

REGULACION METABOLICA DE LA NUTRICION

Rolando Campos,¹ Ramón Rodrigo,¹ y María Bravo²

Universidad de Chile, Santiago, Chile

RESUMEN

Se discuten los principales mecanismos que regulan el metabolismo de los nutrientes y las compensaciones que ocurren en estos mecanismos bajo situaciones de emergencia ("stress"). Entre estas últimas se abordan el ayuno y la realimentación, el embarazo, el crecimiento y desarrollo y, por último, la desnutrición.

INTRODUCCION

Los organismos superiores se encuentran constantemente sometidos a estados de cambio, de acuerdo a las restricciones impuestas por el medio ambiente (1). Sin embargo, ya antes de 1878, Claude Bernard concluyó que los organismos homotermos eran poco influenciados por las fluctuaciones del medio ambiente; en cambio, eran muy sensibles a las de su propio medio, al que denominó medio interno (milieu intérieur). Entre la variedad de ejemplos estudiados por él se incluye la capacidad de los organismos para tolerar diversas condiciones nutricionales. Así,

¹ Miembros del Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Casilla 6539, Santiago 7, Chile.

² Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile, Casilla 15138, Santiago 11, Chile.

para que un sistema semejante funcione adecuadamente, es de importancia contar con una actividad metabólica mucho mayor que en condiciones basales, a fin de poder adaptarse en forma apropiada a las emergencias, pudiéndose considerar como situación de emergencia cada ingesta de alimento. Para que estos cambios adaptativos puedan desarrollarse, es claro que bajo las influencias dietéticas deben cambiar las actividades de las enzimas que intervienen en el metabolismo celular, tanto en un sentido como en otro. En todo caso, ese cambio se efectúa en relación a funciones específicas del organismo relacionadas con las enzimas correspondientes (2-4). Esto es lo que se entiende por adaptación metabólica.

En relación a los cambios de la dieta, se sabe que éstos provocan alteraciones en el balance del sistema endocrino, promoviendo la secreción de algunas hormonas y bloqueando la secreción de otras. Estas influencias hormonales a su vez se traducen en modificaciones enzimáticas que se expresan en el metabolismo celular (5-7). En otros casos el efecto de un nutriente sobre los mecanismos de control metabólico parece ser independiente del sistema endocrino. De todas formas, hasta ahora todavía no se ha dilucidado por completo el control dietético de la secreción endocrina. En esta revisión se presenta un enfoque de los principales mecanismos que intervienen en la regulación del metabolismo de los nutrientes. Se presentan también modelos ilustrativos de algunas situaciones de emergencia en las que estos mecanismos hacen posible las respectivas compensaciones. Entre los modelos escogidos se presenta el ayuno, embarazo, crecimiento y desarrollo, y la desnutrición.

CONTROL ENDOCRINO DEL METABOLISMO DE LOS NUTRIENTES

La vida del hombre y de los animales depende en gran medida de su habilidad para utilizar hidratos de carbono, lípidos y proteínas como sustratos, para satisfacer sus necesidades energéticas. Cada uno de estos nutrientes cumple un rol específico y complementario de los demás.

El objetivo principal de las acciones hormonales es controlar la actividad enzimática (8-11). Estas acciones se pueden ejercer sobre sitios receptores de la cromatina nuclear, o bien a través de una acción mediada por AMP-cíclico.

Como ya se ha establecido, el sistema endocrino juega un

papel importante en la regulación de la actividad metabólica de los organismos superiores (12-14). Algunos de los cambios endocrinos que se describen más adelante dependen de estímulos dietéticos. Esto hace que se mantenga un ritmo metabólico proporcionado por el suministro de nutrientes, gracias a la presencia de diferentes enzimas, en una acción compleja en que más de una hormona puede intervenir en la regulación de la actividad de una enzima. Esa acción puede ser en igual sentido o bien en forma antagonista entre sí.

Para mantener la homeostasis van entrando en juego mecanismos de adaptación metabólica que pueden actuar en forma aguda y/o crónica (15-18). Por adaptación entendemos toda alteración en las actividades de las enzimas del metabolismo celular producidas en un organismo, en respuesta a cambios ambientales.

Estos procesos involucran la biosíntesis y degradación de enzimas (19) y otras proteínas (20), así como también una modificación de las funciones biológicas que desarrollan. Por ejemplo, ya a las pocas horas de ayuno se acentúa el catabolismo proteico, y los aminoácidos son dirigidos hacia la vía metabólica de los hidratos de carbono para la síntesis de glucosa (21), principalmente en el hígado y el riñón (gluconeogénesis). Además, se produce un incremento en la degradación de los lípidos del tejido adiposo, liberándose glicerol, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos para el suministro de energía. Por otra parte, en la desnutrición crónica los ajustes metabólicos están destinados a proteger las reservas proteicas, puesto que una pérdida del 50% de las proteínas corporales es incompatible con la vida.

En vista de que el cerebro desarrolla la capacidad de usar cuerpos cetónicos como fuente de energía, este fenómeno permite la disminución de las necesidades de conversión de aminoácidos a glucosa, lo que constituye un mecanismo de preservación de las reservas proteicas. Estos procesos se muestran en forma esquematizada en la Figura 1.

Cuando se suministra una dieta completa, la síntesis de proteínas permite la formación de nuevos tejidos que reemplazan los tejidos viejos. Pero si la ingesta calórica es superior a los requerimientos de gasto energético, se sintetizan ácidos grasos, los que el organismo almacena como triglicéridos en el tejido adiposo.

El objetivo principal de los mecanismos regulatorios controlados por las diversas hormonas, consiste en la mantención de los parámetros fisiológicos, tales como la glicemia. Por ejemplo, después de una ingesta rica en hidratos de carbono, la glicemia

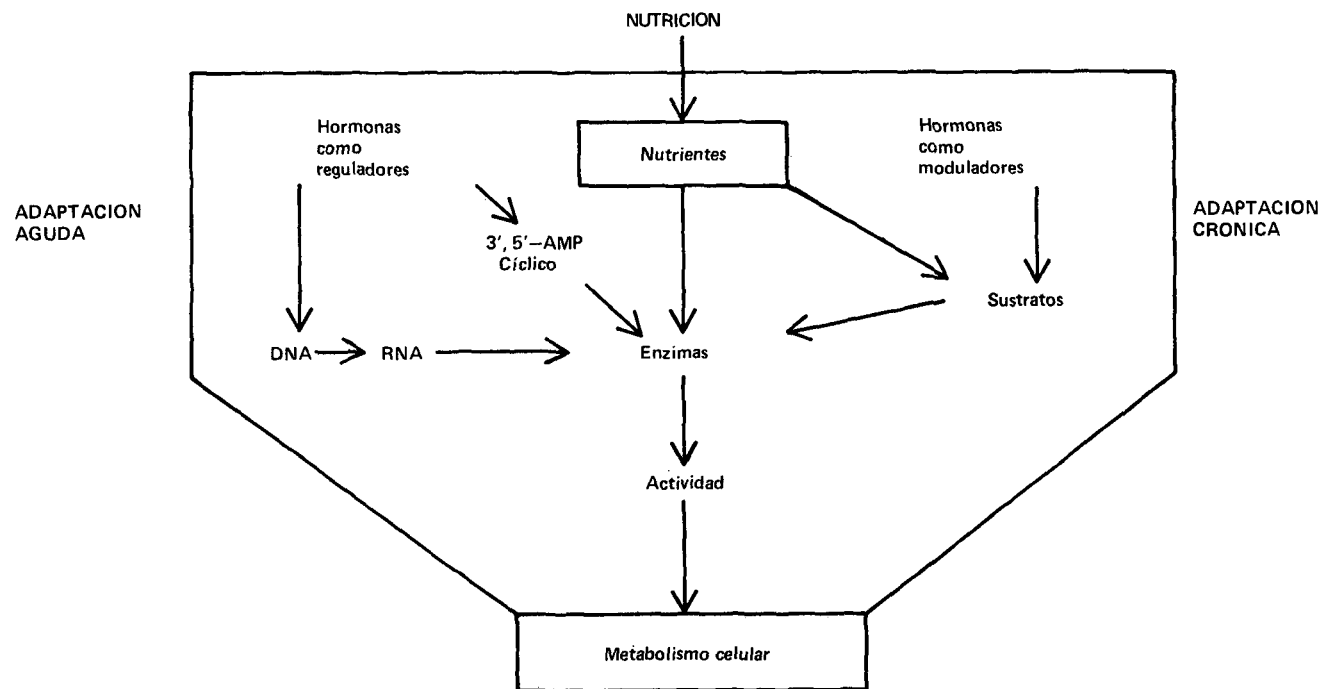


FIGURA 1

Esquema general de la influencia de los nutrientes sobre los procesos de adaptación aguda y crónica

