

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**



TESIS DOCTORAL

**Comparación, en ratas, de dos tipos de restricción calórica  
(continua e intermitente) de la misma intensidad**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**María Teresa Peg Rodríguez**

Madrid, 2015



5306073052

**COMPARACION, EN RATAS, DE DOS TIPOS DE RES-  
TRICCION CALORICA (CONTINUA E INTERMITENTE)  
DE LA MISMA INTENSIDAD**

**MARIA TERESA PEG RODRIGUEZ**



*R. 23.215*

**Tesis presentada en la Facultad de Ciencias Biológicas de la Uni-  
versidad Complutense de Madrid para la obtención del grado de Doc-  
tor.**

Este trabajo ha sido realizado en el Laboratorio de Fisiología Animal de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid y en el Instituto de Investigación Bioquímica y de Nutrición "Don Juan Carlos I" de la Fundación Cuenca Villoro de Zaragoza, bajo la dirección conjunta de D. Arsenio Fraile Ovejero, Catedrático de Fisiología Animal de dicha Facultad y D. Francisco Grande Covián, Catedrático de Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza y Director del mencionado Instituto.

Quiero expresar mi reconocimiento a -  
D. Fernando Cuenca Villoro por poner a mi dispo-  
sición los laboratorios de la Fundación y el ma-  
terial necesario para la terminación de esta -  
Tesis.

También quiero agradecer su ayuda a todas  
aquellas personas, en Madrid y en Zaragoza, que,  
directa o indirectamente, han contribuido a que  
éste trabajo haya podido llevarse a cabo.

I N D I C E

	página
I.- <u>INTRODUCCION</u> .....	6
I-1.- HISTORIA .....	7
I-2.- FUENTES DE INFORMACION .....	8
I-2-1.- Estudios realizados durante épocas de Ham- bre .....	8
I-2-2.- Estudios en ayunadores voluntarios .....	9
I-2-3.- Estudios en enfermedades caquetizantes ...	9
I-2-4.- Estudios sobre sujetos obesos sometidos a un ayuno absoluto .....	9
I-2-5.- Estudios experimentales realizados en ani- males .....	10
I-2-6.- Discusión de las distintas fuentes de infor- mación .....	10
I-3.- RESERVAS ENERGETICAS .....	11
I-4.- SUPERVIVENCIA EN EL AYUNO ABSOLUTO .....	13
I-5.- INFLUENCIA DEL AYUNO SOBRE EL PESO CORPORAL .	13
I-6.- INFLUENCIA DEL AYUNO SOBRE LOS DISTINTOS ORGA- NOS Y TEJIDOS .....	16
I-6-1.- Musculatura .....	16
I-6-2.- Cerebro y Sistema Nervioso .....	17
I-6-3.- Hígado .....	17
I-6-4.- Bazo .....	18
I-6-5.- Riñones .....	19
I-6-6.- Glándula mamaria .....	20
I-6-7.- Pulmones .....	21
I-6-8.- Corazón y vasos sanguíneos .....	21
I-6-9.- Glándulas adrenales .....	23
I-6-10- Tiroides .....	23

I-6-11.- Glándula pituitaria .....	24
I-6-12.- Islotes de Langerhans .....	25
I-6-13.- Huesos.....	25
I-7.- CAMBIOS BIOQUIMICOS DURANTE AL AYUNO .....	26
I-7-1.- Cambios en la composición corporal .....	26
I-7-2.- Cambios en el Metabolismo Basal .....	27
I-7-3.- Cambios en el Metabolismo de tejidos - aislados .....	28
I-7-4.- Cambios enzimáticos .....	30
I-7-5.- Metabolismo protéico .....	30
I-7-6.- Metabolismo lipídico .....	33
I-7-7.- Metabolismo de los Hidratos de Carbono...	36
I-8.- INFLUENCIA DEL AYUNO SOBRE LA FISIOLOGIA DEL ORGANISMO .....	37
I-8-1.- Digestión .....	38
I-8-2.- Respiración .....	39
I-8-3.- Circulación sanguínea y función cardiaca.	39
I-8-4.- Excreción .....	40
I-8-5.- Temperatura corporal .....	40
I-8-6.- Endocrinología .....	41
I-8-7.- Función neuromuscular y capacidad para el trabajo .....	44
I-8-8.- Conducta. ....	46
I-9.- PERIODICIDAD EN EL AYUNO.....	46
II.- <u>MATERIALES Y METODOS</u> .....	53
II-1.- ANIMALES .....	54
II-2.- DISEÑO EXPERIMENTAL .....	54
II-2-1.- Experimento nº 1 .....	55
II-2-2.- Experimento nº 2 .....	56
II-2-3.- Experimento nº 3 .....	57

II-3.- ALIMENTACION .....	58
II-3-1.- Agua .....	58
II-3-2.- Comida .....	59
II-4.- SACRIFICIO DE LOS ANIMALES .....	59
II-4-1.- Ayuno .....	59
II-4-2.- Recolección de orina .....	60
II-4-3.- Anestesia .....	60
II-4-4.- Muerte del animal .....	60
II-4-5.- Recogida de sangre .....	60
II-4-6.- Recogida de órganos .....	61
II-5.- PARAMETROS Y TECNICAS EMPLEADAS .....	61
II-5-1.- Estudio del crecimiento .....	61
a).- Peso .....	61
b).- Comida .....	61
c).- Heces .....	62
II-5-2.- Estudio del peso y composición de órganos	62
a).- Peso .....	62
b).- Lípidos totales de epidídimo .....	62
II-5-3.- Constantes hemáticas .....	62
a).- Sangre completa .....	63
a-1.- Hemoglobina .....	63
a-2.- Valor hematocrito .....	63
a-3.- Glucosa .....	64
b).- Plasma .....	64
b-1.- Proteínas totales .....	64
b-2.- Acidos grasos libres .....	64
b-3.- Aminoácidos libres .....	65
II-5-4.- Eliminación de creatinina .....	66
II-5-5.- Celularidad del epidídimo .....	67
II-6.- METODOS ESTADISTICOS .....	68

III.- <u>RESULTADOS</u> .....	69
III-1.- EXPERIMENTO Nº 1 .....	70
III-2.- EXPERIMENTO Nº 2 .....	71
III-3.- EXPERIMENTO Nº 3 .....	74
III-3-1.- Crecimiento .....	74
III-3-2.- Peso y composición de órganos .....	80
III-3-3.- Constantes hemáticas .....	84
III-3-4.- Eliminación de creatinina .....	86
III-3-5.- Celularidad del epidídimo .....	88
IV.- <u>TABLAS Y GRAFICAS</u> .....	90
IV-1.- EXPERIMENTO Nº 1 .....	91
IV-2.- EXPERIMENTO Nº 2 .....	93
IV-3.- EXPERIMENTO Nº 3 .....	96
IV-3-1.- Crecimiento .....	96
IV-3-2.- Peso y composición de órganos .....	112
IV-3-3.- Constantes hemáticas .....	123
IV-3-4.- Eliminación de creatinina .....	134
IV-3-5.- Celularidad del epidídimo .....	138
V.- <u>DISCUSION</u> .....	141
V-1.- CRECIMIENTO .....	142
V-2.- PESO Y COMPOSICION DE ORGANOS .....	146
V-3.- CONSTANTES HEMATICAS .....	147
V-4.- ELIMINACION DE CREATININA .....	152
V-5.- CELULARIDAD DEL EPIDIDIMO .....	153

VI.- <u>CONCLUSIONES</u> .....	156
VI-1.- CRECIMIENTO .....	157
VI-2.- PESO Y COMPOSICION DE ORGANOS .....	158
VI-3.- CONSTANTES HEMATICAS .....	159
VI-4.- ELIMINACION DE CREATININA .....	160
VI-5.- CELULARIDAD DEL EPIDIDIMO .....	160
VII.- <u>BIBLIOGRAFIA</u> .....	161

# **INTRODUCCION**

## I-1.- HISTORIA.

El ayuno, o su consecuencia inmediata, el hambre, y el miedo a padecerla, han desempeñado un importante papel en la Historia de la Humanidad. El estudio completo del ayuno humano vendría a ser una Historia del Hombre ya que, en gran parte, ésta es una crónica de su búsqueda de alimentos.

Desde la época Prehistórica en la que el Hombre tenía que luchar en igualdad de condiciones con los animales para procurarse la comida, la Humanidad no ha dejado de padecer carencias de alimentos. En un principio fue la indefensión del Hombre frente a la Naturaleza pero después, a pesar de los avances tecnológicos que se fueron consiguiendo, siempre ha sufrido la Humanidad épocas de hambre debido a las catástrofes agrícolas o las guerras y sus consecuencias. Actualmente aún con el alto nivel técnico alcanzado, mil millones de personas padecen hambre; diez millones de niños sufren tan seria malnutrición que sus vidas corren peligro; cuatrocientos millones de personas viven en los

límites del ayuno; doce mil mueren diariamente de hambre y sólo en la India un millón de niños mueren cada año debido a malnutrición.(135).

## I-2.- FUENTES DE INFORMACION.

Debido a todo ésto, las repercusiones del ayuno, total o parcial, han sido causa de múltiples trabajos. Los conocimientos actuales que se poseen sobre la Fisiología del ayuno proceden de las siguientes fuentes:

### I-2-1.- Estudios realizados durante épocas de Hambre.

El primer trabajo publicado en el que se encontraba un estudio interesante sobre víctimas del hambre fue el de Porter, en 1889 (167), cuya mayor contribución fue la de aportar detalles sobre 459 autopsias de Indios de la zona de Madrás. Pero este trabajo casi no poseía datos acerca de las repercusiones del ayuno sobre las funciones del organismo.

A partir de éste han sido publicados muchos otros trabajos, generalmente realizados en épocas de guerra como fueron la ocupación de Bélgica en 1940-44 (26), - el ghetto de Varsovia en 1942 (4), el sitio de Leningrado (24), las víctimas de los campos de concentración alemanes (99) (123) y la guerra civil española (83).

I-2-2.- Estudios en ayunadores voluntarios.

Han sido realizados en individuos que se prestaron a ser objeto de cuidadosos estudios metabólicos en periodos de completa privación alimenticia (por ejemplo los ayunadores profesionales Succi, Cetti y Levanzin) o en periodos más o menos largos de restricción calórica (como el experimento de Benedict (13), el de Minnesota (111) y los más recientes realizados en el Laboratorio de Higiene Fisiológica de dicha Universidad (22) (23) ).

I-2-3.- Estudios en enfermedades caquectizantes.

Se puede obtener bastante información sobre el ayuno absoluto o la restricción calórica por el estudio de caquexias clínicas de diferentes etiologías. La más estudiada, desde nuestro punto de vista, es la provocada por la anorexia nerviosa aunque también existe alguna bibliografía sobre enfermos con estrechez esofágica o con cáncer gastrointestinal.

I-2-4.- Estudios sobre sujetos obesos sometidos a un ayuno absoluto.

En los últimos años, ha sido introducido el ayuno absoluto como medio de tratar la obesidad. Por estar es-

tos sujetos obesos controlados clínicamente, se ha podido obtener, en ellos, datos de considerable interés (81).

I-2-5.- Estudios experimentales realizados en animales.

Como en cualquier otra investigación fisiológica, los animales de experimentación han sido utilizados para obtener datos que pueden ser aplicados al Hombre o servirán para explicar algún aspecto determinado del problema.

I-2-6.- Discusión de las distintas fuentes de información.

Cada una de estas maneras de enfocar el estudio del ayuno tiene sus ventajas y sus inconvenientes. Así, durante las contiendas bélicas, se obtienen gran cantidad de datos pero el rigor científico en ellos no es tan grande como cuando se trabaja en un laboratorio. Por otra parte, en los individuos estudiados, junto con la desnutrición, suele coexistir otra serie de factores que pueden influir en los resultados.

