioso simpático⁵⁸, aumenta el gasto de energía⁵⁹ y produce pérdida de peso, su disminución en el ayuno produce el efecto contrario, lo que constituye un eslabón más en los mecanismos defensivos ante esta situación.

8. Disminución de la actividad del sistema nervioso simpático. Este aspecto ha planteado controversias. En los primeros estudios^{3,60}, y en otros más recientes⁵, se ha constatado disminución del metabolismo basal. En la hipoglucemia se sabe que hay un incremento en las catecolaminas⁶¹, pero en el ayuno de corta duración se han encontrado inmodificadas⁵, aumentadas^{62,63} o disminuidas⁶⁴. El incremento de neuropéptido Y disminu-

ye la actividad del sistema simpático^{15,16}, pero es posible que inicialmente esté incrementada. Así, en humanos sometidos a ayuno durante 4 días, se observa una elevación de la noradrenalina⁶ y un incremento del gasto de energía basal. También se ha descrito un aumento de la liberación de noradrenalina en el tejido adiposo en respuesta a 72 h de ayuno en sujetos sanos, sin cambios en la secreción orgánica total, lo que señala el importante papel que el sistema nervioso simpático puede tener en la lipólisis⁷. Se especula que la señal de elevación de la noradrenalina es el pequeño descenso de la glucemia que aparece el primer día de ayuno¹⁸ y que la razón del aumento del gasto energético es el incremento de la noradrenalina y la gluconeogénesis hepática, proceso que consume energía⁶⁵. Sin embargo, Zauner et al⁶ han observado que al cuarto día se produce una disminución del gasto energético, por lo que cabe la posibilidad de que en el ayuno prolongado haya disminución del gasto calórico, como se ha descrito^{3,5,60}, y sólo en las fases iniciales haya un aumento.

9. Alteraciones hormonales. En el ayuno se alteran diversos ejes endocrinológicos. Como ya se ha expuesto, la disminución de la insulina es la primera señal hormonal, acompañada por una disminución de la leptina. El consecuente incremento del neuropéptido Y produce una situación de hipogonadismo y de aumento de la función suprarrenal. El hipogonadismo parece contribuir claramente a la supervivencia en la mujer, y colabora en la disminución de la energía consumida, ya que el embarazo y la lactancia significan un gasto energético enorme, lo que puede causar un efecto devastador en una situación de emergencia como es el ayuno, en el que lo primordial es sobrevivir con el mayor ahorro posible de energía, que se reserva para las funciones vitales. El hipogonadismo masculino no parece que tenga tanta relevancia desde el punto de vista de la supervivencia, pero el descenso de la testosterona probablemente contribuya a la disminución del gasto energético muscular, al disminuir el anabolismo proteínico. El mecanismo de producción en los varones está mediado por un descenso de los valores de lutropina (LH), por disminución de la amplitud de su secreción, sin cambios en su frecuencia, mientras la folitropina (FSH) casi no se modifica^{66,67}; en cambio, en mujeres delgadas se produce disminución de la frecuencia episódica de la LH⁶⁸. El aumento del cortisol, ya citado^{28,48,52-54}, disminuye el consumo de glucosa y favorece la proteólisis y la lipólisis necesarias para la gluconeogénesis. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) y sus proteínas transportadoras disminuyen, mientras que la hormona de crecimiento (GH) está elevada^{60,69,70} por la retroactivación de la IGF-I⁷¹, aunque en nuestra experiencia no se modifica⁷². También se establece cierto grado de resistencia hepática a la acción de la GH^{73,74}. La combinación del aumento de la GH y la disminución del IGF-I contribuye a disminuir el gasto energético para crecer o realizar procesos anabolizantes y

para aumentar la lipólisis, que sirve como fuente de sustratos energéticos. Respecto a la función tiroidea, el ayuno disminuye la actividad de la 5' desiodasa tipo I, por lo que descienden las concentraciones de triyodotironina (T_3) y aumenta las de rT_3 ^{72,75,76}. Ya se ha comentado la elevación de noradrenalina en el punto anterior. El aumento de glucagón es fundamental para la glucogenólisis y para el metabolismo hepático, modulando la gluconeogénesis y la cetogénesis, además de su acción antilipogénica^{77,78}, y produce también una gran natriuresis²⁷, lo que provoca hiperaldosteronismo secundario. Todas estas alteraciones hormonales se imbrican a las demás señales y procesos metabólicos; así, producen energía y contienen el gasto energético con el propósito de asegurar la supervivencia, de manera que se evita la actividad reproductora (hipogonadismo), se disminuye el anabolismo (disminución de insulina, testosterona e IGF-I), se disminuye el gasto energético y la calorificación (disminución de insulina y T_3), se produce resistencia al consumo de glucosa (aumento de glucocorticoides y de GH) y se favorece la glucogenólisis (aumento de glucagón y disminución de la insulina), la gluconeogénesis a través del estímulo de la lipólisis y el catabolismo proteínico (aumento de glucocorticoides, GH y noradrenalina) y cetogénesis (elevación de glucocorticoides, GH, noradrenalina y glucagón, y disminución de insulina). En nuestra experiencia, no se modifican las concentraciones de prolactina⁷².