tiende a subir, lo que estimula la liberación de insulina. Esta hormona es hipoglicémica por excelencia, ya que estimula el ingreso de glucosa a la célula, ya sea para su utilización o para su almacenamiento en forma de glicógeno en algunos tejidos como el hígado y el músculo. Esta acción anabólica de la insulina se manifiesta además como promotora de la incorporación de aminoácidos a las proteínas musculares, por cuanto se eleva la captación muscular neta de ellos (22). Este hecho es el resultado de una estimulación de la biosíntesis de proteínas con un descenso en la velocidad de degradación (23-25). Por otra parte, la acción antilipolítica de la insulina permite la preservación de la integridad del tejido adiposo (26) (Fig. 2).

En todo caso, la insulina tiende a participar en la glucotaxis, tanto frente a un alza como a una disminución de la glicemia. Ante un rápido descenso de esta última, se frena la liberación de insulina, dando lugar en cambio a la participación de otras hormonas hiperglicémicas tales como epinefrina, glucagón y hormona de crecimiento. Esto a su vez conlleva un incremento de la actividad de las enzimas involucradas en procesos de gluconeogénesis y glicogenólisis (27, 28). La deficiencia de algunas de estas hormonas conduce al estado de hipoglicemia de ayuno como sucede, por ejemplo, en la insuficiencia córtico-adrenal, hecho que se ha observado clínicamente (enfermedad de Addison). Por otra parte, frente al descenso de insulina a valores inferiores a los basales, el tejido adiposo sufre el proceso de lipólisis, en el cual cooperan hormonas como la adrenalina, la hormona de crecimiento y la adrenocorticotropina.

Es de interés hacer notar que las funciones de la insulina y del glucagón no sufren alteraciones a lo largo de la edad, como lo demuestran sus valores basales constantes. A pesar de ello, en algunas poblaciones sí se puede apreciar un descenso progresivo de la tolerancia a la glucosa con la edad (29).

AYUNO Y REALIMENTACION

Uno de los modelos más usados en el estudio de la inducción enzimática en mamíferos ha sido el de ayuno y realimentación (30-32); también existe una serie de datos disponibles de estudios llevados a cabo en el hombre (33-35). Este modelo involucra las situaciones de emergencia a que nos vemos sometidos al ingerir alimentos, generalmente tres veces al día. Por lo tanto, el orga-

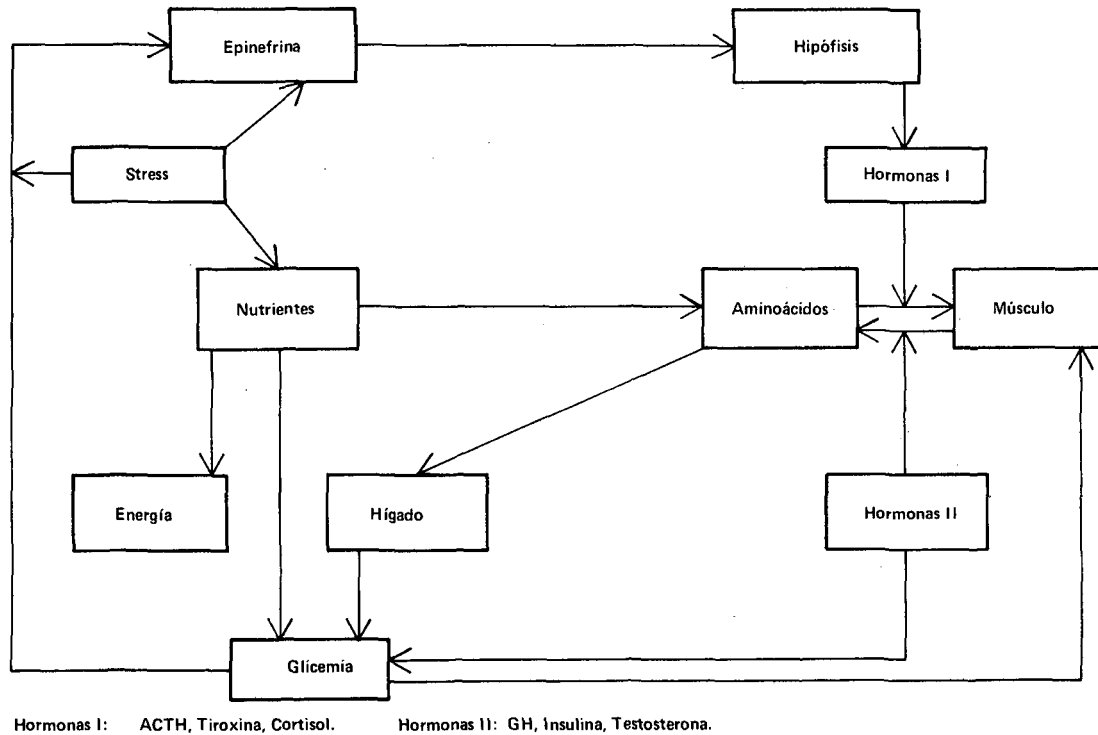


FIGURA 2

Interrelaciones de diversas acciones hormonales involucradas en el metabolismo de los nutrientes

nismo debe ajustar el metabolismo intermediario a un ciclo de dos etapas: ayuno y alimentación (36).

Si consideramos el metabolismo de la glucosa, lo que podría llamarse "estado de alimentación" para este hidrato de carbono persiste hasta tres horas después de la ingestión de alimentos que contienen este tipo de nutrientes. En otras palabras, la mayor parte del día se encuentra el "estado de ayuno". Así, para mantener la concentración normal de glucosa en la sangre, es necesario que durante todo este tiempo funcionen los mecanismos hormonales analizados en párrafos anteriores. De todas maneras, la normoglicemia depende de un equilibrio ininterrumpido entre las cantidades de glucosa que entran y salen de la sangre. A este respecto es importante destacar que tanto en "estado de ayuno" como en "estado de alimentación", los tejidos corporales continúan la extracción de glucosa en forma inexorable, siendo el hígado, bajo influencias hormonales, el punto de apoyo de la homeostasis de la glucosa (37, 38).

La respuesta metabólica al ayuno corresponde a una compensación primaria que tiende a evitar un rápido descenso de la glicemia (39). La hipoglicemia acentuada es capaz de provocar cambios deletéreos en un individuo, incluyendo confusión mental, coma, y hasta daño estructural del tejido nervioso que requiere 70% del consumo diario total de glucosa (33).