Los experimentos con voluntarios humanos, son, desde luego, los ideales, siempre que sea posible

realizarlos. Pero, ¿hasta que punto éstos individuos - son representativos de la Humanidad?

Los datos obtenidos de enfermos caquéticos son de un valor limitado puesto que estos sujetos, además de desnutridos, poseen una enfermedad que altera, o - puede alterar, las constantes fisiológicas.

También poseen esta limitación los datos obtenidos en obesos, ya que estos individuos tampoco pueden ser considerados normales.

Finalmente, los datos hallados con animales de experimentación son muy interesantes al poderse variar las condiciones experimentales a voluntad del investigador. La dificultad estriba en que no todos pueden - aplicarse directamente al Hombre por las diferencias - existentes entre éste y las especies animales.

### I-3.- RESERVAS ENERGETICAS.

Puesto que el ser humano consigue permanecer vivo con dietas de valor calórico restringido, tiene que darse una adaptación al ayuno. Ha sido demostrado que se puede alcanzar balance calórico a un nivel más bajo, de energía, después de algún tiempo de restricción dietética. Pero esta adaptación, al contrario que otras -

como la adaptación a una presión de oxígeno baja o a cambios de temperatura, es casi totalmente pasiva y, en buena parte, consecuencia automática del uso de los tejidos como combustible.

Si la adaptación consiste en quemar sus propios tejidos vamos a ver de qué reservas energéticas dispone un individuo normal de 70 Kgrs. de peso:

Grasa .....	10-11 Kg....	100.000 Kcal.
Proteínas .....	10,5 Kg....	45.000 Kcal.
Hidratos de Carbono .	300 gr....	1.200 Kcal.
Total aproximado .....		146.000 Kcal.

Salta a la vista que la grasa es, cuantitativamente, la más importante reserva energética (9 Kcal/gr). Por otra parte, la grasa se puede almacenar sin retener agua, permitiendo mayor reserva calórica en menos peso y volumen.

Por lo contrario, el glucógeno, además de su menor rendimiento energético, al almacenarse retiene agua, aproximadamente 4 gr. por gramo de glucógeno (157). Lo mismo sucede con las proteínas. Respecto a éstas, hay que tener en cuenta que, además, por formar parte de las estructuras corporales, el individuo no puede prescindir de ellas.

I-4.- SUPERVIVENCIA EN EL AYUNO ABSOLUTO.

Aunque se suele citar la cifra de 40-60 días, en realidad ésta varía según las condiciones del individuo. La mayor que se conoce, para un hombre normal, es la de 74 días del alcalde de Cork que murió de inanición debido a haber declarado la huelga del hambre.

Sin embargo, en el tratamiento de mujeres obesas se ha llegado hasta los 315 días sin llegar a la muerte.

Los experimentos con animales demuestran que la duración de la supervivencia depende, fundamentalmente, de la intensidad metabólica del animal y de la cantidad, hasta un cierto límite, de grasa de reserva.

I-5.- INFLUENCIA DEL AYUNO SOBRE EL PESO CORPORAL.

La más obvia manifestación de la restricción calórica es la disminución del peso corporal, entendido como el peso total del individuo. La pérdida de peso depende de la intensidad de la restricción calórica y del trabajo, o gasto calórico, realizado. Con estas dos condiciones constantes durante un intervalo de tiempo, podemos decir, en general, que al principio la velocidad de la disminución será mayor que al fi-

nal del intervalo. Tanto es así que, si la restricción calórica no es demasiado intensa, el individuo puede adaptarse y dejar de perder peso al cabo de - cierto tiempo (111).

La mayoría de las personas pueden soportar una pérdida del 5-10% de su peso inicial sin sufrir, - prácticamente, desarreglos funcionales. Se consideran las peores épocas de hambre aquellas en las que los individuos pierden del 15 al 35% de su peso. Generalmente las personas no sobreviven a unas pérdidas mayores del 35-40%. Estas proporciones se refieren a personas normales, puesto que los obesos han llegado a perder un 72% (18) y en las anorexias hasta un 50% (14).

En los animales que hibernan la pérdida no excede del 20 o 25% y, en su mayor parte, se debe a la pérdida de grasa. La mayor disminución de peso observada en un mamífero fue la de un perro que murió después de 93 días de ayuno cuando su peso había descendido en un 65%.

Según estos datos, parece que "la pérdida de peso tolerada por el cuerpo no puede sobrepasar un cierto límite sin que resulte la muerte" (118). Hace muchos

años, Chossat (37) dedujo de sus observaciones en animales en ayuno que la muerte sobreviene cuando la pérdida de peso alcanza un 40% del peso inicial. Sin embargo, otros autores (235) no están de acuerdo, para ellos "no hay un estado, salvo el coma final, en que la enfermedad, desnutrición, sea irreversible".

Un factor importante en la resistencia a la desnutrición es la temperatura ambiental. Así, en la rata, la supervivencia al ayuno total es de 10 días a 20°C, pasa a los 15 días a 30°C, permanece igual a 35°C y muere el primer día si la temperatura llega o sobrepasa los 38°C (114).

Otro factor que influye es la edad: En general los viejos son más resistentes que los jóvenes (144).

También es importante el tamaño del animal; los más pequeños resisten menos tiempo, ya que el metabolismo por unidad de peso disminuye al aumentar el tamaño y por lo tanto las pérdidas en los animales pequeños son proporcionalmente mayores que en los animales grandes.

En general, podemos decir que, en condiciones normales, la resistencia al ayuno vendrá dada por las reservas energéticas almacenadas en el cuerpo y la in-

5306073052

tensidad de su catabolismo.

## I-6.- INFLUENCIA DEL AYUNO SOBRE LOS DISTINTOS ORGANOS Y TEJIDOS.

Existe gran cantidad de literatura respecto a la contribución de los diferentes órganos y tejidos a la pérdida de peso desde hace más de 100 años (p.ej. Chossat en 1843 (36)(37)(38) etc). Casi todos estos datos han sido obtenidos en autopsias, pero tienen dos limitaciones: Prácticamente sólo se refieren al peso, sin tocar el aspecto funcional y, en las personas, en su inmensa mayoría, se refieren a individuos muy desnutridos.

### I-6-1.- Musculatura.

La atrofia muscular es una característica notable de la desnutrición grave. La mayor parte de la información a este respecto es sobre animales y, en general, se puede decir que la pérdida proporcional muscular es muy parecida a la del cuerpo entero, Sin embargo hay que considerar que el porcentaje de materia seca en los músculos disminuye en el ayuno por lo que estos músculos contienen más agua que los normales, además de ser más pequeños. Lo que sucede es que

las fibras musculares disminuyen de diámetro pero sólo en casos de extremada emaciación se encuentra destrucción de células musculares (111).

#### I-6-2.- Cerebro y Sistema Nervioso.

El cerebro casi no disminuye de peso, hasta aumenta un poco en algunos casos, pero no se puede deducir de estos datos el que el cerebro sea "inmune" al ayuno. Se observan en él algunas alteraciones histológicas que sugieren que la pérdida en peso del tejido cerebral es mayor que la indicada por el peso en bruto del cerebro. Parte de la estabilidad del peso cerebral puede explicarse por la sustitución de materias sólidas por agua, aun cuando el contenido total de nitrógeno parece variar muy poco. Las degeneraciones citológicas son frecuentes, pero no siempre presentes.

Los cambios en la médula espinal son muy parecidos a los del cerebro. Los nervios periféricos son bastante resistentes aunque a veces presentan una ligera atrofia de la vaina de mielina. Las células nerviosas muestran más a menudo degeneraciones como vacuolas o cromatolisis (111).

#### I-6-3.- Hígado.

A pesar de la variabilidad de este órgano que di-

ficulta la interpretación de los datos individuales, se puede afirmar que en casi todos los casos de ayuno o de hiponutrición crónica existe una gran pérdida en peso del hígado mayor, relativamente, que la experimentada por el peso corporal.

Los cambios citológicos pueden ser una simple - atrofia, hemosiderosis, vacuolación y degeneración de las mitocondrias.

La pérdida de peso experimentada por el hígado no puede ser atribuida meramente a una pérdida de agua pero debido a la gran labilidad del agua, glucógeno, proteína y grasa hepáticas, resulta difícil - calcular las pérdidas relativas. Según Addis (1) el hígado de la rata pierde el 40% de sus proteínas y - según Uchlinger (217) puede perder hasta las cinco - sextas partes del protoplasma de sus células. La grasa, según Terroine (212), no disminuiría y para Voelkel (219) y Uchlinger (217) la degeneración grasa del hígado ocurre frecuentemente en individuos con hiponutrición crónica.

#### I-6-4.- Bazo.

El bazo, quizás aún más que el hígado, muestra - una gran variabilidad en individuos normales, por lo -

que los análisis cuantitativos para determinar los efectos del ayuno son muy difíciles.

En desnutriciones simples, el bazo puede perder un poco más de peso, relativamente, que el cuerpo entero pero como junto con la desnutrición suelen coexistir en épocas de Hambre otras enfermedades como paludismo o tuberculosis de efectos opuestos, los datos obtenidos en estas circunstancias son muy variables.

Los cambios estructurales que se observan en este órgano son, generalmente, una obliteración parcial de los cuerpos de Malpigio, una atrofia del tejido linfoide, una reducción de los espacios sinusoidales esplénicos y pigmentación. Debido a la atrofia del parénquima, las trabéculas y la cápsulas aparecen muy prominentes y pueden mostrar signos de fibrosis y de esclerosis. La hemosiderosis, que aparece bastante a menudo, se atribuye a la destrucción de eritrocitos (111).

#### I-6-5.- Riñones.

Los riñones sufren una atrofia tanto en la hiponutrición aguda como en la crónica pero, generalmente, la proporción de peso perdido es algo menor que la ex-

perimentada por el cuerpo entero. En algunos casos inclusive no hay diferencias con los normales en los seres humanos. Sin embargo, en los animales experimentales, se observa en todos ellos una disminución en el peso aunque de una magnitud inferior a la del peso total (aproximadamente un 50% menos).

En casi todos los casos existe una hiperemia del cortex y de la médula salvo cuando hay mucho edema.

El crecimiento y desarrollo de los riñones en ratas jóvenes fue estudiado cuantitativamente por Kittelson (113) el cual encontró que una hiponutrición grave retarda el crecimiento de la médula menos que el del cortex y puede cesar completamente la formación de nuevos glomérulos renales aunque los ya existentes completan su desarrollo.

Lo más notable acerca del comportamiento de los riñones es que, aún en los casos de máxima desnutrición, el riñón mantiene su función y no aparecen ni albuminuria ni uremia.

#### I-6-6.- Glándula mamaria.

Los datos acerca de estas glándulas son bastante discordantes; en algunos casos en épocas de Hambre la atrofia del pecho parece ser muy grande, pero en algunos

casos de anorexia nerviosa, existe una notable preservación del pecho.

Lo mismo sucede con la secreción de leche y la mayoría de los investigadores opinan que hay una reducción en el volumen de la leche secretada pero no cambios en la composición.

#### I-6-7.- Pulmones.

En la mayoría de los casos, tanto en la desnutrición crónica como en la aguda, los cambios en los pulmones son mínimos. Lo que parece existir es una mayor tendencia de los pulmones a padecer distintas enfermedades como tuberculosis, pulmonía y bronquitis.

#### I-6-8.- Corazón y vasos sanguíneos.

Los textos de cardiología, de fisiología o de nutrición dicen que el corazón es resistente frente a la hiponutrición y no sufre, prácticamente, de atrofia o degeneración. Esta idea hasta ha sido incorporada a un principio que proclama la sabiduría de la Naturaleza al proteger los "órganos más vitales" (corazón y cerebro) durante el ayuno.