Procesos metabólicos

1. *Glucogenólisis*. La hipoinsulinemia, junto con la elevación del glucagón, pone en marcha la glucogenólisis hepática (escisión del glucógeno, que da lugar a la liberación de glucosa) mediada por la fosforilasa⁷⁸. Este mecanismo aporta inicialmente unos 110 mg/min hasta su depleción, que ocurre después de unas 12 h de ayuno¹, lo que significa el 75% de toda la glucosa producida por el hígado en esta fase inicial, ya que el 25% restante proviene de la gluconeogénesis, que coexiste en esa pequeña proporción con la glucogenólisis⁷⁹.

2. *Proteólisis*. La combinación de hipoinsulinemia y aumento de cortisol, GH y noradrenalina inhibe el anabolismo proteínico e inicia su catabolismo¹⁸, por lo que fluyen a la circulación unos 70-90 g/día de aminoácidos, fundamentalmente alanina. Pero la proporción de este aminoácido en el músculo es inferior al 8%, por lo que se sabe que la mayoría del que llega al hígado se produce por transaminación del piruvato hepático y muscular⁸⁰. La intensidad de este proceso disminuye con la prolongación del ayuno.

3. *Lipólisis*. Una vez que se agotan las reservas de glucógeno hepático, si persiste el ayuno, la hipoinsulinemia, la hiperglucagonemia, la hipoglucemia leve y la elevación de las hormonas contrainsulares ponen en marcha la lipólisis, con escisión de los triglicéridos en glicerol y AGL, que son vertidos a la sangre en gran-

des cantidades¹. En el ayuno prolongado este proceso es la fuente fundamental de material energético.

4. *Gluconeogénesis*. Una vez agotadas las reservas hepáticas de glucógeno, que se produce en unas 12 h de ayuno⁸¹, toda la glucosa aportada a la circulación proviene de la gluconeogénesis⁷⁹. Este proceso de gluconeogénesis se realiza en la fase postabsortiva casi exclusivamente en el hígado, con una escasa contribución del riñón, que se estima que es de alrededor del 5% pero, si el ayuno se prolonga, la gluconeogénesis renal aumenta considerablemente, y llega hasta el 25% a las 60 h de ayuno y al 50% en fases de ayuno prolongado^{82,83}. Sólo estos 2 órganos (el hígado y el riñón) son capaces de realizar este proceso, ya que son los únicos dotados de glucosa-6-fosfatasa, enzima imprescindible para la síntesis de glucosa. Los sustratos empleados son aminoácidos, lactato, piruvato y glicerol¹, que se originan en el músculo, el tejido adiposo y el intestino, mediados por el descenso de la insulina y elevación de cortisol, GH, glucagón y noradrenalina. Los aminoácidos provienen del catabolismo muscular y de otras fuentes. La alanina, además de en el músculo, se origina en una mayor cuantía por la transaminación que producen los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina) en el piruvato del hígado y en el proveniente del consumo del glucógeno muscular⁸⁰. Además, otra fuente es el intestino, que capta activamente la glutamina muscular y la transforma en alanina⁸⁴. La hipoinsulinemia acelera la rotura del glucagón muscular, con gran producción de lactato que, ante la inhibición del ciclo de Krebs por la beta oxidación de los AGL, es transaminado a alanina (ciclo glucosa-alanina) o liberado a la circulación, y llega al hígado, donde sirve para sintetizar glucosa (ciclo de Cori)⁸⁴. El glicerol es aportado al plasma desde las células adiposas, junto con ácidos grasos libres, por lipólisis inducida por la hipoinsulinemia e incremento de las hormonas contrainsulares. La energía necesaria para realizar la gluconeogénesis proviene de la oxidación de los AGL y la activación de la enzima clave de dicho proceso, la piruvato carboxilasa, está estimulada por el producto final de la beta oxidación de los AGL, la acetil coenzima A¹. La gluconeogénesis renal se realiza a expensas de la glutamina, que acarrea producción de amonio, necesario, a su vez, para la eliminación de cuerpos cetónicos⁸⁰.

5. *Cetogénesis*. La lipólisis puesta en marcha tras la depleción del glucógeno hepático aumenta los valores plasmáticos de glicerol y de AGL⁸⁵. El aporte elevado de estos últimos a todo el organismo incrementa su oxidación generalizada, incluyendo el músculo y el hígado. En las mitocondrias sufren una beta oxidación, con gran formación de acetil coenzima A y citrato, y se produce una inhibición del ciclo de Krebs, con la consecuente disminución del metabolismo de la glucosa. Todos estos procesos hacen que la acetil coenzima A derive hacia la formación de grandes cantidades de cuerpos cetónicos (acetacetato y betahidroxibutirato)¹.