A causa de que las reservas corporales de glucosa en forma de glicógeno son rápidamente depletadas (40, 41), el hígado y otros tejidos pueden proporcionar este combustible sólo durante algunas horas (42-44). Si el ayuno se prolonga, las proteínas musculares sufren una degradación, causada principalmente por el efecto de los corticosteroides adrenales (45-47), lo que eleva la aminoacidemia, puesto que los aminoácidos circulan al hígado para cooperar en la producción de glucosa (48-51). Análogamente, los triglicéridos del tejido adiposo se desdoblan a ácidos grasos libres, cuya concentración plasmática aumenta y, así, sirven como combustible en otras áreas del organismo (52-54).

Entre los aminoácidos cuyos valores se alzan en el plasma destaca la alanina, liberada en grandes cantidades principalmente por el músculo. Si bien este último contiene sólo 7% de este aminoácido, su producción puede provenir del precursor inmediato, el ácido pirúvico, por un proceso de transaminación. Para la conversión de alanina en glucosa se ha propuesto un ciclo similar al ciclo de Cori para el lactato (33, 48, 55). En etapas más avanzadas de ayuno prolongado, el catabolismo proteico disminuye, lo que

se evidencia por un rápido descenso de la excreción urinaria de nitrógeno (56), de la gluconeogénesis hepática, y de la concentración plasmática de alanina (48).

Por otro lado, el cerebro tiene una gran capacidad de adaptarse a la falta de glucosa, desarrollando la facultad de utilizar los cuerpos cetónicos (57, 58). En el ayuno, al igual que en la diabetes mellitus, se observa una acumulación de cuerpos cetónicos (59), y el cerebro adopta preferencialmente al ácido beta-hidroxibutírico como sustituto del suministro de energía para compensar el déficit de su sustrato habitual (33, 60).

La rápida movilización de proteínas que provoca el ayuno, período en el que se pierde principalmente la denominada "proteína lábil" (61), tiende a nivelarse luego de transcurridas 24 horas, aparentemente coincidiendo con la excreción de nitrógeno cuando la dieta está exenta de proteínas. Esta movilización de las proteínas se acompaña de una depleción de RNA y fosfolípidos y una reducción del retículo endoplasmático (62). Tales cambios se suscitan en forma inmediata después de iniciado el ayuno y son, a la vez, restaurados muy rápidamente en relación a la concentración celular de aminoácidos y otros nutrientes después de la ingesta de alimentos (61, 63).

Las proteínas catalíticas podrían ser incluidas dentro de la "proteína lábil" puesto que durante el ayuno y mediante la carencia proteica, las actividades enzimáticas disminuyen en forma significativa. Sin embargo, no todas las enzimas se reducen en la misma magnitud; algunas mantienen sus actividades, y más aún, otras las aumentan. Por otra parte, en la realimentación tampoco se observa una recuperación con la misma velocidad para todas las actividades enzimáticas. Algunas no sólo no incrementan su velocidad sino que la disminuyen. Por ejemplo, las enzimas responsables del flujo de metabolitos, desde la glucosa hasta el piruvato, disminuyen durante el ayuno y aumentan con la realimentación. En contraste, las involucradas en provocar un desplazamiento del flujo del metabolismo en sentido contrario (gluconeogénesis) aumentan con el ayuno. Estos cambios están relacionados con la predominancia de la gluconeogénesis y la disminución de la glicólisis durante el ayuno, y con el fenómeno inverso en la realimentación (31, 32, 64, 65).

En resumen, podemos afirmar que todos los ajustes metabólicos acompañan tanto a situaciones de ayuno como de alimentación, operando sobre la base de modificaciones de las actividades de las enzimas involucradas en el metabolismo intermediario.

Estas modificaciones se encuentran controladas especialmente por mecanismos endocrinos, son reversibles y dirigen el flujo del metabolismo en un sentido tendiente a preservar la homeostasis, lo que, en última instancia, depende del aporte del nutriente.

EMBARAZO

Este es un estado fisiológico en el que el óvulo fertilizado sufre un proceso de diferenciación, para el cual cuenta con algunos nutrientes que permiten su desarrollo. Al implantarse en la mucosa uterina (66) la placenta toma a su cargo el aporte de nutrientes, facilitando el intercambio entre la madre y el embrión, durante todo el período del embarazo (67). A partir de este momento, el embrión, y posteriormente el feto, dependen totalmente de la madre para su nutrición (68). De ahí que el crecimiento fetal esté tan estrechamente relacionado con la cantidad y calidad de los nutrientes maternos (69, 70).

La madre, por su parte, cuenta con mecanismos adaptativos de control endocrino que le permiten entregar una alimentación efectiva al feto y proveerlo además con un almacenamiento de nutrientes utilizables desde el momento del nacimiento (71-75). Por ejemplo, las reservas de glicógeno en el hígado del feto aumentan durante las últimas etapas de la gestación en muchas especies, de las cuales la rata ha sido la más estudiada (76-78).

Desde el punto de vista metabólico, el embarazo tiene una serie de rasgos característicos (71, 79-83). Así, los niveles de glicemia en ayuno resultan ser inferiores a los normales, lo que se ha interpretado como una falta de sustratos neoglucogénicos, principalmente alanina. Además, producen una derivación preferencial de la glucosa materna a la unidad feto-placentaria (71).

Por otro lado, durante las últimas etapas del embarazo, especialmente durante el tercer trimestre, se ha descrito una acentuada actividad insulínica (17, 79) que se manifiesta por hiperplasia de las células insulares maternas (84-86), fenómeno que ocurre en forma progresiva a medida que avanza el embarazo. Este hallazgo lo apoyan estudios que señalan una exagerada inhibición de la secreción de glucagón por la glucosa (70, 87). Esta última es capaz de pasar de la circulación materna a la fetal, mediante un proceso de difusión facilitada pero, en todo caso, la concentración de glucosa en el feto es menor que la glicemia materna (88).

En relación al metabolismo lipídico, algunos autores señalan una elevación plasmática de los ácidos grasos libres (FFA) a pesar de que ocurre un aumento de la insulina, incluso con un suministro adecuado de nutrientes en etapas avanzadas del embarazo (89). Sin embargo, existen evidencias de que los niveles de FFA en el plasma pueden ser normales y semejantes a los obtenidos en mujeres no embarazadas, especialmente durante las diez últimas semanas de la gestación (90). Se ha encontrado, por otra parte, que en sujetos con respuesta lenta a la insulina, así como en los diabéticos, los niveles de FFA y glicerol pueden encontrarse aumentados después del ejercicio (91).

La hiperlipemia no es compatible con el hiperinsulinismo ya descrito, pero se ha explicado por un incremento del lactógeno placentario (71). Esta hormona es de acción lipolítica en el hombre y en animales de experimentación tales como primates y ratas, tanto *in vivo* como *in vitro* (92).

No se conoce el papel que esta alza en los niveles de FFA circulantes desempeña, pero se ha supuesto que ello constituye una forma más eficiente de conservar la energía, ahorrando así metabolitos esenciales para el crecimiento fetal (93).

Otra de las características endocrinas del embarazo es el incremento de la secreción de prolactina. Esto se traduce en una activación de la formación de enzimas específicas para la síntesis de proteínas de la leche (74). El aumento de la producción de prolactina es de origen hipofisiario y ocurre paralelo a la formación de lactógeno placentario. Ambas hormonas tienen características lactogénicas; sin embargo, la lactancia no se presenta hasta después del parto porque el aumento de los esteroides placentarios y ováricos bloquea la acción periférica de las hormonas lactogénicas (72, 75). Después del parto los niveles de prolactina comienzan a disminuir, a la vez que la producción de leche se incrementa.

Es importante considerar las barreras placentarias para las interacciones metabólicas materno-fetales. Así, el flujo placentario de ácidos grasos libres es lento; la glucosa, por su parte, no sólo cruza libremente la placenta sino que se vale de un mecanismo de transporte facilitado hacia el feto; el transporte de aminoácidos se hace sin limitación contra una gradiente de concentración.