Pero esto es un error que se ha repetido de un texto a otro. El origen se halla en un trabajo publi-

cado por C. Voit en 1866 (220) según el cual los corazones de dos gatos, uno normal y el otro desnutrido, pesaban prácticamente lo mismo aún cuando existía una diferencia del 30,5% entre los pesos de los músculos voluntarios de ambos gatos. Inexplicablemente ha sido este trabajo al que los libros de texto se refieren a pesar de que posteriores trabajos como las monografías sobre el ayuno de Morgulis (144) y de Jackson (106) lo invalidan.

Todos los trabajos realizados en animales demuestran que el corazón experimenta una pérdida en peso que proporcionalmente oscila entre el 70 y el 90% de la pérdida total del animal. Algunas veces la pérdida es mayor como en las palomas de Chossat (37) puesto que habiendo perdido un 40% del peso total corporal, su corazón disminuyó en un 45% de su peso. Si el animal está todavía en época de crecimiento, el corazón crece menos todavía que algunos otros órganos. En las personas también disminuye el peso del corazón en parecida proporción que el peso corporal total.

El corazón desnutrido se caracteriza por su blandura, palidez y flaccidez. Las coronarias están muy visibles en parte debido a la desaparición de la

grasa epicárdica y el edema subpericárdico es bastante frecuente. A nivel microscópico se observa una pérdida de estraiaciones transversales de la fibra muscular y una mayor abundancia de núcleos debido a la disminución del sarcoplasma.

En cuanto a los vasos sanguíneos no presentan ni arteritis activa ni reacciones inflamatorias, pero sin embargo no son raros los fenómenos embólicos. Según Lamy et al. (123), el mayor efecto causado por el ayuno a los vasos sanguíneos es la aparición precoz de cambios que normalmente se dan en edades más avanzadas.

#### I-6-9.- Glándulas adrenales.

Los estudios de los cambios provocados por la desnutrición en las glándulas endocrinas de los animales experimentales tiene la ventaja de no verse complicadas por otros factores que se dan en los seres humanos. En la rata albina adulta, la inanición crónica, que provoca una pérdida de un 33% del peso corporal total, causa una disminución del 8,9% del peso de las glándulas adrenales, sin embargo el ayuno agudo aumenta el tamaño de las suprarrenales (69).

#### I-6-10.- Tiroides.

Está bastante comprobado que el tiroides se atrofia durante el ayuno. Según Hinz (94) la adaptación a un régimen hipocalórico se realiza mediante un cambio en la actividad del tiroides por lo que es bastante frecuente la aparición de hipotiroidismo en época de ayuno. Algunos investigadores (123) encuentran el tiroides modificado (epitelio fino, vesículas anchas) mientras otros prácticamente no observan cambio alguno en su Histología (99)(200).

En la rata el tiroides también se atrofia y los cambios histológicos incluyen simple atrofia, vacuolización del citoplasma, degeneración granular y núcleos hipercrómicos y picnóticos.

#### I-6-11.- Glándula pituitaria.

Existe muy poca bibliografía a éste respecto. Parece estar atrofiada y en algunos casos puede presentar modificaciones: congestionada, hemorrágica, destrucción del epitelio, eosinofilia.

En las ratas experimenta una pérdida de peso debida, en su mayor parte, a las células parenquimatosas. Así mismo, en ratas con restricción calórica crónica, la pituitaria se muestra hipofuncional. Muchos de los efectos del ayuno se pueden achacar a la

desnutrición de la pituitaria que provoca una disminución en la secreción de hormonas.

I-6-12.- Islotes de Langerhans.

La hiponutrición es beneficiosa en los casos de diabetes (111). A la vista de la disminución de la actividad de las otras glándulas endocrinas, debería esperarse una menor producción de insulina. Si este fuera el caso sería interesante el que se diese una menor incidencia de la diabetes al existir una menor producción de insulina.

Pero con el ayuno hay una menor ingesta de carbohidratos y por lo tanto una menor necesidad de insulina que junto con la existencia de pocos cambios atróficos (salvo en los estados extremos de desnutrición) podrían explicarse los resultados.

Cuando la desnutrición es más intensa, el páncreas pierde peso, aproximadamente en la misma proporción que el total del organismo, y puede existir degeneración en sus células.

I-6-13.- Huesos.

Puesto que los principales componentes de los huesos son minerales, agua, grasa y proteínas, sería

de esperar que su variación fuese la misma que en el resto del organismo. Sin embargo el esqueleto pierde mucho menos peso que el organismo entero y en él los minerales disminuyen proporcionalmente menos que los componentes orgánicos. Lo que provoca la desnutrición es una mayor incidencia de las enfermedades óseas.

#### I-7.- CAMBIOS BIOQUIMICOS DURANTE EL AYUNO.

El suministro de materiales para la obtención de energía química durante el ayuno y la hiponutrición es inadecuado. Este hecho altera tanto las cantidades de reactivos en los tejidos corporales como la proporción de sus reacciones. No hay indicaciones de que aparezcan procesos metabólicos nuevos o diferentes en el catabolismo de la hiponutrición o en el anabolismo de la rehabilitación.

##### I-7-1.- Cambios en la composición corporal.

Los cambios en el peso del cuerpo nos dicen la pérdida de masa corporal pero no distinguen entre los diferentes materiales que la componen. En esta pérdida de peso están comprendidas, principalmente, las pérdidas de agua, grasa y proteínas pero la proporción de estos componentes varía según las circunstancias. A lo largo del ayuno o de la restricción calórica la

pérdida inicial se debe, principalmente, al agua, pero después va disminuyendo su proporción y van aumentando las de grasa y proteínas hasta que por último no hay, esencialmente, pérdida de agua.

#### I-7-2.- Cambios en el Metabolismo Basal.

El descenso del metabolismo basal es uno de los hechos fisiológicos más importantes en la adaptación a la restricción calórica pudiendo llegar a ser del orden de -30 o -40% y aún más bajo (110). Para interpretar este descenso caben dos posibilidades: Un cambio en el metabolismo de las células o solamente la consecuencia de la pérdida de peso o tejido activo. Tanto en animales como en seres humanos sometidos a restricción calórica total (114)(144), disminuye el metabolismo basal por unidad de peso y lo mismo se observa cuando la restricción calórica es parcial aunque en este caso la disminución es menor en los animales y mucho mayor en el hombre (46)(82)(111).

Este descenso del metabolismo basal por unidad de peso tiene lugar durante las dos o tres primeras semanas de experimentación permaneciendo después bastante constante por lo que la disminución posterior del metabolismo basal se debe únicamente a la pérdida de tejido activo.

La disminución del metabolismo basal por unidad de peso se explica por una disminución en la actividad metabólica de las células del organismo. Pero hay que tener en cuenta que los distintos tejidos tienen diferentes niveles de actividad metabólica por lo que la pérdida de cada tipo de tejido va a afectar de distinta manera al metabolismo según sea la actividad de ese tejido. Se ha comprobado que el hígado experimenta una gran reducción en el consumo de oxígeno así como en el peso, contenido proteico y actividad oxidativa al comienzo de la restricción calórica. La disminución de la actividad metabólica del hígado puede explicar (82) la mayor parte del descenso del metabolismo basal en los experimentos con restricción calórica semitonal. Parece pues probable, que el descenso del metabolismo basal por unidad de peso se debe a que, en el principio del ayuno, se pierden, principalmente, tejidos muy activos metabólicamente, mas bien que a un descenso del metabolismo de todas las células del organismo, aunque éste puede estar reducido.

I-7-3.- Cambios en el Metabolismo de tejidos aislados.

La disminución del metabolismo por unidad de -

peso se ha quedado confirmada por los estudios en tejidos in vitro. Así se ha visto, que disminuye el consumo de oxígeno en el diafragma de rata, en el hígado y en el cerebro.

Así, pues, el metabolismo de los tejidos, in vitro, está condicionado por los antecedentes nutricionales del organismo. El ayuno estimula la liberación de ácidos grasos no esterificados por el tejido adiposo y disminuye la lipogénesis.

La síntesis de ácidos grasos, a partir de acetato, es prácticamente nula y está disminuida también la síntesis a partir de glucosa (29). Se ha observado que existe una correlación entre la lipogénesis y la vía del fosfogluconato; cuando aumenta (o disminuye) la cantidad de glucosa metabolizada por esta vía, bien sea por efecto de la insulina o por variar su concentración en el medio, la síntesis de ácidos grasos (28)(107) aumenta o disminuye paralelamente a la utilización de glucosa.

El ayuno hace también que disminuya la síntesis proteica medida por incorporación de aminoácidos marcados con  $C^{14}$  en el diafragma de rata (234).

#### I-7-4.- Cambios enzimáticos.

Los cambios en la actividad enzimática podrían explicar los cambios metabólicos y representarían una adaptación al ayuno (114).

El ayuno disminuye la actividad de numerosas enzimas en el hígado de rata (p.ej. amilasa, catalasa, láctico, deshidrogenasa, fosfatasa ácida y alcalina, fosforilasa, etc.) aumenta la de otros (glucosa-6-fosfatasa, fosforilasa a) y no afecta a algunos (glutámico deshidrogenasa, triptófano peroxidasa).

La mayoría de estos estudios se han realizado en animales aunque existen trabajos en el hombre pero son más difíciles de interpretar.

Por otra parte es difícil decidir si los cambios enzimáticos son una consecuencia directa de la restricción calórica o son producidos por cambios en la concentración de los sustratos debido a una influencia hormonal.

#### I-7-5.- Metabolismo proteico.

El metabolismo del nitrógeno ha ocupado un lugar muy importante en casi todos los estudios de desnutrición o ayuno.

Una pérdida neta de nitrógeno en un organismo - significativa, obviamente, que se está destruyendo o gastando tejido vivo, si se acepta la teoría de que en el cuerpo existen muy pocas o ninguna reserva de proteínas.

En el ayuno agudo la excreción urinaria de nitrógeno en un día varía ampliamente según el estado nutritivo anterior, la magnitud del déficit calórico y la duración del ayuno. A partir de los datos obtenidos, se observa que el metabolismo proteico se adapta al ayuno agudo pero sólo lo hace lentamente: la pérdida de nitrógeno continúa hasta, por lo menos, una semana antes de alcanzar el nivel mínimo de peso.

La desnutrición crónica implica tanto un déficit calórico como un déficit proteico. La cantidad mínima de proteínas para mantener el balance nitrogenado no disminuye en personas con dieta hipocalórica y solamente cuando el déficit es muy grande, la pérdida neta de nitrógeno es independiente del contenido proteico de la dieta.

De todo esto se deduce que una parte significativa del déficit calórico se cubre a expensas de catabolismo de proteínas del organismo, proteínas a las -

que cada órgano contribuye en distinta proporción. - En los experimentos en animales el contenido proteico por unidad de peso de cuerpo sin grasa permanece casi constante durante el ayuno (84)(221)(227) lo que simplemente significa que el cuerpo tiende a perder agua en la misma proporción que la pérdida neta del nitrógeno.

Como el balance del nitrógeno no es demasiado seguro como índice de desnutrición de tejidos, muchos investigadores prefieren tomar el nivel de proteínas en el plasma sanguíneo como reflejo de las reservas de nitrógeno en el cuerpo: puesto que las proteínas plasmáticas se mantienen gracias a los depósitos de los tejidos de reserva y a las proteínas ingeridas con la dieta. Un descenso en el nivel de proteínas en el suero será siempre señal de que han disminuido las proteínas en los tejidos.

Sin embargo como la cantidad de sangre y plasma en el individuo también varía, no se puede referir uno solamente a la proporción de proteínas: en algunos casos, esta proporción no varía o incluso aumenta. Por todo ésto, actualmente se usan para reflejar la pérdida de tejido activo, los cambios en la hemoglobina pues lo reflejan mucho más fielmente.