6. *Consumo energético reducido.* Al comienzo del ayuno se preserva el metabolismo cerebral y disminuye el periférico. El descenso inicial de la glucemia, junto con la hipoinsulinemia que se produce concomitantemente, disminuye el consumo de la glucosa en el músculo, el tejido adiposo y el hígado²². La disminución de las concentraciones de insulina también contribuye al menor transporte de aminoácidos al interior de las células, lo que produce un ahorro energético al desaparecer el anabolismo proteínico, por lo que aparece la proteólisis. Al disponer de menor cantidad de glucosa proveniente de la circulación, el músculo consume inicialmente sus reservas de glucógeno, que no sirven más que para su oxidación local, sin que la glucosa pueda salir al organismo, ya que carece de la enzima glucosa-6-fosfatasa, aunque sí se vierte al torrente circulatorio lactato, que puede transformarse en glucosa o en alanina. La tasa de producción de calor disminuye en el ayuno más de lo que se podría esperar de la pérdida de peso y del tejido magro^{86,87}.

A medida que se prolonga el ayuno, se van poniendo en marcha todas las alteraciones descritas en los epígrafes de “señales bioquímicas y hormonales” y “procesos metabólicos”, que contribuyen, mancomunadamente, a disminuir el gasto calórico total y cambiar el origen energético y preservan siempre el metabolismo cerebral. Si solamente los productos del catabolismo proteínico fueran los sustratos de la gluconeogénesis, la pérdida proteínica sería demasiado rápida, con unos efectos catastróficos para la supervivencia. Para evitarlo, si el ayuno persiste en el tiempo, se producen varios mecanismos adaptativos que permiten disminuir dicho catabolismo. En primer lugar, la lipólisis se va incrementando y el glicerol liberado contribuye a la gluconeogénesis, por lo que se requieren menos aminoácidos para este proceso y la proteólisis disminuye. Además, la producción total de glucosa endógena disminuye, ya que diversos tejidos periféricos emplean otros sustratos energéticos. Así, el músculo, después de consumir su glucógeno, emplea glucosa de la circulación en cantidad reducida y, más adelante, AGL y cuerpos cetónicos, para finalmente consumir preferentemente AGL. El cerebro sigue consumiendo algo de glucosa e incrementa considerablemente el consumo de cuerpos cetónicos⁸⁸, pero no es capaz de metabolizar los AGL. De esta manera, en el ayuno prolongado el tejido adiposo pasa a ser la principal fuente de energía, lo que es beneficioso para el organismo, puesto que su disminución o pérdida no es tan grave como la proteínica, ya que su principal misión es ser reservorio energético y, además, cada gramo aporta 9 kcal, en lugar de las 4 de los hidratos de carbono y las proteínas.

Productos energéticos

1. *Glucosa.* Puesto que lo primordial es asegurar la energía necesaria para el cerebro y otros órganos

vitales, las alteraciones simultáneas del metabolismo de los 3 metabolismos principales conducen, como se acaba de exponer, al aporte adecuado de nutrientes a dichos órganos. El consumo basal de glucosa en el ayuno es de 2 mg/kg/min, de los que el cerebro consume, aproximadamente, la mitad¹⁹. Esto significa que en un varón de 70 kg se produce un consumo de glucosa de 140 mg/min, que es la cantidad que el organismo se encarga de producir al principio del ayuno. La glucogenólisis proporciona unos 110 mg/min y la gluconeogénesis 30-40 mg/min, es decir, el 75 y el 25%, respectivamente. Al agotarse el glucógeno, lo que ocurre en unas 12 h, el 100% de la glucosa hepática se produce por la gluconeogénesis, a la que se añade progresivamente la gluconeogénesis renal. La cantidad de glucosa de la gluconeogénesis que proviene de cada sustrato se estima que es 20 g desde el glicerol, 75 desde los aminoácidos y el resto desde el lactato liberado desde el músculo por la glucólisis anaerobia⁸⁰. A medida que el organismo va empleando como fuente de energía los AGL y los cuerpos cetónicos, la producción de glucosa se va reduciendo, de manera que a las 72 h disminuye aproximadamente a la mitad, es decir, a 1 mg/min⁸⁹.

2. *AGL.* La lipólisis libera a la circulación glicerol y AGL. Estos últimos alcanzan su máxima concentración a los 3 días de ayuno, se mantienen elevados durante todo el ayuno⁸⁵ y pueden seguir distintas vías metabólicas. Por una parte, sirven para producir triglicéridos en el hígado. Por otra, pueden sufrir una beta oxidación y convertirse en cuerpos cetónicos, también en el hígado. Pero, además, sirven directamente como combustible en todo el organismo⁹⁰. Ya se ha comentado que de su oxidación hepática se obtiene la energía necesaria para la gluconeogénesis, y su consumo en otros tejidos, como el músculo, disminuye el consumo de glucosa, con el consiguiente ahorro⁸¹. Sin embargo, el cerebro no los puede consumir.