Ajeno a ello, la placenta es relativamente impermeable a la insulina y otras hormonas peptídicas, por lo que es plausible encontrar una distribución de estas hormonas en dos compartimientos.

El aumento del catabolismo, en especial la lipólisis del compartimiento materno, constituiría la forma de ahorro energético no lipídico cada vez que se produzca una emergencia como el ayuno. Algunos autores han sugerido que la síntesis de hormonas peptídicas y esteroides anti-insulínicos e insulinógenas, así como también lipolíticas que realiza la placenta, sería un mecanismo regulatorio eficaz que se traduciría en un aporte adecuado y constante de glucosa y aminoácidos al feto.

Todo esto condiciona una situación tal en que, a pesar de que la madre no reciba un aporte nutricional adecuado, el feto de todas maneras utiliza los tejidos maternos para su desarrollo. Sobrepasado cierto límite de carencia de nutrientes, sin embargo, los déficits comienzan a ser compartidos por la madre y el feto (94).

CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Se ilustra esta sección, analizando el período de vida postnatal correspondiente al recién nacido. Discutiremos el intervalo en el cual un organismo superior comienza a utilizar su propia dotación enzimática y la forma en que debe soportar las emergencias nutricionales a que puede verse sometido durante la etapa de crecimiento y desarrollo. Más adelante se discute la respuesta al stress nutricional del niño en etapas más avanzadas de su desarrollo.

Desde el punto de vista metabólico, el comportamiento del recién nacido es diferente al del individuo adulto. Por ejemplo, el período postnatal inmediato es una fase en la cual se producen marcados cambios en el metabolismo (95), ya que antes del nacimiento los distintos nutrientes requeridos para el desarrollo del feto, provienen de la madre a través de la placenta (68). Es por ello que el recién nacido debe adaptarse en un corto lapso de tiempo a recibir nutrientes a través de su propio tracto alimentario (96), experimentando considerables cambios adaptativos en sus niveles enzimáticos (88, 97-100). Todos estos cambios enzimáticos influyen en el metabolismo intermediario. Es así, en efecto, como se ha observado que el recién nacido puede presentar hipoglicemia de ayuno (101-103) y lenta respuesta a la insulina aún con valores elevados de glicemia (104). Es probable que esto se deba a interferencias provocadas por la hormona de crecimiento y la concentración plasmática de ácidos grasos libres (105-108).

El glicógeno hepático en el recién nacido desciende rápidamente después del nacimiento (109), tanto en el hombre como en los animales (110). Esta rápida movilización de glicógeno, fundamental para el mantenimiento de la glicemia (88), es de particular importancia para la preservación de la función cerebral (40). Por otro lado, mediante estudios en ratas se ha comprobado que la actividad gluconeogénica en el hígado de las mismas aumenta progresivamente hasta el quinto día de vida para luego declinar a valores estables. Este fenómeno es concomitante con el alza y el descenso de las hormonas que intervienen en la gluconeogénesis (88, 111-113), tanto en animales (114) como en el hombre (115).

Existen otros factores hormonales involucrados en la homeostasis del metabolismo de los hidratos de carbono. Destacan en esta función los elevados niveles de la hormona de crecimiento (101, 104, 116, 117).

Cabe señalar que los cambios adaptativos antes descritos así como otros que pudieran producirse, se presentan en el recién nacido normal a término en forma constante y con un ritmo que obedece a la mayor frecuencia de ingesta de alimentos. En el niño prematuro estos cambios metabólicos adaptativos se desarrollan con menor eficiencia.

DESNUTRICION

Las alteraciones provocadas por el déficit de nutrientes, se expresan en forma más dramática en las primeras etapas de la vida. Esto explica la mayor frecuencia de desnutrición infantil, que puede llegar a los estados conocidos como kwashiorkor y marasmo. Este último afecta a infantes muy pequeños que sufren de un déficit global de alimentos y, a pesar de que son relativamente compensados metabólicamente; su peso es inferior al 60% del peso normal para su edad. Por otra parte, el kwashiorkor afecta a niños de más edad, con predominancia de deficiencia proteica y trastornos metabólicos agudos que conducen a hipoalbuminemia, edema, dermatosis, hígado graso, etc. (118). La mayor parte de los investigadores concuerdan en que el cuadro clínico no se encuentra polarizado hacia las dos formas citadas, sino que entre ambas existe una gama de formas mixtas que genéricamente se denomina desnutrición calórico-proteica, y que engloba a la mayor parte de los pacientes caracterizándose por diversos rasgos bioquímicos (119, 120).

Las adaptaciones metabólicas a que dan lugar estos estados de desnutrición calórico-proteica incluyen mecanismos de naturaleza endocrina orientados a una preservación de la composición corporal. Tienen importante participación algunas hormonas como glucagón, insulina, hormona de crecimiento y cortisol, interactuando para la mantención de la homeostasis (121-123).

El metabolismo de los hidratos de carbono muestra una hipoglicemia de ayuno (124-126), lo que parece estar relacionado con bajas reservas de glicógeno (127). Sin embargo, los resultados de algunas investigaciones no concuerdan con este hallazgo. Por otra parte, la intolerancia a la administración de glucosa oral o intravenosa, que se ha encontrado en la desnutrición calórico-proteica, se ha atribuido principalmente a un déficit de insulina (128, 129), lo que es probable se deba a una alteración funcional de las células beta (127). Además, también pueden jugar un rol en la intolerancia a la glucosa otros factores tales como el alza de la hormona de crecimiento del cortisol libre y de los ácidos grasos libres, una mayor resistencia a la insulina, o deficiencia de potasio. Lo mismo aplica a trastornos enzimáticos que interfieren en la captación hepática de glucosa y que se manifiestan en una reducción de la depuración ("clearance") de fructosa en los niños desnutridos (130).

La disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono se mantiene hasta alrededor de los diez años de edad, después de la recuperación de la desnutrición (131). Hoy día se acepta que los niveles de insulina plasmática inmuno-reactiva están disminuidos en los estados de desnutrición calórico-proteica, tanto en condiciones basales, como en respuesta a la administración de glucosa oral o por vía endovenosa (123, 132, 133). Se ha encontrado una estrecha relación entre la respuesta de insulina a la administración de glucosa intravenosa y el contenido de potasio corporal (134), mejorando esta respuesta notablemente durante la reposición de potasio (135, 136). También se ha observado que la alteración de la respuesta insulínica se acompaña de un aumento de adrenalina urinaria (137), pero se requieren estudios más a fondo para determinar el significado de este fenómeno.

En general, la hormona de crecimiento se encuentra elevada en el kwashiorkor y en el marasmo (138, 139) lo que ha sido difícil de interpretar. En efecto, la patogenia de esta anomalía ha sido objeto de mucha especulación (140-142).

Los niveles de cortisol en el plasma son bajos, lo que se

debería a que la presencia de bajos niveles de proteínas séricas ocasiona un alto porcentaje de hormona libre fisiológicamente activa, constituyendo un rasgo común en el kwashiorkor y en el síndrome de Cushing (143). Respecto a los mineralocorticoides, se ha encontrado una elevada secreción de aldosterona con valores plasmáticos normales en el marasmo, mientras que en el kwashiorkor la concentración de aldosterona es alta, a pesar de una velocidad normal de secreción (144). Esto ha sido interpretado como una menor degradación de aldosterona en el tejido hepático. Sustenta esta hipótesis la presencia de esteatosis hepática con daño de la función del hígado, fenómeno que no se encuentra en el marasmo (145, 146).