Ultimamente, existe gran interés en estudiar el comportamiento de los aminoácidos libres del plasma - pues ya es sabido que la concentración de nitrógeno - amínico durante el ayuno disminuye ligeramente. Cada aminoácido se comporta de distinta manera. Uno de los más interesantes es la alanina que es considerado el principal aminoácido glucogénico y cuya concentración desciende rápidamente al comienzo del ayuno.

Otro índice muy empleado en los estudios de nutrición es la eliminación de creatinina urinaria puesto que se considera un reflejo del tamaño de la masa muscular. La creatinina proviene de la fosfocreatina y más del 90% de ésta se encuentra en el músculo (17) - (141) por lo que existe una correlación entre la cantidad de creatinina eliminada y la masa muscular (35)(68) (218)(222).

#### I-7-6.- Metabolismo Lipídico.

Puesto que, como hemos visto, la grasa representa en el organismo animal el principal depósito de energía, van a existir marcados cambios en esos depósitos.

Como es lógico, estos depósitos disminuyen considerablemente durante la restricción calórica simple, el ayuno total y la restricción calórica unida a ejercicio

físico (8)(119)(120)(170)(183)(206)(207)(208).

Aunque era conocido desde hace muchos años esta contribución de la grasa almacenada al mantenimiento del organismo en situaciones hipocalóricas, el mecanismo que hace posible su utilización se ha descubierto mucho más tarde, en estos 20 a 25 últimos años.

La grasa que desaparece de los depósitos durante la restricción calórica es metabolizada, principalmente, fuera de las células adiposas, en cualquier otra parte del cuerpo con la excepción del cerebro. La grasa, por tanto, va a tener que ser llevada a su destino a través de la sangre. Efectivamente, aparece una "lipemia de ayuno" aunque existen muchas y marcadas diferencias en las distintas especies animales y entre ellos al Hombre. Dentro de las distintas fracciones lipídicas de la sangre, hay una, los ácidos grasos no esterificados o ácidos grasos libres, que constituye la forma fisiológica del transporte de grasa. Estos ácidos grasos, asociados a la fracción de albúmina, aumentan durante la restricción calórica (52)(75)(124). A pesar de que son sólo una pequeña parte de los lípidos sanguíneos (unos 15 mg/100 ml de plasma en un hombre normal después de 16 horas de ayuno) son responsables del transporte de unos -

160 gr. de grasa diarios debido a su enorme velocidad de renovación (1,5 a 2 minutos de vida media). La oxidación de los ácidos grasos es tan importante para el aporte de energía cuando existe una restricción calórica que Fredrikson y Gordon (70) han introducido el término "homeostasis calórica" para describir este papel que desempeñan en la movilización de las reservas energéticas.

La liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo, consecutiva a la lipólisis de los triglicéridos en él acumulados, está gobernada por la concentración de glucosa en sangre y por una serie de factores hormonales. Hay hormonas lipolíticas o adipocinéticas, que aumentan la actividad lipolítica del tejido adiposo in vivo e in vitro, como las catecolaminas, el glucagon y varios péptidos hipofisarios, aunque su efecto varía según las especies. Actualmente, se cree que la elevación de ácidos grasos libres está relacionada con un descenso en la concentración de insulina, hormona antilipolítica.

Para algunos autores (28) la concentración de insulina es el principal factor hormonal que favorece el aumento de la utilización de grasa durante el ayuno.

Una consecuencia de la oxidación de grasa en grandes cantidades es la aparición de la cetosis. Ha quedado demostrada la elevación de la concentración de cuerpos cetónicos en la sangre como consecuencia del ayuno (11)(25)(76)(208). La producción de cuerpos cetónicos parecía ser la consecuencia de una insuficiencia de NADPH reducido debido a una falta del shunt de las pentosa fosfato (161). Actualmente, se piensa que la cetogénesis puede deberse a dos causas. Una sería la disminución en la concentración de oxalacetato, debido a su utilización para la gluconeogénesis, lo cual frenaría la oxidación del acetyl-CoA. La otra causa podría ser un aumento en la oxidación de ácidos grasos para generar ATP.

#### I-7-7.- Metabolismo de los Hidratos de Carbono.

Contrariamente a lo que sucede con la grasa, el organismo no es capaz de acumular grandes cantidades de carbohidratos, unos 150 gr. según Benedict (12). Sin embargo la glucosa es el principal y casi exclusivo metabolito energético para algunos tejidos (cerebro). Aún cuando exista un aporte bajo o nulo de glúcidos, el organismo tiene que seguir proporcionando glucosa a esos tejidos. Los pequeños depósitos existentes van a desaparecer muy pronto (93)(186) -

(208) y el organismo va a tener que obtener la glucosa de otras fuentes - o sea de las grasas o de las proteínas-. Aunque la gluconeogénesis a partir de las grasas no está muy bien demostrada en el organismo animal, sí que se sabe que una de las funciones de las proteínas durante la restricción calórica está relacionada con el mantenimiento del nivel de glucosa en sangre. De ahí el fenómeno llamado "efecto economizador de proteínas de los hidratos de carbono" es decir que la administración de hidratos de carbono en dietas hipocalóricas hace que disminuya la excreción de nitrógeno urinario o sea, la destrucción de proteínas.

Los cambios en la glucemia durante el ayuno han sido frecuentemente estudiados pero la interpretación de los resultados es complicada debido a las diferencias entre las distintas especies animales, los efectos de las dietas previas y otros factores. Cuando una dieta equilibrada precede al ayuno, el Hombre y la mayoría de los animales muestran un descenso inicial de la glucemia que gradualmente vuelve al nivel inicial (111). Si junto al ayuno coexiste un trabajo físico, el descenso es más marcado (206).

## ORGANISMO.

La hiponutrición origina rápidamente numerosos cambios fisiológicos que se van haciendo mayores si la restricción calórica se mantiene. Estos cambios - funcionales pueden ser considerados, en su mayoría, como adaptaciones del organismo en la medida que permite la supervivencia en el ayuno. Casi todos ellos, son el resultado de una alteración bioquímica inicial previa. Por lo tanto, la diferenciación entre los cambios puramente fisiológicos y los bioquímicos es, en general, una separación arbitraria.

### I-8-1.- Digestión.

Casi todos los informes de lugares con problemas de desnutrición colocan en lugar prominente los trastornos intestinales. La diarrea es quizás la manifestación patológica aparente más frecuentemente - observada. En la mayoría de los casos no se encuentran gérmenes patógenos y estas diarreas son resistentes a las sulfonamidas. La causa puede ser variada -- aunque generalmente de origen alimenticio ya que se cura con una buena alimentación. Muchas veces puede aparecer la diarrea por comer productos que normalmente no se usan como alimento; para calmar de alguna manera el hambre.

Otros trastornos bastante frecuentes son la hipoclorhidria y alteraciones de la motilidad gástrica. - También se han descrito, además de pérdida de peso, - cambios en la función hepática asociados con los estados de hiponutrición.

Otro órgano digestivo afectado es el intestino delgado, que, pierde peso y en el que pueden aparecer úlceras, así como en el estómago.

#### I-8-2.- Respiración.

Existe poquísima información en la literatura sobre el hambre y la desnutrición acerca de los procesos respiratorios. La hiponutrición se asocia con una mayor incidencia de tuberculosis y de bronquitis. Por otra parte (13)(111) existe una disminución del cociente respiratorio y de la capacidad vital de los pulmones.

#### I-8-3.- Circulación sanguínea y función cardiaca.

Dentro de los síntomas más típicos de la desnutrición severa hay que incluir algunos relacionados - directa o indirectamente con el aparato circulatorio: bradicardia, hipotensión, baja temperatura epidérmica, vértigo y ligera cianosis. En general todos ellos apuntan a una reducción del trabajo del corazón y del ce-

ciente circulatorio pero sin que esta reducción lleve consigo ningún daño funcional serio: como existe una  $\theta$  reducción metabólica, la demanda de oxígeno es menor y puede ser que el margen de seguridad hasta esté aumentado.

#### I-8-4.- Excreción.

Como en la orina de personas desnutridas no aparece, generalmente, ni proteínas, ni células, ni pus, ni azúcar, la poliuria puede ser debida a una mayor ingesta de agua, para llenar de algo el estómago y en la sangre no existen las características de un fallo renal. Pero, aunque tampoco el edema se debe a un fallo renal, la función renal no es normal en la desnutrición. Si no hay proteínas ni glucosa en orina puede ser, simplemente, porque el organismo dispone de muy poca cantidad y no porque el riñón los conserve. En ratas se ha demostrado que, en ayuno total, existe una disfunción renal con marcada hematuria y moderada proteinuria y que la filtración glomerular disminuye (215). También es menor la filtración glomerular en personas obesas en tratamiento.

#### I-8-5.- Temperatura corporal.

El que los individuos desnutridos sean muy sen-

sibles al frío y que su temperatura corporal descendida, parece indicar un fallo de los mecanismos termorreguladores.

Lógicamente, este fallo se pondrá más de manifiesto cuando la temperatura ambiente no sea muy alta ya que es entonces cuando el organismo debe colaborar más activamente para que la temperatura corporal siga siendo la misma. En animales, ha quedado demostrada la existencia de un fallo en los mecanismos termorreguladores por una diferencia mayor de lo normal (38) (144) entre las temperaturas diurnas y nocturnas, la influencia de la temperatura externa sobre el tiempo de supervivencia (114) o la mayor mortalidad causada por el frío en animales desnutridos (136).

En los seres humanos, el descenso de la temperatura corporal no es muy marcado pero existe, como ha quedado demostrado en los experimentos de Carnegie (111) y de Minnesota (23)(82).

#### I-8-6.- Endocrinología.

Como algunas manifestaciones del ayuno son similares a ciertos síntomas de enfermedades por deficiencias endocrinas, podría deducirse que la restricción calórica provoca una disminución de la actividad

endocrina. Sin embargo, las glándulas endocrinas desempeñan, lo mismo que en otras situaciones, un papel importante en la adaptación del organismo al ayuno.

El problema, al estudiar el aspecto endocrino del ayuno, es que no existe mucha información acerca de cambios de actividad endocrina causados por una restricción calórica ya que la mayoría de las observaciones han sido realizadas en pacientes desnutridos hospitalizados (163) o post-mortem en pacientes muertos por inanición (237).

En los animales ya hemos visto, al tratar de la influencia del ayuno sobre los órganos, que, generalmente, la desnutrición provoca una atrofia de los órganos endocrinos. Así, el cuadro de desnutrición de la rata ha sido descrito (146) como "seudohipofisectomía" por su semejanza con la rata hipofisectomizada. La actividad de la glándula pituitaria está disminuida en el ayuno pero no totalmente pues sigue existiendo algo de producción de hormonas pituitarias (57).

Para algunos (111), el retraso en el crecimiento en el ayuno puede ser achacado a una menor producción de hormona del crecimiento de la misma manera -

que los cambios regresivos del tiroides pueden deberse a una baja producción de hormona tirotrófica. En el Hombre, el efecto del ayuno sobre la pituitaria es más difícil de ver y demostrar (16)(111).

La poca actividad del tiroides se piensa que es la culpable del descenso del metabolismo basal pero existen controversias acerca de la mayor o menor captación de  $I^{131}$  por el tiroides hipoalimentado (31)(174).

El aumento de peso de las glándulas adrenales parece indicar una mayor actividad cortical durante el ayuno. En el Hombre, la restricción proteica unida a la calórica (102) altera el catabolismo de los esteroides adrenales pero sin que varíe significativamente el nivel de los corticosteroides de acción hormonal.

El páncreas de ratas con desnutrición aguda (116) muestra signos de inactividad de las células beta y de hiperactividad de las células alfa. Si las células beta están inactivas quiere decir que habrá menos insulina y este descenso de la concentración de insulina puede explicar la reducción de la lipogénesis y de la síntesis proteica y favorecer

la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo, fenómenos que se observan durante una restricción calórica.