3. *Cuerpos cetónicos.* La mayor producción de estos productos se alcanza a los 2 o 3 días de ayuno⁸⁵, pero su concentración en sangre no se incrementa de manera exagerada ya que, con excepción del hígado, la mayoría de los tejidos, incluido el cerebro, los consumen⁸⁸. De esta manera, el consumo alternativo tanto de AGL como de cuerpos cetónicos disminuye las necesidades del consumo de glucosa. El valor plasmático aumenta a partir del quinto día, aproximadamente, y se alcanza el máximo tras 3 semanas de ayuno. A pesar de su consumo periférico aumentado y del ahorro energético, también se produce una tasa importante de cetonuria que llega al máximo entre el quinto y séptimo días⁹¹. Para su eliminación se requiere amonio, cuya producción va ligada a la gluconeogénesis renal a través de la glutamina⁸⁰.

4. *Glicerol, aminoácidos, lactato, piruvato.* Sirven como sustrato para la formación de glucosa o cuerpos cetónicos, pero no producen energía directamente.

Cambios en la composición corporal

1. *Reservas de glucógeno.* El glucógeno hepático de un adulto de 70 kg suele ser de alrededor de 80 g⁹² y la tasa de glucogenólisis, en el ayuno, de 110 mg/min, lo que lleva a su depleción en 12 h. El glucógeno muscular está en una cantidad de 300 a 400 g⁹² y sólo se utiliza para producir energía localmente, sin que se produzca salida de la glucosa a la sangre, y se consume progresivamente. La depleción total del glucógeno muscular con el ejercicio ocurre bastante rápidamente. Así, en la maratón el vaciamiento completo se suele producir hacia el kilómetro 22 y en un partido de fútbol, hacia los 90 min⁹³. En el ayuno la depleción es más lenta y se produce en los primeros días⁹⁴.

2. *Tejido adiposo.* El tejido adiposo es la mayor reserva energética del organismo, que se estima en unas 135.000 kcal, y los cambios metabólicos descritos conducen fundamentalmente al consumo preferente de grasa. Como ya se ha comentado, a los 3 días de ayuno, la lipólisis está estimulada al máximo, con producción permanente de glicerol y AGL, lo que conduce a una pérdida constante de grasa corporal, estimada en unos 160 g el primer día, y posterior y paulatino incremento, que llega ser de unos 220 g el cuadragésimo día de ayuno. Se han observado diferencias entre obesos y delgados. Después de 60 h de ayuno, en obesos casi toda la energía proviene de la grasa, mientras que en sujetos delgados hay una importante pérdida proteínica⁹⁵. Tras 43 días de ayuno, la pérdida de grasa puede llegar a ser del 60%¹³.

3. *Músculos.* Las reservas de proteínas en un varón de 70 kg se estiman en unos 6 kg, que equivalen a unos 24 kg de músculo, fundamentalmente¹. En el ayuno, el conjunto de procesos descritos produce proteólisis, con salida a la sangre de alanina y otros aminoácidos, que sirven para la gluconeogénesis. Durante la primera semana se pierden en la orina de 10 a 14 g de nitrógeno, en forma de urea, equivalente a una pérdida de 75 g de proteínas al día, que corresponden a 300 g de músculo. La excreción va disminuyendo progresivamente, con estabilización hacia los 10 días. En fases avanzadas del ayuno, hacia las 4 semanas, la excreción de nitrógeno disminuye hasta 3-5 g al día, en forma de amonio, correspondientes a unos 25 g de proteínas, es decir, unos 100 g de músculo⁹⁶. Todo ello contribuye a una pérdida de masa muscular que cuantitativamente es menos importante que la producida por pérdida de tejido graso. Se han observado diferencias entre sujetos delgados y obesos. En estos últimos, las pérdidas de proteínas y el porcentaje de energía derivada de las proteínas son la mitad que en delgados, consumiendo preferentemente grasa^{95,97}. La pérdida del 50% de las reservas proteínicas es incompatible con la vida.

4. *Agua y electrolitos.* La mayor pérdida al comenzar el ayuno es de agua, inducida por natriuresis secundaria al incremento del glucagón²⁷. También influye en la poliuria el catabolismo del tejido magro, con libera-

ción de 3 partes de agua por una de proteínas, y la cetonuria. La excreción de los cuerpos cetónicos requiere la eliminación simultánea de amonio, fosfato y sulfato, con un máximo hacia el decimoquinto día de ayuno; cuando, posteriormente, la proteólisis es menor, disminuye la excreción de ácidos titulables, amonio, sulfato y fosfato⁹⁶. La pérdida de agua va acompañada de eliminación de electrolitos, como sodio, potasio y magnesio. Se estima que en un mes de ayuno la pérdida de agua corporal puede llegar a ser de alrededor de 11,8 l. Pero, como defensa, se establecen mecanismos de adaptación, inducidos por incremento de la actividad de la renina plasmática y de la aldosterona, lo que modera las pérdidas de Na y, en consecuencia, de agua. La excreción urinaria de Na disminuye considerablemente en 7 días, pasando de 166 ± 65 a 35 ± 8 mEq/l⁹. También hay retención de K, aunque menos completa que la del Na, ya que los primeros 10 días la potasuria es de 41 mEq/día, con pérdidas de 480 a 820 mEq durante el primer mes; asimismo, disminuye la excreción de calcio y magnesio⁹⁶.