A causa de la heterogeneidad de los factores involucrados en la desnutrición calórico-proteica, al analizar los numerosos estudios realizados hasta ahora, no resulta fácil obtener una conclusión general sobre los mecanismos regulatorios que entran en juego en dicho estado. Por otro lado, la interpretación de los hallazgos presenta considerables dificultades. Así, el hecho de encontrar en la desnutrición niveles normales de determinada hormona no significa una función normal, ya que los efectores del desnutrido carecen de suficientes sustratos y energía. Además, ciertos órganos como el riñón, hígado y otros, presentan alteraciones funcionales de importancia.

SUMMARY

METABOLIC REGULATION OF NUTRITION

The mechanisms regulating nutrient metabolism and their adaptation and compensation during stress conditions are discussed. The stress conditions considered are fasting and refeeding, pregnancy, growth and development, and malnutrition.

REFERENCIAS

1. Berger, M., S. A. Hagg, M. N. Goodman, & N. B. Ruderman. Glucose metabolism in perfused skeletal muscle. Effects of starvation, diabetes, fatty acids, acetate, insulin and exercise on glucose uptake and disposition. *Biochem. J.*, 158: 191-202, 1976.

2. Vaughan, D. A., J. P. Hannon, & L. N. Vaughan. Effects of diet on selected glycolytic enzymes of the rat. *Am. J. Physiol.*, **199**: 1041-1044, 1960.
3. Burton, D. N., J. M. Collins, A. L. Kennan, & J. W. Power. The effects of nutritional and hormonal factors on the fatty acid synthetase level of rat liver. *J. Biol. Chem.*, **244**: 4510-4516, 1969.
4. Pestaña, A. Dietary and hormonal control of enzymes of amino acid catabolism in liver. *European J. Biochem.*, **11**: 400-404, 1969.
5. Sharma, C., R. Manjeshwar, & S. Weinhouse. Hormonal and dietary regulation of hepatic glucokinase. *Adv. Enzymol.*, **2**: 189-200, 1964.
6. Soberón, G. The physiological significance of tissue enzyme activities as affected by diet. En: **Metabolic Adaptation and Nutrition**. Proceedings of the Special Session held during the Ninth Meeting of the PAHO Advisory Committee on Medical Research, June 16, 1970. Washington, D. C., Pan American Health Organization, 1971, p. 45-72. (PAHO Scientific Publication No. 222).
7. Gelehrter, T. D. Mechanisms of hormonal induction of enzymes. *Metabolism*, **22**: 85-100, 1973.
8. Wicks, W. D., C. A. Barnett, & J. B. McKibbin. Interaction between hormones and cyclic AMP in regulating specific hepatic enzyme synthesis. *Fed. Proc.*, **33**: 1105-1111, 1974.
9. Peret, J., I. Macaire, & M. Chanez. Schedule of protein ingestion, nitrogen and energy utilization and circadian rhythm of hepatic glycogen, plasma corticosterone and insulin in rats. *J. Nutr.*, **103**: 866-874, 1973.
10. Wicks, W. D. Induction of hepatic enzymes by adenosine 3', 5'-monophosphate in organ culture. *J. Biol. Chem.*, **244**: 3941-3950, 1969.
11. Nakano, K. & K. Ashida. Possible intervention of insulin, cyclic AMP, and glucocorticoids in protein-sparing action of dietary carbohydrate in rats. *J. Nutr.*, **105**: 906-913, 1975.
12. Levine, R. & D. E. Haft. Carbohydrate homeostasis. *New Engl. J. Med.*, **283**: 175-183, 1970.
13. Levine, R. & D. E. Haft. Carbohydrate homeostasis. *New Engl. J. Med.*, **283**: 237-246, 1970.
14. Geser, C. A. Hormonal interactions in carbohydrate metabolism. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **15**: 58-65, 1976.
15. Goodner, C. J., B. C. Walike, D. J. Koerker, J. W. Ensinnck, A. C. Brown, E. W. Chideckel, J. Palmer & L. Kalnasy. Insulin, glucagon, and glucose exhibit synchronous, sustained oscillations in fasting monkeys. *Science*, **195**: 177-179, 1977.
16. Ungcr, R.H. Insulin/glucagon ratio. *Israel J. Med. Sci.*, **8**:252-257,1972.

17. Parrilla, R., M. N. Goodman & C. J. Toews. Effect of glucagon: insulin ratios on hepatic metabolism. *Diabetes*, 23: 725-731, 1974.
18. Pogson, C. I. & S. A. Smith. The activity of phosphoenolpyruvate carboxykinase in rat tissues. Assay techniques and effects of dietary and hormonal changes. *Biochem. J.*, 152: 401-408, 1975.
19. Takeda, Y., R. Inoue, K. Honjo, H. Tanioka & Y. Dahikuhara. Dietary response of various enzymes related to glucose metabolism in normal and diabetic rat liver. *Biochim. Biophys. Acta*, 136: 214-222, 1967.
20. Cahill, G. H., Jr. Protein and amino acid metabolism in man. *Circ. Res.*, 38 (Supplement 1:III): 1-109-1-114, 1976.
21. Wise, J. K., R. Hendler, & P. Felig. Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentration in man. *J. Clin. Invest.*, 52: 2774-2782, 1973.
22. Pozefsky, T., P. Felig, J. D. Tobin, J. S. Soeldner, & G. F. Cahill, Jr. Amino acid balance across tissues of forearm in postabsorptive man. Effects of insulin at two dose levels. *J. Clin. Invest.*, 48: 2273-2282, 1969.
23. Jefferson, L. S., D. E. Rannels, B. L. Munger & H. E. Morgan. Insulin in the regulation of protein turnover in heart and skeletal muscle. *Fed. Proc.*, 33: 1098-1104, 1974.
24. Fulks, R. M., J. B. Li & A. L. Goldberg. Effects of insulin, glucose and amino acids on protein turnover in rat diaphragm. *J. Biol. Chem.*, 250: 290-298, 1975.
25. Felig, P. Amino acid metabolism in man. *Ann. Rev. Biochem.*, 44: 933-955, 1975.
26. Schnatz, J. D. & R. H. Williams. The effect of acute insulin deficiency in the rat on adipose tissue lipolytic activity and plasma lipids. *Diabetes*, 12: 174-178, 1963.
27. Van Lan, V., N. Yamaguchi, M. J. García, E. R. Ramey & J. C. Penhos. Effect of hypophysectomy and adrenalectomy on glucagon and insulin concentration. *Endocrinology*, 94: 671-675, 1974.
28. Villar-Palasi, C. & J. Larner. Glycogen metabolism and glycolytic enzymes. *Ann. Rev. Biochem.*, 39: 639-672, 1970.
29. Dudl, R. J. & J. W. Ensink. Insulin and glucagon relationships during aging in man. *Metabolism*, 26: 33-41, 1977.
30. Soberón, G. & E. Sánchez. Changes in effective enzyme concentration in the growing rat liver. I. Effects of fasting followed by repletion. *J. Biol. Chem.*, 236: 1602-1606, 1961.
31. Camus, J., M-C. Vandermieers-Piret, C. Wodon & J. Christophe. Activité de treize enzymes du métabolisme intermédiaire, dans le foie du jeune rat qui récupère d'une malnutrition protidique. *European J. Biochem.* 11: 225-233, 1969.