Las glándulas sexuales también son afectada por la desnutrición: la libido disminuye y aparece generalmente amenorrea.

I-8-7.- Función neuromuscular y capacidad para el trabajo.

La literatura acerca de los trastornos neurológicos durante la hiponutrición es extensa (111); pero algunas de las anomalías parecen deberse a carencias específicas más bien que a un simple déficit calórico y en muchos casos es difícil separar los efectos de la deficiencia específica de los del déficit calórico. En el experimento de Minnesota (111) los cambios neurológicos fueron mínimos y seguían la norma de los observados en Europa en zonas desnutridas.

Durante el ayuno absoluto, (92), un trabajo intenso (550 Kcal/hora) hace que aumente, a partir del segundo día, el número de pulsaciones (10 a 15 más por minuto que en los controles) y la ventilación pulmonar y que descienda la concentración de azúcar en sangre (unos 25 mg.por 100 ml); pero estas cons-

tantes no experimentan más cambios en los días siguientes.

La energía necesaria para llevar a cabo un trabajo físico se obtiene, directa o indirectamente, del alimento ingerido. Cuando la cantidad de alimento es inferior a la necesaria para obtener la energía precisada para realizar todos los procesos que realiza un organismo, este organismo tendrá que utilizar sus reservas de grasa. Si el déficit calórico tiene una duración tal que se llegan a agotar esas reservas, la energía habrá que obtenerla de los constituyentes esenciales de la célula. Por todo esto, es lógico que un ser desnutrido tienda a realizar el menor gasto posible de energía. Por otra parte, es bien conocido que la capacidad para realizar un trabajo físico disminuye cuando la hiponutrición se sufre durante periodos largos; la somnolencia es un aspecto característico del ayuno, y en los casos extremos el individuo no puede andar ni siquiera mantenerse erguido.

La capacidad para realizar un trabajo "anaeróbico" (tan intenso que sólo puede mantenerse unos pocos minutos) disminuye mucho con el ayuno absoluto (hasta un 40% de la normal) (111). Si el ayuno no es absoluto, aunque la desnutrición sea grande, la capa-

cidad se mantiene bastante bien si el periodo de desnutrición es corto aunque baja el nivel de glucosa en sangre. Si la duración del periodo desnutrido es más larga, la capacidad para realizar un trabajo anaeróbico llega a ser sólo la tercera parte de la de los controles.

#### I-8-8.- Conducta.

Aunque el efecto de la deficiencia calórica está a menudo complicado por otros factores psicológicos asociados a ella, existen unos cuantos hechos que pueden observarse en casi todas las circunstancias en las que existe un déficit calórico. Una característica notable del hombre desnutrido es su gran apatía y su desgana para emprender cualquier tipo de actividad. El individuo hipoalimentado nos aparece como torpe e irresponsable aunque los tests demuestran que no está alterada la capacidad intelectual (111).

La reducción espontánea de los movimientos físicos y la adopción de posturas que economizan energía, puesto que ambas ahorran energía, desempeñan un papel importante en la adaptación al ayuno (111)(209).

#### I-9.- PERIODICIDAD EN EL AYUNO.

Como hemos visto, existe una enorme cantidad de trabajos, tanto en animales como en el Hombre, en los que se modifica o el valor calórico de la dieta o las proporciones de los distintos componentes de la misma. Pero no han sido solamente estos dos los enfoques posibles para estudiar la relación entre nutrición-organismo. Algunos investigadores propusieron la idea de que la frecuencia de la ingestión calórica es otra variable que puede influenciar profundamente el metabolismo de varios órganos y tejidos y también al animal como un todo y hasta puede tener consecuencias patológicas en algunos casos.

El estudio de la distribución de la ingesta y sus influencias se ha enfocado, en general, de tres maneras diferentes:

La primera de ellas consiste en disminuir el tiempo de acceso al alimento (p.ej. las ratas sólo pueden comer durante 1 ó 2 horas al día). Con este tipo de experimentación convertimos un animal, que es un "nibbler" (que come pequeñas cantidades cada vez pero a intervalos muy cortos) en un "gorger" (de la palabra inglesa "hartazgo") o "meal-fed" (comidas más copiosas separadas por intervalos grandes y fijos).

El segundo tipo de experimentación es bastante

parecido al primero pero en él los animales son - -  
alimentados a la fuerza dos veces al día ("force-fed")  
mediante intubación gástrica.

Finalmente, la tercera manera de enfocar el -  
problema es producir un ayuno intermitente, o sea, -  
distribuir la ingesta calórica de manera que alternen  
periodos de libre acceso a la comida con periodos de  
ayuno absoluto o parcial. Se diferencia del primer -  
tipo en que en éste los periodos, tanto de acceso al  
alimento como de ayuno, son más prolongados, general-  
mente 24 horas o más.

Aunque éstos son los tres tipos de enfoque más  
importantes, existen otras variantes como por ejemplo  
si el tiempo en el que se tiene acceso a la comida -  
coincide con un periodo activo o inactivo del animal.

El denominador común de todos estos esquemas -  
alimenticios es que unas veces el organismo debe res-  
ponder a un gran aporte alimenticio mientras que en -  
otros periodos más largos el tracto gastrointestinal  
está vacío. Debido a ello, van a aparecer una serie  
de alteraciones en el organismo, las más importantes  
de las cuales las podemos ver en el siguiente cua--  
dro, tomado de Fábry y Tepperman (59)

CAMBIOS EXPERIMENTADOS

ESQUEMA ALIMENTICIO

Hipertrofia del estómago y del intestino delgado .....	I , H
Aumento de la actividad de enzimas del páncreas .....	H
Mayor absorción intestinal de glucosa .....	I , H
Aumento del C.R. del animal y del hígado aislado .....	H , I
Mayor lipogénesis en hígado aislado .....	H , I
Síntesis de proteínas y a.nucleicos aumentada en tejido adiposo .....	H
Aumento de la grasa corporal .....	FF , I
Nivel postpandial de insulina en suero aumentado .....	H
Aumento de la sensibilidad del tejido adiposo frente a la insulina .....	H
Factor sérico que interfiere con el efecto biológico de la insulina en el músculo ..	H
Sensibilidad del animal frente a agentes diabetogénicos aumentada .....	H , FF
Hipertrofia de la vesícula biliar .....	I
Aumento en la síntesis hepática de colesterol .....	H , I

---

FF : Alimentación forzada

H : Alimentos disponibles sólo 1-2 horas al día

I : 1-3 días de ayuno alternando con periodos de realimentación

La elevación de las actividades de diferentes enzimas hepáticas o del tejido adiposo, indica que los tejidos de éstos animales están bien equipados para hacer frente al aumento de las necesidades de degradación, interconversión y depósito de los materiales biológicos. También es notable la mayor capacidad para formar grasa a partir de carbohidratos. Este complejo conjunto de cambios en el hígado y en el tejido adiposo ha sido designado como "hiperlipogénesis adaptativa".

Alguno de estos cambios puede convertirse en patológico bajo ciertas circunstancias. Por ejemplo las periódicas sobrecargas de hidratos de carbono y la hiperinsulinemia que de ellas resulta, pueden llevar a un cierto agotamiento funcional de las células

. Así mismo, aparece una mayor sensibilidad frente a los agentes diabetogénicos.

Otra serie de cambios con posible significado patológico son debidos a la mayor biosíntesis de lípidos y triglicéridos así como de colesterol. Obviamente, si el balance energético es favorable, todo esto va a desempeñar un papel significativo en el desarrollo de la obesidad. El aumento en la síntesis de colesterol hepático puede participar en los efec-



tos hipercolesterolénicos de la alimentación intermitente y quizás, de una manera que todavía no está clara, en el aumento en la formación de placas ateroscleróticas en pollos y conejos alimentados con dietas aterogénicas.

Todos estos hechos y sus posibles relaciones y consecuencias, unas comprobadas y otras todavía especulaciones, están reflejados en el cuadro (59) de la página anterior.

Pero, a pesar de todo esto, la alimentación intermitente no parece ser patogénica en sí a no ser que vaya acompañada por otra serie de hechos (ingesta calórica, edad, composición de la dieta y actividad física) que contribuyan también a ello. Pero, puesto que aunque no determina sí influye, es un parámetro que podemos variar cuando existe un hecho patológico de los ya nombrados para tratar de eliminarlo (lucha contra la obesidad, etc.). Es pues muy interesante conocer bien los efectos de un cambio de ritmo alimenticio en condiciones normales o bien cuando coexiste algún otro factor alimenticio (tipo de dieta, ayuno, etc) para poder luchar o prevenir las consecuencias patológicas.

# **MATERIALES Y METODOS**

## II-1.- ANIMALES.

Los animales utilizados en este trabajo han sido ratas macho de raza Wistar del criadero del Laboratorio.

La edad, en el comienzo del experimento, fue de 30 días en el Experimento 1 y de 45 días en los otros dos.

Cuando una camada cumplía los 30 días (o los 45, según el experimento) se repartían los machos en tres grupos (a los que llamaremos ratas NORMALES, ratas - MEDIAS y ratas ALTERNAS) de tal manera que el peso - total de los grupos fuese lo más parecido posible. A cada una de las ratas se le adjudicaba el nombre del - grupo al que pertenecía y el número que hacía dentro del mismo y era puesta en una jaula individual donde permanecería durante todo el experimento. Las jaulas se guardaban a temperatura ambiente.

## II-2.- DISEÑO EXPERIMENTAL.

Este trabajo pretende obtener unas condiciones -

experimentales tales que permitiesen estudiar la influencia del ritmo alimenticio en ratas hipoalimentadas. Para ello se hizo que dos grupos de ratas jóvenes padeciesen restricción calórica: Uno de ellos sufriría la misma restricción durante todos los días del experimento (grupo al que llamamos ratas MEDIAS) mientras que en el otro existirían días de ayuno total y días con alimento normal (grupo al que llamaremos ratas ALTERNAS) de tal manera que, al final del experimento, ambos grupos habrían padecido, en conjunto, una restricción calórica de la misma intensidad, siendo la única variable el ritmo alimenticio. Lógicamente, además de estos dos grupos hipoalimentados existe un tercer grupo de ratas control (al que llamaremos ratas NORMALES) que recibieron comida ad libitum.

#### II-2-1.- Experimento nº 1.

Los tres grupos de ratas se mantuvieron bajo las siguientes condiciones:

**NORMALES:** Las ratas de este grupo recibían diariamente comida ad libitum.

**MEDIAS:** Estas ratas recibían todos los días la mitad, aproximadamente, de lo que consumía es--

pontáneamente, por término medio, una rata del grupo NORMALES.

ALTERNAS: Los animales de este grupo sólo comían cada tres días, es decir, ayunaban dos días seguidos y recibían el tercero comida ad libitum.

Este experimento se planeó empezando con ratas de 30 días de edad y se pretendía durase 30 días, o sea, hasta que las ratas tuviesen dos meses. Pero todas las ratas ALTERNAS murieron antes de alcanzar esa edad, por lo que, pensando en que las ratas eran demasiado jóvenes y la duración del experimento demasiado largo, se cambió el diseño pasando al Experimento nº 2.

#### II-2-2.- Experimento nº 2.

En este experimento las condiciones de vida de los tres grupos de ratas seguían siendo las mismas que en el Experimento nº 1.

NORMALES: Comida diaria ad libitum.

MEDIAS: Comida diaria pero sólo el 50%, aproximadamente, de lo consumido por una rata del grupo NORMALES.

ALTERNAS: Dos días de ayuno total seguidos de

un día de comida ad libitum.

Para evitar que se muriesen las ratas ALTERNAS, en este experimento, se usaron ratas mayores, 45 días de edad, y se acortó el tiempo de experimentación, sólo durante 15 días.