5. *Peso corporal.* La pérdida inicial es grande, de alrededor de 2 o 3 kg/día o incluso más en algunos casos, a expensas fundamentalmente de agua, aunque también se destruye músculo y grasa⁹. A corto plazo, la pérdida en sujetos obesos tras 60 h de ayuno es menor que en sujetos delgados (el 2,4 frente al 3,9%)⁹⁵. Tras una semana, disminuye la pérdida de agua y persiste la de grasa y músculo, con disminución posterior de la pérdida de masa magra, de manera que, a partir del décimo día, en promedio, se pierden de 3 a 5 kg/semana⁹⁸. Durante un mes se pueden perder entre 8 y 20 kg. En nuestra experiencia, con un ayuno prolongado durante 4 semanas, la pérdida media de peso en 18 pacientes fue de 18,78 kg, que significaba porcentualmente el 17% del peso inicial⁹.

6. *Vitaminas.* La mayoría de las vitaminas tienen reservas orgánicas suficientes para que en ayunos de hasta un mes no haya deficiencias. Sin embargo, las reservas de tiamina (vitamina B₁) son escasas y, puesto que se consume en el metabolismo de los hidratos de carbono y participa en reacciones de descarboxilación, descarboxilación oxidativa y trancetolización, en el ciclo de las pentosas, en el paso de piruvato a ácido acético y en el ciclo de Krebs; si en la realimentación no se administra, la ingesta de hidratos de carbono puede desencadenar encefalopatía de Wernicke y psicosis de Korsakoff⁹⁹.

7. *Intestino.* El intestino, fisiológicamente, tiene un alto índice de recambio y su aporte nutricional es doble. Por una parte (45%) capta nutrientes desde su luz y, por otra, desde la vía circulatoria, con gran afinidad por glutamina, aspartato y cuerpos cetónicos. En el ayuno, la falta de aporte luminal produce atrofia y disminución de los villi y de la migración celular, y disminución de la producción de IgA secretora. Desempeña un papel importante en el ayuno al captar glutamina y transformarla en alanina, para la gluconeogénesis hepática⁸⁰.

9. *Otros*. Se han descrito muertes súbitas por arritmias ventriculares en relación con depleción proteica y alteraciones en las concentraciones de cobre, potasio y magnesio¹⁰⁰. Tras 10 días de ayuno se ha observado disminución de los valores de factor VIII y del antígeno de dicho factor, sin otras anomalías en la coagulación¹⁰¹.

Como conclusión, el metabolismo del ayuno, como se ha puesto en evidencia, no es un proceso estático ni homogéneo, sino que va evolucionando a medida que se prolonga en el tiempo. Los primeros días se ponen en marcha unos mecanismos metabólicos adaptativos iniciales que van cambiando si posteriormente aumenta su duración. Así, a largo plazo, hay procesos que cesan, como la glucogenólisis; otros se intensifican, como la lipólisis y cetogénesis; otros sufren oscilaciones, como la gluconeogénesis hepática, que se incrementa y posteriormente disminuye, y otros aparecen, como la gluconeogénesis renal. También hay variaciones en los sustratos energéticos consumidos por el cerebro (sólo glucosa inicialmente y, más adelante, fundamentalmente cuerpos cetónicos y poca glucosa) y por el músculo (glucosa del propio glucógeno inicialmente y más tarde glucosa de la circulación, AGL y cuerpos cetónicos), así como en el reservorio empleado para producir la energía, que en fases avanzadas es fundamentalmente la grasa corporal.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeFronzo RA, Ferranini E. Regulation of intermediary metabolism during fasting and feeding. En: De Groot L, editor. *Endocrinology*. Philadelphia: WJ Saunders, 1995; p. 1389-410.
2. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
3. Benedict FG. A study of prolonged fasting. Washington DC: The Carnegie Institute, 1915.
4. Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelson O, Taylor HL. *The biology of human starvation*. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1950.
5. Nair KS, Woolf PD, Welle SL, Matthews DE. Leucine, glucose, and energy metabolism after 3 days of fasting in healthy human subjects. *Am J Clin Nutr* 1987;46:557-62.
6. Zauner C, Schneeweiss B, Kranz A, Madl C, Ratheiser K, Kramer L, et al. Resting energy expenditure in short-term starvation is increased as a result of an increase in serum norepinephrine. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1511-55.
7. Patel JN, Coppack SW, Goldstein DS, Miles JM, Eisenhofer G. Norepinephrine spillover from human adipose tissue before and after a 72-hour fast. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3373-7.
8. Kerndt PR, Naughton JL, Deiscoll CE, Loxterkamp DA. Fasting: the history, pathophysiology and complications. *West J Med* 1982;137:379-99.
9. Gómez Candela C, De Santiago M, Albero R. Ayuno prolongado en obesos: análisis de una experiencia clínica. *N Arch Fac Med (Madrid)* 1983;41:65-70.
10. Frommel D, Gautier M, Questiaux E, Schwarzenberg L. Voluntary total fasting: a challenge for the medical community. *Lancet* 1984;1:1451-2.
11. Kalk WJ, Felix M, Snoey ER, Veriawa Y. Voluntary total fasting in political prisoners: clinical and biochemical observations. *S Afr Med J* 1993;83:391-4.