32. Hopgood, M.F., F.J. Ballard, L. Reshef & R.W. Hanson. Synthesis and degradation of phosphoenolpyruvate carboxylase in rat liver and adipose tissue. Changes during a starvation-re-feeding cycle. *Biochem. J.*, **134**: 445-453, 1973.
33. Young, V. R. & N. S. Scrimshaw. The physiology of starvation. *Scientific American*, **225**: 14-21, 1971.
34. Cahill, G. F., Jr. Starvation in man. *Clin. Endocrinol. Metabol.*, **5**: 397-415, 1976.
35. Anderson, J. W. & R. H. Herman. Effects of fasting, caloric restriction and refeeding on glucose tolerance of normal men. *Am. J. Clin. Nutr.*, **25**: 41-52, 1972.
36. Chakrabarty, K. & G. A. Leveille. Influence of periodicity of eating on the activity of various enzymes in adipose tissue, liver and muscle of the rat. *J. Nutr.*, **96**: 76-82, 1968.
37. Wimhurst, J. M. & K. L. Manchester. A comparison of the effects of diabetes induced 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.
38. Belo, P., D. Romsos & G. A. Leveille. Influence of diet on glucose tolerance, on the rate of glucose utilization and on gluconeogenic enzyme activities in the dog. *J. Nutr.*, **106**: 1465-1474, 1976.
39. Palmblad, J., L. Levi, A. Burger, A. Melander, V. Westgren, H. von Schenck & G. Skude. Effects of total energy withdrawal (fasting) on the levels of growth hormone, thyrotropin, cortisol, adrenaline, nora-drenaline, T₄, T₃ and rT₃ in healthy males. *Acta Med. Scand.*, **201**: 15-22, 1977.
40. Huijing, F. Glycogen metabolism and glycogen-storage diseases. *Physiol. Rev.*, **55**: 609-658, 1975.
41. Hers, H. G. The control of glycogen metabolism in the liver. *Ann. Rev. Biochem.*, **45**: 167-189, 1976.
42. Marliss, E. B., T. T. Aoki, R. H. Unger, J. S. Soeldner & G. F. Cahill, Jr. Glucagon levels and metabolic effects in fasting man. *J. Clin. Invest.*, **49**: 2256-2270, 1970.
43. Buckman, M. T., M. J. Conway, J. A. Seibel & R. P. Eaton. Effect of fasting on alanine-stimulated insulin and glucagon secretion. *Metabolism*, **22**: 1253-1262, 1973.
44. Sugden, M. C., S. C. Sharples & P. J. Randle. Carcass glycogen as a potential source of glucose during short-term starvation. *Biochem. J.*, **160**: 817-819, 1976.
45. Owen, O. E. & G. F. Cahill, Jr. Metabolic effects of exogenous glyco-corticoids in fasted man. *J. Clin. Invest.*, **52**: 2596-2605, 1973.
46. Shoji, S. & R. J. Pennington. The effect of cortisone on protein break-

- down and synthesis in rat skeletal muscle. *Mol. Cel. Endocrinol.*, **6**: 159-169, 1977.
47. Li, J. B. & A. L. Goldberg. Effects of food deprivation on protein synthesis and degradation in rat skeletal muscles. *Am. J. Physiol.*, **231**: 441-448, 1976.
 48. Felig, P., O. E. Owen, J. Wahren & G. F. Cahill, Jr. Amino acid metabolism during prolonged starvation. *J. Clin. Invest.*, **48**: 584-594, 1969.
 49. Rechcigl, M. Jr. Studies on regulatory aspects of nutrition at molecular level. I. Enzyme turnover during fasting. *Arch. Int. Physiol.*, **76**: 693-706, 1968.
 50. Ruderman, N. B. Muscle aminoacid metabolism and gluconeogenesis. *Ann. Rev. Med.*, **26**: 245-258, 1975.
 51. Adibi, S. A. Metabolism on branched-chain amino acids in altered nutrition. *Metabolism*, **25**: 1287-1302, 1976.
 52. Cahill, G. F. Jr. Starvation in man. *New Engl. J. Med.*, **282**: 668-675, 1970.
 53. Cahill, G. F. Jr., M. G. Herrera, A. P. Morgan, J. S. Soeldner, J. Steinke, P. L. Levy, G. A. Reichard & D. M. Kipnis. Hormone-fuel interrelationship during fasting. *J. Clin. Invest.*, **45**: 1751-1769, 1966.
 54. Portnay, G. I., J. T. O'Brian, J. Bush, A. G. Vagenakis, F. Azizi, R. A. Arky, S. H. Ingbar & L. E. Braverman. The effect of starvation on the concentration and binding of thyroxine and triiodothyronine in serum and on the response to TRH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **39**: 191-194, 1974.
 55. Felig, P. & J. Wahren. Protein turnover and amino acid metabolism in the regulation of gluconeogenesis. *Fed. Proc.*, **33**: 1092-1097, 1974.
 56. Owen, O. E., P. Felig, A. P. Morgan, J. Wahren & G. F. Cahill, Jr. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J. Clin. Invest.*, **48**: 574-583, 1969.
 57. Page, M. A. & D. H. Williamson. Enzymes of ketone body utilization in human brain. *Lancet*, **2**: 66-68, 1971.
 58. Owen, O. E., A. P. Morgan, H. G. Kemp, J. M. Sullivan, M. G. Herrera & G. F. Cahill, Jr. Brain metabolism during fasting. *J. Clin. Invest.*, **46**: 1589-1595, 1967.
 59. Hawkins, R. A., D. H. Williamson & H. A. Krebs. Ketone-body utilization by adult and suckling rat brain *in vivo*. *Biochem. J.*, **122**: 13-18, 1971.
 60. Hawkins, R. A. Uptake of ketone bodies by rat brain *in vivo*. *Biochem. J.*, **121**: 17 Proc., 1971.
 61. Munro, H. N. General aspects of the regulation of protein metabolism by diet and by hormones. (Vol. 1). En: *Mammalian Protein Metabolism*. H. N. Munro and J. B. Allison (Eds.). New York Academic Press, 1964,

- p. 381-481.
62. Fleck, A., W. H. Wunner, A. R. Henderson, F. C. Ballantine & W. J. Tilstone. Response of the liver to protein feeding. *Proc. Nutr. Soc.*, **30**: 42-46, 1971.
 63. Young, V. R., S. C. Stothers & G. Vilaire. Synthesis and degradation of mixed proteins, and composition changes in skeletal muscle of malnourished and refed rats. *J. Nutr.*, **101**: 1379-1390, 1971.
 64. Peret, J., M. Chanez, J. Cota & I. Macaire. Effects of quantity and quality of dietary protein and variation in certain enzyme activities on glucose metabolism in the rat. *J. Nutr.*, **105**: 1525-1534, 1975.
 65. Freminet, A., C. Poyart, L. Leclerc & M. Gentil. Effects of fasting on glucose recycling in rats. *FEBS Letters*, **61**: 294-297, 1976.
 66. Psychyos, A. Hormonal control of ovoimplantation. *Vitamin Hormones*, **31**: 201-256, 1973.
 67. Pitkin, R. M. Nutritional influences during pregnancy. *Med. Clin. North America*, **61**: 3-15, 1977.
 68. Naeye, R. L., W. Blanc & C. Paul. Effects of maternal nutrition on the human fetus. *Pediatrics*, **52**: 494-503, 1973.
 69. Atinmo, T., C. Baldijac, W. G. Pond & R. H. Barnes. Maternal protein malnutrition during gestation alone and its fetuses and the developing offspring. *J. Nutr.*, **106**: 1647-1653, 1976.
 70. Daniel, R. R., B. E. Metzger, N. Freinkel, G. R. Faloona, R. H. Unger & M. Nitzan. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XI. Response of plasma glucagon to overnight fast and oral glucose during normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes*, **23**: 771-776, 1974.
 71. Yen, S. S. C. Regulación endocrina de la homeostasia metabólica durante el embarazo. *Clin. Obstet.*, **10**: 123-139, 1973.
 72. Felig, P. En: *Medical Complications During Pregnancy*. G. N. Burrow and T. F. Ferris (Eds.). Philadelphia, 1975, p. 170.
 73. Lind, T., W. Z. Billewicz & G. Brown. A serial study of changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy. *J. Obstet. Gynecol. Brit. Commnw.*, **80**: 1033-1039, 1973.
 74. Prolactin, pregnancy and lactation. *Brit. Med. J.*, **4**: 188, 1975.
 75. Brun del Re, R., E. Del Pozo, P. De Grandi, *et al.* Prolactin inhibition and supression of puerperal lactation by a Br-Erocriptine (CB154). A comparison with estrogen. *Obst. & Gynec.*, **41**: 884-890, 1973.
 76. Dawkins, M. J. R. Glycogen synthesis and breakdown in fetal and newborn rat liver. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **111**: 203-211, 1963.
 77. Devos, P. & H. G. Hers. Glycogen metabolism in the liver of the foetal rat. *Biochem. J.*, **140**: 331-340, 1974.
 78. Greengard, O. & H. K. Dewey. The premature deposition or lysis of glycogen in livers of fetal rats injected with hydrocortisone or glucagon.