Pero, como ya hemos dicho, en este trabajo se pretendía obtener dos grupos de ratas, MEDIAS y ALTERNAS, que hubiesen padecido una restricción calórica con diferente ritmo alimenticio, pero de la misma intensidad y sin embargo no fue así: Las ratas ALTERNAS, no eran capaces de comer, el día que recibían comida ad libitum, una cantidad de alimento igual a la que consumían las ratas MEDIAS durante tres días, por lo que padecían una restricción calórica mayor. Como las MEDIAS y las ALTERNAS padecían una restricción calórica de distinta intensidad, cualquier diferencia entre los resultados de estos dos grupos podía ser achacable, simplemente, a dicha diferencia y no al ritmo alimenticio como nosotros queríamos averiguar. Nuevamente nos vimos obligados, por ello, a modificar el diseño experimental.

### II-2-3.- Experimento nº 3.

Las condiciones de vida de los tres grupos de ratas fueron las siguientes:

**NORMALES:** Recibieron comida diaria ad libitum.

**MEDIAS:** Diariamente recibieron aproximadamente el 50% del consumo espontáneo de una rata del grupo **NORMALES**.

**ALTERNAS:** Un día ayunaban completamente y el siguiente recibían doble cantidad que una rata **MEDIA** (es decir aproximadamente la misma que una rata **NORMAL**).

Como en el Experimento nº 2, las ratas tenían 45 días de edad al comienzo del experimento y este duraba también 15 días. Al cabo de los 15 días, las ratas **MEDIAS** y las **ALTERNAS** habían consumido, aproximadamente, la misma cantidad de alimento (alguna rata **ALTERNA** comió un poco menos, pero las diferencias fueron mínimas) con lo que se podría achacar, teóricamente, al ritmo alimenticio cualquier diferencia entre los resultados de ambos grupos.

### II-3.- ALIMENTACION.

#### II-3-1.- Aqua.

Todos los animales dispusieron de agua ad libitum durante todo el experimento. Un control grosero de la cantidad indicó que las ratas **MEDIAS** y las **ALTERNAS** -

bebían aproximadamente lo mismo, pero menos que las -  
NORMALES.

II-3-2.- Comida.

La comida fue administrada cada día y aproxima-  
damente a la misma hora.

El alimento utilizado fue el pienso para ratas  
de la casa Panlab que, analizado en nuestro laborato-  
rio, dió la siguiente composición:

Proteínas (N x 6,25) .....	21,0
Grasa .....	6,6
Hidratos de Carbono (por diferencia)...	52,5
Humedad .....	8,7
Ceniza .....	6,2
Fibra .....	5,0
Kcal/gr.....	3,5

II-4.- SACRIFICIO DE LOS ANIMALES.

II-4-1.- Ayuno.

El 15º día del experimento, cada rata era -  
traspasada a una jaula individual de metabolismo -  
(con embudo recogedor de orina) donde disponía de -  
agua pero no de comida, durante 24 horas, previas a  
su sacrificio.

#### II-4-2.- Recolección de orina.

La orina de 24 horas de cada animal se recogía, gracias al embudo de la jaula de metabolismo, en un recipiente después de filtrarla a través de un papel de filtro. Previamente se habían puesto 3-4 gotas de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  concentrado en el fondo del recipiente para una mejor conservación de la orina.

#### II-4-3.- Anestesia.

Al cumplirse las 24 horas de ayuno, los animales eran anestesiados mediante una inyección intraperitoneal de Nembutal (pentobarbital sódico) en solución acuosa a la dosis de 30 mg./Kg.

#### II-4-4.- Muerte del animal.

Una vez anestesiado, el animal era decapitado con una guillotina.

#### II-4-5.- Recogida de sangre.

La sangre se recogía en un vaso de precipitado donde se habían puesto anticoagulantes: Heparina sólida y mezcla de Evans (9 partes de oxalato potásico y 1 de fluoruro sódico) para evitar la glucólisis. Puesto que uno de los problemas era la poca cantidad

de sangre que se obtiene de una rata, para favorecer la obtención, se les inyectaba a las ratas, previa e intraperitonealmente, 0,1 c.c. de una solución de heparina de 10 mg./ml.

El plasma usado en algunas de las técnicas se obtenía por centrifugación de la sangre.

#### II-4-6.- Recoqida de órganos.

Una vez obtenida toda la sangre posible, se efectuaba la disección del animal para la extracción de los órganos objeto de estudio. Después de limpiarlos con papel de filtro, se pesaban, en fresco, y se congelaba uno de cada pareja de epidídimos.

#### II-5.- PARAMETROS Y TECNICAS EMPLEADAS.

##### II-5-1.- Estudio del crecimiento.

###### a - PESO.

Todos los días, y aproximadamente a la misma hora, era pesado cada uno de los animales en experimentación.

###### b - COMIDA.

Así mismo, se pesaba la comida que les quedaba a las ratas NORMALES (y a las ALTERNAS cuando esto

102-

sucedía) de la que habían recibido el día anterior para controlar el consumo de alimento.

c - HECES.

En unos pocos animales, y durante unos días sólo, se controló la cantidad de heces excretadas - por cada rata. Las ratas NORMALES excretaban la mayor cantidad de heces. Las ratas MEDIAS excretaban en dos días, aproximadamente, la misma cantidad que las ALTERNAS durante un periodo similar (un día de ayuno, - con pocas heces, y uno de comida, con heces más abundantes).

II-5-2.- Estudio del peso y composición de órganos.

a - PESO.

Los pesos de los órganos se obtenían sin desecar, en fresco. El intestino delgado se medía con - un metro una vez desenrollado.

b - LIPIDOS TOTALES DE EPIDIDIMO.

De los dos epidídimos de la rata, uno se empleaba para cuantificar los lípidos totales.

La técnica empleada fue la de Folch (63). Esta técnica se basa en una extracción de los lípidos con cloroformo-metanol. Después se eliminan las posibles -

impurezas con sucesivos lavados (con agua o solución salina) y centrifugaciones. Finalmente, el contenido en lípidos totales se obtiene por evaporación del solvente y gravimetría.

### II-5-3.- Constantes hemáticas.

#### a - SANGRE COMPLETA.

##### a-1 - HEMOGLOBINA,

La técnica empleada fue la descrita por Natelson (149), que se basa en la de Drabkin en la que se emplea el método del cianuro de hemoglobina. Este método es el recomendado como mas exacto (ya que el de Sahli posee un amplio margen de error) por la Asociación Alemana de Medicina Interna y la Asociación Europea de Hematología.

En esta técnica la hemoglobina es oxidada a hemoglobina con ferricianuro potásico. La hemoglobina reacciona con el ferricianuro potásico y forma el cianuro de hemoglobina, compuesto coloreado estable, que se valora fotométricamente.

##### a-2 - VALOR HEMATOCRITO.

El método empleado ha sido el descrito por Natelson (149). La sangre se recoge en un capilar he-

parinizado (de 75 x 1 mm) y se centrifuga en una centrifugadora especial para hematocritos (marca Gricel) que alcanza 11.000 r.p.m. La lectura se hizo en un lector suministrado por la misma casa comercial.

#### a-3 - GLUCOSA.

La técnica usada ha sido la de Hyvärinen y Nikkilä (103) que se basa en la de Hultman.

Consiste en la condensación de la glucosa con la o-toluidina en acético glacial. Esta reacción conduce a la formación de una mezcla en equilibrio de glucosamina y la correspondiente base de Schiff. El color verdoso de la mezcla puede ser medido colorimétricamente. Para estabilizar la reacción se añade tiourea.

#### b - PLASMA

##### b-1 PROTEINAS TOTALES

El método seguido ha sido el de Lowry (131). Se basa en la reacción específica del grupo fenólico de la tirosina con los complejos tungstic-molibdicos del reactivo de Folin-Ciocalteu. El color azul producido se mide fotocolorimétricamente.

##### b-2 - ACIDOS GRASOS LIBRES.

La técnica usada ha sido la de Novák (155)

Esta técnica es colorimétrica aunque la extracción de los ácidos grasos libres se basa en la técnica - de Dole (52). En ella, el nitrato de cobre usado - generalmente, por ejemplo en la técnica de Duncombe (53), ha sido sustituido por nitrato de cobalto. El cobalto reacciona con los ácidos grasos libres formando jabones que tratados con nitroso naftol dan un compuesto coloreado que se mide fotocolorimétrica- mente.

La sustitución de las sales de cobre por las de cobalto permite trabajar con cantidades muy pequeñas de plasma (50 ml.). La solución acuosa que contiene sales de cobre en exceso es menos densa que la fase clorofórmica y ocupa la parte superior; esto dará origen a contaminaciones importantes si se emplean cantidades muy pequeñas. Sin embargo, la solución acuosa de sales de cobalto es más densa que la capa - clorofórmica y va al fondo del tubo con lo que se evita la citada contaminación.

### b-3 - AMINOACIDOS LIBRES.

Para cuantificar los aminoácidos libres en plasma se ha empleado un analizador automático - de aminoácidos marca Technicon TSM. Este aparato es-

té basado en la técnica de cromatografía en columna - de Spackman (198)(199).

Las condiciones de trabajo de la columna para los aminoácidos ácidos y neutros (A-N) y de la columna para los aminoácidos básicos (B) son las siguientes:

	A-N	B
Flujo	0,45 ml/min	0,45 ml/min
Temperatura	47º C	63º C
Altura del lecho de resina	41 cm	26 cm
Tipo de resina	C-3	C-3
Tiempo de elución	3h 14 min	2h 22 min

Como tampón usa ácido cítrico-hidróxido de litio a pH que va de 2,70 a 4,15 para los aminoácidos ácidos y neutros y de 3,80 a 6,00 para los aminoácidos básicos.

Los aminoácidos se detectan con un reactivo de ninhidrina en tampón acetato sódico 4 N y pH 5,51. Las absorbancias son medidas por un colorímetro incorporado en el aparato.

II-5-4.- Eliminación de creatinina.

La técnica empleada ha sido la clásica de Folin

207

y Wu (64). Está basada en la reacción de Jaffé que -  
consiste en tratar la creatinina con un picrato alcalino originándose una coloración roja, estable, que se mide fotométricamente.

No hemos creído necesario usar una técnica más compleja puesto que medíamos creatinina urinaria y - por tanto el problema de las demás sustancias cromógenas no es tan importante como si hubiésemos tenido que medir creatinina sanguínea.

#### II-5-5.- Celularidad del epidídimo.

Para la digestión del epidídimo con colagenasa, toma y visualización al microscopio de las células adiposas hemos seguido las técnicas de DiGirolano (51) y Rodbell (179).

Para la medida del diámetro celular se procedió de la manera siguiente: Al igual que en los métodos - anteriores se fotografiaron diversas preparaciones - de cada rata pero, en vez de usar un disco micrométodo o similar, con cada serie de fotografías se incluía - la de una cuadrícula de una cámara cuentaglóbulos empleando los mismos aumentos que al fotografiar las - células adiposas. Al revelar las fotos, la ampliación se realizaba de tal manera que, gracias a la cuadrí-

cula cuyas dimensiones conocíamos, un milímetro de la fotografía correspondía a 2,5 mm. Gracias a ésto, la medida de diámetros es muy simple; basta medir los mm en la fotografía y multiplicarlos por 2,5 para obtener el tamaño real en micras. Con ello se evita el tener que medir las células al microscopio, alinear cada célula con la escuadra y se puede obtener un campo bastante amplio en cada foto, quedando además muy simplificadas las equivalencias medida foto-medida realidad.

#### II-6.- METODOS ESTADISTICOS.

El estudio estadístico de los resultados se ha -  
llevado a cabo según Croxton (47).