12. Annas GJ. Hunger strikes. *BMJ* 1995;311:114-5.
13. Faintuch J, Soriano FG, Ladeira JP, Janiszewski M, Velasco IT, Gama-Rodrigues JJ. Changes in body fluid and energy compartments during prolonged hunger strikes. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2000;55:47-54.
14. Hutson SM, Harper AE. Blood and tissue branched-chain amino and alpha-keto acid concentrations: effect of diet, starvation, and disease. *Am J Clin Nutr* 1981;34:173-83.
15. Erickson JC, Hollopeter G, Palmiter RD. Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y. *Science* 1996;274:1704-7.
16. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kujper JL. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996;137:3144-7.
17. Dallman MF, Akana SF, Bhatnagar S, Bell ME, Choi SJ, Chu A, et al. Starvation: Early signals, sensors, and sequelae. *Endocrinology* 1999;140:4015-23.
18. Cahill GF Jr. Starvation in man. *N Engl J Med* 1970;282:668-75.
19. Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:467-93.
20. Owen O, Reichard G. Human forearm metabolism during progressive starvation. *J Clin Invest* 1971;50:1536-45.
21. Marliss EB, Aoki, Unger R, Soeldner JS, Cahill GF Jr. Glucagon levels and metabolic effects in fasting man. *J Clin Invest* 1970;49:2256-70.
22. Romijn JA, Godfried MH, Hommes MJT, Endert E, Sauerwein HP. Decreased glucose oxidation during short-term starvation. *Metabolism* 1990;39:525-30.
23. Vannucci SJ, Maher F, Simpson IA. Glucose transporter proteins in brain: Delivery of glucose to neurons and glia. *Glia* 1997;21:2-21.
24. Schwartz N, Clutter W, Shah S. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the thresholds for symptoms. *J Clin Invest* 1987;79:777-81.
25. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991;260:E67.
26. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia* 1994;37:797-807.
27. Saudeck CD, Boulter DR, Arky RA. The natriuretic effect of glucagon and its role in starvation. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:761-84.
28. Bergendahl M, Vance ML, Iranmanesh A, Thorner MO, Veldhuis JD. Fasting as a metabolic stress paradigm selectively amplifies cortisol secretory burst mass and delays the time of maximal nyctohemeral cortisol concentrations in health men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:692-9.
29. Schwartz MW, Seeley RJ. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997;336:1802-11.
30. Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973;9:294-8.
31. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
32. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995;269:546-9.
33. Rosebaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3424-7.

34. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens WT, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.
35. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3419-23.
36. Bergendahl M, Iranmanesh A, Evans WS, Veldhuis JD. Short-term fasting selectively suppress leptin pulse mass and 24-hour rhythmic leptin release in healthy midluteal phase women without disturbing leptin pulse frequency or its entropy control (pattern orderliness). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:207-13.
37. Pardridge WM. Receptor-mediated peptide transport through the blood-brain barrier. *Endocr Rev* 1986;7:314-30.
38. Baura GD, Foster DM, Porte D Jr, Kahn SE, Bergman RN, Cobelli C, et al. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo: a mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *J Clin Invest* 1993;92:1824-30.
39. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte D Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr Rev* 1992;13:387-414.
40. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996;98:1101-6.
41. Woods SC, Porte D Jr, Bobbioni E, Ionescu E, Santer JF, Rohner-Jeanrenaud F, et al. Insulin: its relationship to the central nervous system and to the control of food intake and body weight. *Am J Clin Nutr* 1985;42(Suppl):1063-71.
42. Clark JT, Kalra PS, Cowlwy WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology* 1984;115:427-9.
43. Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 1986;7:1189-92.
44. Bray G. Peptides affect the intake of specific nutrients and the sympathetic nervous system. *Am J Clin Nutr* 1992;55(Suppl):S265-71.
45. Billington CJ, Briggs JE, Grace M, Levine AS. Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. *Am J Physiol* 1991;260:R321-7.
46. Ponsalle P, Srivastava LS, Uht RM, White JD. Glucocorticoids are required for food deprivation-induced increases in hypothalamic neuropeptide Y expression. *J Neuroendocrinol* 1993;4:585-91.
47. Strack AM, Sebastian RJ, Schwartz MW, Dallman MF. Glucocorticoids and insulin: reciprocal signals for energy balance. *Am J Physiol* 1995;268:R142-9.
48. Dallman MF, Strack AM, Akana SF, Bradbury MJ, Hanson EJ, Scribner KA, et al. Feast and famine: critical role of glucocorticoids with insulin in daily energy flow. *Front Neuroendocrinol* 1993;14:303-47.
49. Brady LS, Smith MA, Gold PW, Herkenham M. Altered expression of hypothalamic neuropeptide mRNAs in food-restricted and food-deprived rats. *Neuroendocrinology* 1990;52:441-7.
50. Suemaru S, Hashimoto K, Hattori T, Inoue H, Kageyama J, Ota Z. Starvation-induced changes in rat brain corticotropin-releasing factor (CRF) and pituitary-adrenocortical response. *Life Sci* 1986;39:1161-6.
51. Dallman MF. Stress update: adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic stress. *Trends Endocrinol Metab* 1993;4:62-9.
52. Stanley BG. Neuropeptide Y in multiple hypothalamic sites controls eating behavior, endocrine, and autonomic systems for body energy balance. En: Colmers WF, Wahlestedt C, editors. *The biology of neuropeptide Y and related peptides*. Toronto: Humana Press, 1993; p. 457-509.
53. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 1993;133:1753-8.
54. Liu JP, Clarke IJ, Funder JW, Engler D. Studies of the secretion of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin into the hypophysial-portal circulation of the conscious sheep. II. The central noradrenergic and neuropeptide T pathways cause immediate and prolonged hypothalamic-pituitary-adrenal activation: potential involvement in the pseudo-Cushing's syndrome of endogenous depression and anorexia nervosa. *J Clin Invest* 1994;93:1439-50.
55. Vaughan J, Donaldson C, Bittencourt J. Urocortin, a mammalian neuropeptide related to fish urotensin I and to corticotropin-releasing factor. *Nature* 1995;378:287-92.
56. Harbuz MS, Rees RG, Eckland D, Jessop DS, Brewerton D, Lightman SL. Paradoxical responses of hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) messenger ribonucleic acid (mRNA) and CRF-41 peptide and adenohypophysial proopiomelanocortin mRNA during chronic inflammatory stress. *Endocrinology* 1992;130:1394-400.
57. Krahn DD, Gosnell BA, Levine AS, Morley JE. Behavioral effects of corticotropin-releasing factor: localization and characterization of central effects. *Brain Res* 1988;443:63-9.
58. Rothwell NJ. Central effects of CRF on metabolism and energy balance. *Neurosci Biobehav Rev* 1990;14:263-71.
59. Bray GA, Fisler J, York DA. Neuroendocrine control of the development of obesity: understanding gained from studies of experimental animal models. *Front Neuroendocrinol* 1990;11:128-81.
60. Cahill GF, Herrera MG, Morgan AP, Soeldner JS, Steinke J, Levy PL, et al. Hormone-fuel interrelationship during fasting. *J Clin Invest* 1966;45:1751-68.
61. Nijima A. Nervous regulation of metabolism. *Prog Neurobiol* 1989;3:135-47.
62. Jensen MD, Haymond MW, Gerich JE, Cryer PE, Miles JM. Lipolysis during fasting: decreased suppression by fasting and increased stimulation by epinephrine. *J Clin Invest* 1987;79:207-13.
63. Wolfe R, Peters JE, Klein S, Holland OB, Rosenblatt JJ, Gary H. Effect of short-term fasting on lipolytic responsiveness in normal and obese human subjects. *Am J Physiol* 1987;252:E189-96.
64. Mansell PI, Fellows IW, Macdonald IA. Enhanced thermogenic response to epinephrine after 48-h starvation in humans. *Am J Physiol* 1990;258:R87-93.
65. Stryer L. *Biochemistry*. New York: Freeman, 1995.
66. Samuels MH, Kramer P. Differential effects of short-term fasting on pulsatile thyrotropin, gonadotropin, and alpha-subunit secretion in healthy men—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:32-6.
67. Bergendahl M, Aloji JA, Iranmanesh A, Mulligan TM, Veldhuis JD. Fasting suppresses pulsatile luteinizing hormone (LH) secretion and enhances orderliness of LH release in young but not older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1967-75.
68. Alvero R, Kimzey L, Sebring N, Reynolds J, Loughran M, Nieman L, et al. Effects of fasting on neuroendocrine function and follicle development in lean women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:76-80.
69. Isley WL, Underwood LE, Clemmons DR. Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans. *J Clin Invest* 1983;71:175-82.
70. Merimee TJ, Zapf J, Froese ER. Insulin-like growth factors in the fed and fasted states. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:999-1002.
71. Thissen JP, Underwood LE, Ketelslegers JM. Regulation of insulin-like growth factor-I in starvation and injury. *Nutr Rev* 1999;57:167-76.