- Develop. Biol.**, 21: 452-461, 1970.
- 79 Metzger, B. E., R. H. Unger & N. Freinkel. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XIV. Relationship between circulating glucagon, insulin glucose and amino acids in response to a "mixed meal" in late pregnancy. **Metabolism**, 26: 151-156, 1977.
 - 80 Watts, C. & K. R. Gain. Glycogen metabolism in the liver of the developing rat. **Biochem. J.**, 160: 263-270, 1976.
 81. Yen, S. S. C., P. Vela & C. C. Tsai. Impairment of growth hormone secretion in response to hypoglycemia during early and late pregnancy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 31: 29-32, 1970.
 82. Grumbach, M. M., S. L. Kaplan, J. J. Sciarra & I. M. Burr. Chorionic growth hormone-prolactin (CGP): secretion, disposition, biologic activity as the "growth hormone" of the 2d half of pregnancy. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, 148: 501-531, 1968.
 83. Felig, P. Body fuel metabolism and diabetes mellitus in pregnancy. **Med. Clin. North America**, 61: 43-66, 1977.
 84. Hellman, B. The islets of Langerhans in the rat during pregnancy and lactation, with special reference to the changes in the beta/alpha cell ratio. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, 39: 331-342, 1960.
 85. Bone, A. J. & K. W. Taylor. Metabolic adaptation to pregnancy shown by increased biosynthesis of insulin in islets of Langerhans isolated from pregnant rats. **Nature**, 262: 501-502, 1976.
 86. Costrini, N. V. & R. K. Kalkhoff. Relative effects of pregnancy, estradiol and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet secretion. **J. Clin. Invest.**, 50: 992-999, 1971.
 87. Saudek, C. D., M. Finkowski & R. H. Knopp. Plasma glucagon and insulin in rat pregnancy. Roles in glucose homeostasis. **J. Clin. Invest.**, 55: 180-187, 1975.
 88. Shelley, H. J., J. M. Bassett & R. D. G. Milner. Control of carbohydrate metabolism in the fetus and newborn. **Brit. Med. Bull.**, 31: 37-43, 1975.
 89. Bleicher, S. J., J. B. O'Sullivan & N. Freinkel. Carbohydrate metabolism in pregnancy. V. The interrelation of glucose, insulin and free fatty acids in late pregnancy and post partum. **New Engl. J. Med.**, 271: 866-872, 1964.
 90. Lunell, N.O., B. Persson & G. Ohqvist. The effects of an oral combined contraceptive on plasma levels of glucose, FFA, glycerol, D-beta-hydroxybutyrate and triglycerides. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, 52: 23-24, 1973.
 91. Nordlander, S., J. Ostman, E. Cerasi, R. Luft & L. G. Ekelund. Occurrence of diabetic type of plasma FFA and glycerol responses to physical exercise in prediabetic subjects. **Acta Med. Scand.**, 193: 9-

- 21, 1973.
92. Burt, R. L., N. H. Leake & A. L. Rhyne. Human placental lactogen and insulin-blood glucose homeostasis. *Obst. Gynec.*, **36**: 233-237, 1970.
 93. Knopp, R. H., E. Herrera & N. Freinkel. Carbohydrate metabolism in pregnancy. VIII. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. *J. Clin. Invest.*, **49**: 1438-1446, 1970.
 94. Freinkel, N., B. E. Metzger, M. Nitzan, *et al.* Facilitated anabolism in late pregnancy: some novel maternal compensations for accelerated starvation. En: *Proceedings VIII Congress of the International Diabetes Federation*. W. J. Malaise and J. Pirort (Eds.). Brussels, Belgium, 1973. *Excerpta Medica*, **474**: 488, 1974.
 95. Girad, J. R., G. S. Cuendet, E. B. Marliss, A. Kervran, M. Rieutort & R. Assan. Fuels, hormones and liver metabolism at term and during the early post natal period in the rat. *J. Clin. Invest.*, **52**: 3190-3200, 1973.
 96. Snell, K. & D. G. Walker. Glucose metabolism in the newborn rat; temporal studies *in vivo*. *Biochem. J.*, **132**: 739-752, 1973.
 97. Miller, S. A. Protein metabolism during growth and the development. (Vol. VIII). En: *Mammalian Protein Metabolism*. H. N. Munro and J. B. Allison (Eds.). New York, N. Y., Academic Press Inc., 1969, p. 183-233.
 98. Cornblath, M., J. T. Tildon & R. A. Wapnir. Metabolic adaptation in the neonate. *Israel J. Med. Sci.*, **8**: 453-466, 1972.
 99. Gillmer, M. D. G., R. W. Beard, F. M. Brooke & N. W. Oakley. Carbohydrate metabolism in pregnancy. Part II. Relation between maternal glucose tolerance and glucose metabolism in the newborn. *Brit. Med. J.*, **3**: 402-404, 1975.
 100. Fisher, D. A. Thyroid function in the fetus and newborn. *Med. Clin. North America*, **59**: 1099-1107, 1975.
 101. Karan, S., P. S. Devi & S. Laxman. Hypoglycemia in the newborn with special reference to starvation and feeding on blood glucose levels in low birth weight and full sized infants during the first 24 hours of life. *Indian Pediat.*, **12**: 469-476, 1975.
 102. Beard, A. G. Neonatal hypoglycemia. *J. Perinat. Med.*, **3**: 219-225, 1975.
 103. Vidnes, J. & O. Sovik. Gluconeogenesis in infancy and childhood. III. Deficiency of the extramitochondrial form of hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase in a case of persistent neonatal hypoglycaemia. *Acta Paediat. Scand.*, **65**: 307-312, 1976.
 104. Zarif, M., R. S. Pildes & D. Vidyasagar. Insulin and growth-hormone responses in neonatal hyperglycemia. *Diabetes*, **25**: 428-433, 1976.