---

# **RESULTADOS**

### III-1.- EXPERIMENTO Nº 1.

Los resultados de este experimento se presentan en la Tabla 1 y en la Gráfica 1.

La Tabla 1 contiene los valores medios de los pesos para los dos grupos de ratas (NORMALES con comida ad libitum y MEDIAS con solamente el 50% del consumo normal) durante 15 días comenzando al mes de nacimiento ( es decir, entre 30 y 45 días de edad).

En la Gráfica 1 pueden verse representados los valores medios de cada uno de los días. Las rectas de crecimiento han sido trazadas empleando las ecuaciones de regresión que se presentan en la gráfica.

Para ambos grupos de animales se observó una correlación muy significativa ( $p < 0,01$ ) entre el peso y los días del experimento.

La velocidad media de crecimiento ( $V_c$  = ganancia de peso en gr. por día E.E.M.) expresada por la pendiente de la línea de regresión, fue de  $5,98 \pm 0,963$  para las ratas NORMALES y de  $1,13 \pm 0,189$  para las ME-

DIAS. La diferencia entre ambos valores fue, estadísticamente, significativa ( $p < 0,01$ ).

En este primer experimento no se mencionan los datos de las ratas ALTERNAS (un día de comida ad libitum y dos de ayuno total) porque todas (cinco ratas) se murieron antes de terminar el mes programado de experimentación (22,13,10,y 11 fueron los días de vida con restricción alimenticia de cada una de ellas). Por este motivo, pensando que las ratas eran muy jóvenes y el tiempo de experimentación muy largo, no se continuó el experimento y se modificaron ambas condiciones en el Experimento 2.

### III-2.- EXPERIMENTO Nº 2.

Los resultados de este experimento se presentan en las Tablas 2, 3 y 4 y en Gráfica 2.

La Tabla 2 contiene los pesos medios para cada uno de los tres grupos de ratas (6 NORMALES, 8 MEDIAS y 4 ALTERNAS) en los días 5º a 15º del experimento, que comenzó cuando las ratas tenían 45 días de edad. Los datos de los 5 primeros días no se utilizan debido a su variabilidad, posiblemente relacionada con el proceso de adaptación a la dieta.

La Gráfica 2 describe el crecimiento de cada uno de los tres grupos de ratas. Las líneas han sido trazadas utilizando las ecuaciones de regresión que se presentan en la gráfica. En el caso de las ratas ALTERNAS se presentan dos líneas, una corresponde a los pesos obtenidos el día siguiente a aquel en que la rata recibió alimento y la otra obtenida utilizando los pesos de las ratas en el segundo día de ayuno (estas ratas comían un día ad libitum y ayunaban los dos días siguientes).

Las pendientes,  $V_c$  (gr/día  $\pm$  E.E.M.) para las ratas NORMALES y MEDIAS fueron positivas, con valores medios de  $4,15 \pm 0,386$  para las NORMALES y de  $1,73 \pm 0,445$  para las MEDIAS.

La diferencia entre estos dos valores ( $2,42 \pm 0,585$ ) fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

Las ratas ALTERNAS mostraron una pendiente negativa para cada una de las dos líneas de crecimiento calculadas. Los valores medios fueron  $1,84 \pm 0,511$  y  $-1,98 \pm 0,402$  para los días de comida y ayuno respectivamente.

En la Tabla 3 se presentan los valores de los coeficientes de correlación entre comida ingerida

(días 5º a 15º) y velocidad de crecimiento; peso inicial (día 5º) y comida ingerida y peso inicial y velocidad de crecimiento, para las ratas NORMALES. Ninguno de los coeficientes alcanzó significación estadística ( $p > 0,05$ ) dado el escaso número de animales observados

En la Tabla 4 se presenta la correlación entre peso inicial (día 5º) y velocidad de crecimiento en las ratas MEDIAS. Esta correlación es negativa ( $r = -0,9222$ ) y estadísticamente muy significativa ( $p < 0,01$ )

Los resultados de este experimento preliminar indican claramente que la reducción del consumo alimenticio impuesto a las ratas MEDIAS, causa una disminución significativa de la velocidad de crecimiento expresada por la ganancia diaria de peso. La cantidad media de comida ingerida por las ratas NORMALES (días 5º a 15º) fue de 195,2 gr.  $\pm$  11,98. Las ratas MEDIAS, durante los mismos días, consumieron 116 gr. cada una de ellas.

Las ratas ALTERNAS consumieron solamente 88,5  $\pm$  4,33 y esta cantidad no fue, evidentemente, suficiente para mantener un crecimiento comparable al de las ratas MEDIAS, Por esta razón se decidió no continuar el experimento y modificar el diseño experimental.

Los resultados de este experimento indican que - el crecimiento (ganancia de peso) de las ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS fue practicamente lineal durante los días de observación. Dichos resultados muestran también que, en las ratas MEDIAS, en contraste con las NORMALES en las que no se demostró correlación significativa entre velocidad de crecimiento y peso inicial, la velocidad de crecimiento estaba significativa y negativamente relacionada con el peso inicial del animal. En otras palabras, las ratas de menor tamaño inicial - mostraron la mayor velocidad de crecimiento.

### III-3.- EXPERIMENTO Nº 3.

La presentación de los datos de este experimento vamos a subdividirla en los siguientes apartados: CRECIMIENTO, PESO y COMPOSICION DE ORGANOS, CONSTANTES - FISIOLÓGICAS, ELIMINACION DE CREATININA y CELULARIDAD DEL EPIDIDIMO.

#### III-3-1.- Crecimiento.

Los resultados de este apartado se encuentran en las Tablas 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16 y en la Gráficas 3, 4 y 5.

La Tabla 5 contiene los pesos diarios individua-

les de 20 ratas NORMALES durante los 15 días del experimento (de los 45 a los 60 días de edad) así como los valores medios que de ellos se derivan.

En la Tabla 6 se observan los pesos diarios de 21 ratas MEDIAS (estas ratas comen 15 gr. diarios) y los valores medios respectivos.

La Tabla 7 muestra igualmente los pesos diarios de 21 ratas ALTERNAS (en este experimento estas ratas comen doble cantidad que las MEDIAS, 30 gr. y el siguiente ayunan) y sus valores medios.

La Tabla 8 se ha construido obteniendo los pesos medios entre dos días consecutivos de las ratas ALTERNAS (uno habiendo comido y el otro no) para poder tener una sola recta que represente el crecimiento de estas ratas en vez de la dos que se obtienen con los datos reales (una para los días que han comido y la otra para los que han ayunado). Esta fue la manera, a nuestro juicio, más correcta de representar el crecimiento de estas ratas, pues las pendientes de las otras dos líneas llevaban a conclusiones diferentes, según la que se tomase, cuando se comparaban con las de los otros grupos. A las ecuaciones que se obtienen de estos datos serán a las que nos refiramos cuando hablemos del crecimiento de las ratas ALTERNAS.

En la Gráfica 3 está representada la ecuación general del crecimiento de las ratas ALTERNAS y los pesos medios reales de esas ratas.

En la Gráfica 4 muestra las líneas de crecimiento de los tres grupos, halladas a partir de las respectivas líneas de regresión.

En la Tabla 9 se encuentran las ecuaciones - individuales de crecimiento, obtenidas según las - líneas de regresión (días 5º a 15º) de las 20 ratas NORMALES, 21 ratas MEDIAS y 21 ratas ALTERNAS. También se hallan en esta Tabla los coeficientes de correlación entre el peso del animal y los días de experimentación de cada una de las ratas siendo todos ellos mayores de 0,8 y por lo tanto de muy alta significación estadística.

En la Tabla 10 se realiza la comparación estadística de los valores medios de las velocidades de crecimiento de los tres grupos de ratas durante los días 5º a 15º del experimento.

Los valores medios de la velocidad de crecimiento fueron  $5,41 \pm 0,203$  para las ratas NORMALES,  $2,11 \pm 0,150$  para las ratas MEDIAS y  $1,65 \pm 0,177$  para las ratas ALTERNAS.

La diferencia entre la velocidad de crecimiento media de las ratas NORMALES y la de las MEDIAS - fue  $3,30 \pm 0,254$ , diferencia con muy alta significación estadística ( $p < 0,0001$ ). También fue muy significativa, estadísticamente, ( $p < 0,0001$ ) la diferencia,  $3,76 \pm 0,269$ , entre las ratas NORMALES y las ALTERNAS. Sin embargo, no pudo demostrarse que la diferencia existente entre la velocidad media de crecimiento de las ratas MEDIAS y la de las ratas ALTERNAS ( $0,46 \pm 0,233$ ) tuviese significación estadística ( $p > 0,05$ ).

La Tabla 11 contiene los valores utilizados para el estudio de la correlación, en las ratas NORMALES, entre el peso inicial (considerando como inicial el día 5º del experimento) y la velocidad de crecimiento, entre el peso inicial y la comida ingerida (durante los días 5º a 15º del experimento) y entre la comida ingerida y la velocidad de crecimiento.

El coeficiente de correlación obtenido entre el peso inicial y la velocidad de crecimiento es negativo ( $r = - 0,0833$ ) y no alcanza significación estadística, ( $p > 0,05$ ).

Entre el peso inicial y la comida ingerida, el

coeficiente de correlación obtenido es positivo -  
( $r = 0,4950$ ) y se encuentra en los límites de la -  
significación estadística ( $0,05 > p > 0,01$ ).

El coeficiente de correlación que se obtiene -  
entre la comida ingerida y la velocidad de crecimen-  
to es positivo ( $r = 0,5617$ ) y estadísticamente sig--  
nificativo ( $p < 0,01$ ).

En la Tabla 12 están los valores utilizados en  
el estudio de la correlación, en las ratas MEDIAS, en-  
tre el peso inicial (5º día) y la velocidad de creci-  
miento. El coeficiente obtenido es negativo ( $r =$  -  
 $= - 0,7510$ ) y con muy alta significación estadística  
( $p < 0,001$ ).

En la Tabla 13 se encuentran los valores utili-  
zados para el estudio de la correlación entre el peso  
inicial (5º día) y la velocidad de crecimiento en las  
ratas ALTERNAS. El coeficiente obtenido es también -  
negativo ( $r = - 0,7742$ ) y altamente significativo -  
( $p < 0,001$ ).

La Tabla 14 contiene las dos ecuaciones que se  
usaron para determinar el déficit calórico de las -  
ratas desnutridas. La primera de ellas sirve para -  
predecir el consumo de alimento de una rata alimenta-

da ad libitum, en las condiciones de este experimento, durante 10 días según el peso inicial de esa rata. Esta ecuación,  $y = 145,28 + 0,43 x$ , corresponde a la línea de regresión obtenida de la correlación peso inicial-comida ingerida en las 20 ratas NORMALES de este experimento. La segunda ecuación sirve para calcular el déficit calórico de cada una de las ratas desnutridas utilizando la predicción anterior: Déficit calórico = consumo de alimento calculado según la ecuación - primera (gr) menos alimento consumido en realidad (gr).

En la Gráfica 5 están representados los valores de déficit calórico individual de las ratas MEDIAS y ALTERNAS frente a su peso inicial (5º día).

En la Tabla 15 se realiza el estudio de la correlación entre el déficit calórico y el peso inicial. Para las ratas MEDIAS el coeficiente de correlación es positivo ( $r = 0,4377$ ) y significativo al 5%. Para las ratas ALTERNAS, el coeficiente de correlación ( $r = 0,6644$ ) es significativo al 1%. Considerando juntos ambos grupos, el coeficiente de correlación ( $r = 0,6000$ ) es significativo al 1%.

La Tabla 16 presenta las eficiencias de las ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS. La eficiencia la definimos como los gramos de ganancia en peso de -

una rata si realizase una ingestión de 1.000 Kcal.