72. Gómez-Candela C, De Santiago M, Albero R. Efecto del ayuno prolongado sobre el eje hipofiso-tiroideo en pacientes obesos. *N Arch Fac Med (Madrid)* 1983;41:401-5.
73. Strauss DS, Takemoto CD. Effect of fasting on insulin-like growth factor-I (IGF-I) and growth hormone receptor mRNA levels and IGF-I gene transcription in rat liver. *Mol Endocrinol* 1990;4:91-100.
74. Beauloye V, Willems B, De Coninck V, Frank SJ, Edery M, Thissen JP. Impairment of liver GH receptor signalling by fasting. *Endocrinology* 2002;143:792-800.
75. Wartofski L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982;3:164-217.
76. Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:329-34.
77. Unger RH. The milieu interieur and the islets of Langerhans. *Diabetologia* 1981;20:1-11.
78. Gerich JE, Campbell PJ. Overview of counterregulation and its abnormalities in diabetes mellitus and other conditions. *Diab Metab Rev* 1988;4:93-112.
79. Rothman DL, Magnusson I, Katz LD. Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with ¹³C NMR. *Science* 1991;254:573-6.
80. Soto Moreno AM, García Luna PP. Respuesta endocrino-metabólica en el ayuno prolongado. En: Miján de la Torre A, editor. *Nutrición clínica. Bases y fundamentos*. Madrid: Doyma, 2000; p. 67-81.
81. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferranini E. Pathogenesis in NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 1992;15:318-68.
82. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis. *Diabetes Care* 2001;24:382-91.
83. Ekberg K, Landau BR, Wajnot A, Chandramouli V, Effendic S, Brunengraber H, et al. Contributions by kidney and liver to glucose production in the postabsorptive state and after 60 h of fasting. *Diabetes* 1999;48:292-8.
84. Guyton AC. Protein metabolism. En: Guyton AC, editor. *Text book of medical physiology*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991; p. 754.
85. Merimée TJ, Misbin R, Pulkkinen A. Sex variations in free fatty acids and ketones during fasting: Evidence for a role of glucagons. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:414-9.
86. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995;332:621-8.
87. Dullo AG, Samec S. Uncoupling proteins: do they have a role in body weight regulation? *New Physiol Sci* 2000;15:313-8.
88. Owen OE, Morgan AP, Kemp AP. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest* 1967;46:1589-95.
89. Wahren J, Efendic S, Luft R. Influence of somatostatin on splanchnic glucose metabolism in postabsorptive and 60-h fasted humans. *J Clin Invest* 1977;59:299-307.
90. Havel RJ. Caloric homeostasis and disorders of fuel transport. *N Engl J Med* 1972;287:1186-92.
91. Rapoport A, From GLA, Husdan H. Metabolic studies in prolonged fasting. II. Organic metabolism. *Metabolism* 1965;14:47-58.
92. Ruderman NB, Tornheim K, Goodman MN. Fuel homeostasis and intermediary metabolism of carbohydrate, fat, and protein. En: Becker KL, editor. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Philadelphia: JB Lippincott, 1992; p. 1054-64.
93. Pujol-Amat P. Necesidades nutritivas especiales del deportista. En: *Nutrición, salud y rendimiento deportivo*. Barcelona: Espaxs, 1991; p. 75-111.
94. Keeton GR. Hunger strikes: ethical and management problems. *S Afr Med J* 1993;83:380-1.
95. Scobie I. Weight loss will be much faster in lean than in obese hunger strikers. *BMJ* 1998;316:707.
96. Bray GA. Treatment of the obese patient: Use of diet and exercise. En: *The obese patient*. Larsson Y, Ludurgsson J, eds. Major problems in internal medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1976; p. 300-52.
97. Elia M, Stubbs RJ, Henry CJ. Differences in fat, carbohydrate, and protein metabolism between lean and obese subjects undergoing total starvation. *Obes Res* 1999;7:597-604.
98. Drenick EJ, Swendseid ME, Bland W, Tuttle SG. Prolonged starvation as treatment for severe obesity. *JAMA* 1964;187:100-5.
99. Leboulanger J. Las vitaminas. Madrid: Roche, 1981; p. 1-190.
100. Fisler JS. Cardiac effects of starvation and semistarvation diets: safety and mechanisms of actino. *Am J Clin Nutr* 1992;56:230-4.
101. Egberg N, Kockum C, Palmblad J. Fasting (acute energy deprivation) in man: effect on blood coagulation and fibrinolysis. *Am J Clin Nutr* 1977;30:1963-7.