105. Rondini, G., F. Pittaluga, M. G. Prigione & A. Carisano. Changes of plasma fatty acids in low weight subjects at birth and nourished with various types of milk. *Minerva Pediat.*, 27: 1425-1432, 1975.
106. Hull, D. Storage and supply of fatty acids before and after birth. *Brit. Med. Bull.*, 31: 32-36, 1975.
107. Wolf, H., U. Stave, M. Novak, *et al.* Recent investigations on neonatal fat metabolism. *J. Perinat. Med.*, 2: 75-87, 1974.
108. Salle, B. & A. Ruittos-Uglienco. Glucose disappearance rate, insulin response and growth hormone response in the small for gestational age and premature infant of very low birth weight. *Biol. Neonate*, 29: 1-17, 1976.
109. Gain, K. & C. Watts. Glucose homeostasis in the developing rat. II. Blood glucose, plasma insulin and hepatic glycogen in the newborn rat. *Biol. Neonate*, 30: 35-39, 1976.
110. Dawkins, M. J. Biochemical aspects of developing function in newborn mammalian liver. *Brit. Med. Bull.*, 22: 27-33, 1966.
111. Kornfel, R. & D. H. Brown. The activity of some enzyme of glycogen metabolism in fetal and neonatal guinea pig livers. *J. Biol. Chem.*, 238: 1604-1607, 1963.
112. Dawes, G. S. & H. J. Shelley. Physiological aspects of carbohydrate metabolism in the foetus and newborn. En: *Carbohydrate Metabolism and its Disorders*. F. Dickens, W. J. Wheland and P. J. Randle (Eds.). New York, N. Y., Academic Press, Inc., 1968, p. 87-121.
113. Mestyan, J., G. Soltész, K. Schultz & M. Horváth. Hyperaminoacidemia due to the accumulation of gluconeogenic amino acid precursors in hypoglycemic small-for-gestational age infants. *J. Pediat.*, 87: 409-414, 1975.
114. Robinson, B. H. Development of gluconeogenic enzymes in the newborn guinea pig. *Biol. Neonate*, 29: 48-55, 1976.
115. Marsac, C., J. M. Saudubray, A. Moncion & J. P. Leroux. Development of gluconeogenic enzymes in the liver of human newborns. *Biol. Neonate*, 28: 317-325, 1976.
116. Cacciari, E., A. Cicognani, P. Pirazoli, P. Dallacasa, M. A. Mazzaracchio, P. Tassoni, F. Bernardi, S. Salardi & F. Zapulla. GH, ACTH, LH and FSH behaviour in the first seven days of life. *Acta Paediat. Scand.*, 65: 337-341, 1976.
117. Cornblath, M., M. L. Parker, S. H. Reisner, A. E. Forbes & W. H. Daughaday. Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full term infants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 25: 209-218, 1965.
118. Whitehead, R. G. & G. A. Alleyne. Pathophysiological factors of importance in protein-calorie malnutrition. *Brit. Med. Bull.*, 28: 72-

- 79, 1972.
119. Heard, C. R. C., S. M. Frangi, P. M. Wright & R. R. McCartney. Biochemical characteristics of different forms of protein-energy malnutrition: an experimental model using young rats. *Brit. J. Nutr.*, **37**: 1-21, 1977.
 120. Reddy, M. A. Biochemistry of protein-calorie malnutrition. A review of some recent advances. *Indian J. Pediat.*, **42**: 128-132, 1975.
 121. Pimstone, B. Endocrine function in protein-calorie malnutrition. *Clin. Endocrinol.*, **5**: 79-95, 1976.
 122. Milner, R. D. G. Endocrine adaptation to malnutrition. *Nutr. Revs.*, **30**: 103-106, 1972.
 123. Milner, R. D. Hormonal and metabolic interrelationships in malnutrition. *Pediat. Res.*, **4**: 213, 1970.
 124. Baig, H. A. & J. C. Edozien. Carbohydrate metabolism in kwashiorkor. *Lancet*, **2**: 662-665, 1965.
 125. Wharton, B. Hypoglycemia in children with kwashiorkor. *Lancet*, **1**: 171-173, 1970.
 126. Kerpel-Fronius, E. & E. Kaiser. Hypoglycemia in infantile malnutrition. *Acta Paediat. Scand.*, (Suppl.), **172**: 119-127, 1967.
 127. Alleyne, G. A. O. & G. H. Scullars. Alterations in carbohydrate metabolism in Jamaica children with severe malnutrition. *Clin. Sci.*, **37**: 631-642, 1969.
 128. Becker, D. J., B. L. Pimstone & J. D. L. Hansen. The relationship between insulin secretion, glucose tolerance, growth hormone and serum proteins in protein-calorie malnutrition. *Pediat. Res.*, **9**: 35-39, 1975.
 129. Weinkove, C., E. A. Weinkove & B. L. Pimstone. Glucose tolerance and insuline release in malnourished rats. *Clin. Sci. Molecular Med.*, **50**: 153-163, 1976.
 130. Becker, D. J. & B. L. Pimstone. Intravenous fructose disappearance in protein-calorie malnutrition. *South African Med. J.*, **48**: 2243-2244, 1974.
 131. Cook, G. C. Glucose and starch tolerance after recovery from kwashiorkor. *Metabolism*, **17**: 1073-1083, 1968.
 132. Jaya Rac, K. S. & R. Raghuramulu. Insulin secretion in kwashiorkor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **35**: 63-66, 1972.
 133. Becker, D. J., B. L. Pimstone, J. D. L. Hansen & S. Hendricks. Insulin secretion in protein-calorie malnutrition. *Diabetes*, **20**: 542-551, 1971.
 134. Mann, M. D., D. J. Becker, B. L. Pimstone & J. D. L. Hansen. Potassium supplementation, serum immunoreactive insulin concentrations and glucose tolerance in protein-energy malnutrition. *Brit. J. Nutr.*, **33**: 55-61, 1975.

135. Becker, D. J., M. D. Mann, E. Weinkove & B. L. Pimstone. Early insulin release and its response to potassium supplementation in protein-calorie malnutrition. *Diabetologia*, **11**: 237-239, 1975.
136. Bergström, J., A. Alvestrand, P. Fürst, E. Hultman, K. Sahlin, E. Vinnars & A. Widström. Influence of severe potassium depletion and subsequent repletion with potassium on muscle electrolytes, metabolites and amino acids in man. *Clin. Sci. Molecular Med.*, **51**: 589-599, 1976.
137. Parra, A., P. Serrano, B. Chávez, G. García, R. M. Argote, W. Klish, A. Cuellar & B. L. Richols. Studies of daily urinary catecholamine excretion in kwashiorkor as observed in Mexico. En: **Endocrine Aspects of Malnutrition**. Proceedings of a Symposium sponsored by the Kroc Foundation. L. Gardner and P. Amacher (Eds.), 1973, p. 181.
138. Graham, G. G., A. Cordano, R. M. Brizzard & D. B. Cheek. Infantile malnutrition. Changes in body composition during rehabilitation. *Pediat. Res.*, **3**: 579-589, 1969.
139. Milner, R. D. G. Metabolic and hormonal responses to glucose and glucagon patients with infantile malnutrition. *Pediat. Res.*, **5**: 33-39, 1971.
140. Beas, F., I. Contreras, A. Maccioni & S. Arenas. Growth hormone in infant malnutrition: the arginine test in marasmus and kwashiorkor. *Brit. J. Nutr.*, **26**: 169-175, 1971.
141. Godard, C. & G. R. Zahnd. Growth hormone and insulin in severe infantile malnutrition. I. Plasma growth hormone response to hypoglycemia. *Helv. Paediatr. Acta*, **26**: 266-275, 1971.
142. Lunn, P. G., R. G. Whitehead, R. W. Hay & B. A. Barker. Progressive changes in serum cortisol, insulin and growth hormone concentrations and their relationship to the distorted amino acid pattern during the development of kwashiorkor. *Brit. J. Nutr.*, **29**: 399-422, 1973.
143. Leonard, P. J. Cortisol binding in serum in kwashiorkor: East African studies. En: **Endocrine Aspects of Malnutrition**. Proceedings of a Symposium sponsored by the Kroc Foundation. L. Gardner and P. Amacher (Eds.), 1973, p.355.
144. Beitins, I. Z., G. G. Graham, A. Kowarski & C. J. Migeon. Adrenal function in normal infants and in marasmus and kwashiorkor: plasma aldosterone concentration and aldosterone secretion rate. *J. Pediat.*, **84**: 444-451, 1974.
145. Flores, H., N. Pak, R. Maccioni & F. Monckeberg. Lipid transport in kwashiorkor. *Brit. J. Nutr.*, **24**: 1005-1011, 1970.
146. Coward, W. A. & R. G. Whitehead. Changes in serum lipoprotein concentration during the development of kwashiorkor and in recovery. *Brit. J. Nutr.*, **27**: 383-394, 1972.