La Tabla 17 muestra la comparación de los valores medios de la eficiencia de los tres grupos de ratas (NORMALES:  $63,7 \pm 2,34$ ; MEDIAS:  $40,4 \pm 3,30$ ; - ALTERNAS:  $31,4 \pm 3,42$ ). La diferencia entre la de las NORMALES y la de las MEDIAS ( $23,3 \pm 4,04$ ) así como entre la de las NORMALES y la de las ALTERNAS ( $32,3 \pm 4,13$ ) es muy significativa estadísticamente ( $p < 0,001$  en ambos casos). Entre la eficiencia de las MEDIAS y la de las ALTERNAS no se pudo demostrar que existiese una diferencia ( $9,0 \pm 4,74$ ) estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

### III-3-2.- Peso y composición de órganos.

Los resultados de este apartado se encuentran en las Tablas 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 y 28.

En la Tabla 18 se presentan los pesos absolutos del hígado de los tres grupos de ratas (NORMALES:  $8,15 \pm 0,39$ ; MEDIAS:  $6,19 \pm 0,15$ ; ALTERNAS:  $6,46 \pm 0,18$ ) así como los pesos relativos, es decir, los gramos de órgano que corresponden a 100 grs. de animal intacto (NORMALES:  $3,19 \pm 0,08$ ; MEDIAS:  $3,08 \pm 0,05$ ; ALTERNAS:  $3,08 \pm 0,06$ ).

La Tabla 19 contiene la comparación de los pesos de los tres grupos de ratas. La diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) entre los pesos absolutos de las NORMALES y los de las MEDIAS ( $1,96 \pm 0,418$ ) y entre los de las NORMALES y los de las ALTERNAS ( $1,69 \pm 0,429$ ) pero no lo es ( $p > 0,05$ ) entre los de las MEDIAS y los de las ALTERNAS ( $0,27 \pm 0,235$ ) ni entre los pesos relativos de los tres grupos de ratas ( $0,11 \pm 0,094$ ;  $0,11 \pm 0,100$  y  $0,00 \pm 0,01$  respectivamente).

En la Tabla 20 se hallan los pesos absolutos de los dos riñones de las ratas NORMALES ( $2,16 \pm 0,09$ ), MEDIAS ( $1,77 \pm 0,04$ ) y ALTERNAS ( $1,80 \pm 0,04$ ) y sus pesos relativos ( $0,84 \pm 0,02$ ;  $0,88 \pm 0,02$  y  $0,86 \pm 0,01$  respectivamente).

La Tabla 21 muestra la comparación entre estos pesos. Son diferentes con significación estadística ( $p < 0,01$ ) los pesos absolutos de las NORMALES y de las MEDIAS ( $0,39 \pm 0,09$ ) y los de las NORMALES y los de las ALTERNAS ( $0,36 \pm 0,09$ ). No tiene significación estadística ( $p > 0,05$ ) la diferencia entre los pesos absolutos de las MEDIAS y las ALTERNAS ( $0,03 \pm 0,05$ ). Tampoco la tienen las diferencias entre los pesos relativos ( $0,04 \pm 0,03$ ;  $0,02 \pm 0,02$ ; y  $0,02 \pm 0,02$  respec-

tivamente).

En la Tabla 22 se encuentran las longitudes - (en metros) del intestino delgado para los tres grupos de ratas: NORMALES:  $1,15 \pm 0,036$ ; MEDIAS  $1,03 \pm 0,042$  y ALTERNAS;  $1,08 \pm 0,031$  y las longitudes relativas - (m.de intestino/100 gr. de animal entero): NORMALES-  $0,45 \pm 0,02$ ; MEDIAS  $0,50 \pm 0,02$  y ALTERNAS  $0,51 \pm 0,01$ .

En la Tabla 23 se hallan las comparaciones entre las longitudes de los intestinos delgados. No tienen significación estadística ( $p > 0,05$ ) las diferencias entre las longitudes absolutas de las ratas - NORMALES y MEDIAS ( $0,12 \pm 0,056$ ), NORMALES y ALTERNAS ( $0,07 \pm 0,05$ ) y MEDIAS y ALTERNAS ( $0,05 \pm 0,05$ ). Tampoco existe significación estadística ( $p > 0,05$ ) en las diferencias de las longitudes relativas entre las ratas NORMALES y MEDIAS ( $0,05 \pm 0,028$ ), NORMALES y ALTERNAS ( $0,06 \pm 0,024$ ) y MEDIAS y ALTERNAS ( $0,01 \pm 0,020$ ).

La Tabla 24 contiene los pesos absolutos de los epidídimos (los dos juntos) de las ratas NORMALES - ( $4,05 \pm 0,323$ ), MEDIAS ( $2,39 \pm 0,160$ ) y ALTERNAS - ( $2,26 \pm 0,114$ ) así como los pesos relativos ( $1,57 \pm 0,07$ ;  $1,17 \pm 0,06$  y  $1,07 \pm 0,04$  respectivamente).

En la Tabla 25 se presenta la comparación entre

los pesos de los epidídimos de los tres grupos de ratas. Las diferencias entre los pesos absolutos de las NORMALES y de las MEDIAS ( $1,66 \pm 0,360$ ) así como entre los de las NORMALES y los de las ALTERNAS ( $1,79 \pm 0,342$ ) fueron estadísticamente muy significativas ( $p < 0,0001$  en ambos casos). Sin embargo, no existe diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre los pesos de las MEDIAS y los de las ALTERNAS ( $0,13 \pm 0,196$ ). Lo mismo sucede con los pesos relativos: existe una diferencia estadísticamente muy significativa ( $p < 0,0001$ ) tanto entre los de las NORMALES y los de las MEDIAS ( $0,40 \pm 0,092$ ) como entre los de las NORMALES y los de las ALTERNAS ( $0,50 \pm 0,080$ ), pero no la hay ( $p > 0,05$ ) entre los de las MEDIAS y los de las ALTERNAS ( $0,10 \pm 0,072$ ).

La Tabla 26 comprende el estudio de la correlación entre el peso de la rata y el peso absoluto de sus epidídimos. Para las ratas NORMALES el coeficiente de correlación ( $r = 0,9049$ ) es estadísticamente muy significativo ( $p < 0,001$ ) y lo mismo sucede para las MEDIAS ( $r = 0,8692$ ) y para las ALTERNAS ( $r = 0,6151$ ).

En la Tabla 27 se encuentran los valores de los lípidos totales de epidídimo relativos, es decir gr.lípido/gr.epidídimo, de las ratas NORMALES ( $0,848 \pm 0,020$ ), MEDIAS ( $0,819 \pm 0,015$ ) y ALTERNAS ( $0,802 \pm 0,015$ ).

La Tabla 28 muestra el estudio estadístico de las diferencias entre los pesos relativos de los lípidos totales de los epidídimos de los tres grupos de ratas. La diferencia no tuvo significación estadística ( $p > 0,05$ ) entre las NORMALES y las MEDIAS ( $0,029 \pm 0,025$ ), entre las NORMALES y las ALTERNAS ( $0,045 \pm 0,025$ ) ni entre las MEDIAS y las ALTERNAS ( $0,017 \pm 0,021$ ).

### III-3-3.- Constantes fisiológicas.

Los resultados de este apartado están contenidos en las Tablas 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 y 39.

En la Tabla 29 se hallan los datos de hemoglobina (gr./100 ml) de las ratas NORMALES ( $13,9 \pm 0,38$ ), MEDIAS ( $14,2 \pm 0,29$ ) y ALTERNAS ( $14,1 \pm 0,32$ ).

En la Tabla 30 se realiza el estudio estadístico de las diferencias de hemoglobina entre los tres grupos de ratas. Ninguna de las diferencias (NORMALES-MEDIAS:  $0,3 \pm 0,48$ ; NORMALES-ALTERNAS:  $0,2 \pm 0,50$ ; MEDIAS-ALTERNAS:  $0,1 \pm 0,43$ ) tiene significación estadística ( $p > 0,05$  en los tres casos).

La Tabla 31 muestra los valores hematocritos de las ratas NORMALES ( $43,9 \pm 2,54$ ), MEDIAS ( $42,6 \pm 2,54$ )

y ALTERNAS ( $44,6 \pm 2,10$ ).

La Tabla 32 contiene el estudio estadístico de las diferencias entre los valores hematocritos de los tres grupos de ratas. No tuvo significación estadística ( $p > 0,05$ ) ninguna de las diferencias (NORMALES-MEDIAS:  $1,3 \pm 3,59$ ; NORMALES-ALTERNAS:  $0,7 \pm 3,30$ ; MEDIAS-ALTERNAS:  $2,0 \pm 3,30$ ).

La Tabla 33 contiene los valores de glucosa en sangre (gr.%) de ratas NORMALES ( $1,12 \pm 0,068$ ), MEDIAS ( $1,13 \pm 0,039$ ) y ALTERNAS ( $1,20 \pm 0,049$ ).

En la Tabla 34 se puede ver la comparación entre los valores de glucosa en sangre. Ninguna de las diferencias (NORMALES-MEDIAS:  $0,01 \pm 0,08$ ; NORMALES-ALTERNAS  $0,08 \pm 0,08$ ; MEDIAS-ALTERNAS:  $0,07 \pm 0,06$ ) fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

En la Tabla 35 está los datos de proteínas totales en plasma (mg/100 ml) de las ratas NORMALES ( $7,37 \pm 0,246$ ), MEDIAS ( $7,17 \pm 0,299$ ) y ALTERNAS ( $7,15 \pm 0,270$ ).

En la Tabla 36 está hecho el estudio estadístico de las proteínas totales en plasma de los tres grupos de ratas. Ninguna de las diferencias (NORMALES-MEDIAS:  $0,20 \pm 0,39$ ; NORMALES-ALTERNAS:  $0,22 \pm 0,37$ ; MEDIAS-ALTERNAS:  $0,02 \pm 0,40$ ) tuvo significación estadística -

( $p > 0,05$ ),

En la Tabla 37 se hallan los valores de ácidos grasos libres en plasma (mEq/l) de ratas NORMALES (298 ± 0,0340), MEDIAS (0,356 ± 0,0445) y ALTERNAS (0,431 ± 0,0320).

En la Tabla 38 se realiza la comparación de los valores medios de los ácidos grasos libres en plasma. No fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) las diferencias entre los valores de las NORMALES y los de las MEDIAS (0,058 ± 0,056) ni entre los de las MEDIAS y los de las ALTERNAS (0,075 ± 0,055). Entre los de las NORMALES y los de las ALTERNAS la diferencia (0,133 ± 0,047) fue significativa al 5%:

La Tabla 39 contiene los valores de los aminoácidos libres en plasma (mg/100 ml) en pools de cinco ratas ALTERNAS así como valores dados por Long y por el Biological Handbook.

#### III-3-4.- Eliminación de Creatinina.

Los resultados de este apartado están contenidos en las Tablas 40, 41, 42 y 43 y en la Gráfica 6.

En la Tabla 40 se hallan los valores de la eliminación urinaria de creatinina en mg/día en ratas NORMA-

LES ( $7,54 \pm 0,32$ ), MEDIAS ( $6,24 \pm 0,31$ ) y ALTERNAS -  
( $6,85 \pm 0,26$ ) así como expresada en mg/Kg rata/día -  
( $30,2 \pm 1,11$ ;  $29,6 \pm 1,60$ ; y  $30,7 \pm 1,30$  respectiva--  
mente).

La Tabla 41 muestra la comparación de estos va-  
lores entre los tres grupos de ratas. La diferencia -  
fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) entre -  
los valores absolutos (mg/día) de las ratas NORMALES  
y de las MEDIAS ( $1,13 \pm 0,44$ ) pero no lo fue ( $p > 0,05$ )  
entre los de las NORMALES y los de las ALTERNAS -  
( $0,69 \pm 0,41$ ), los de las MEDIAS y los de las ALTERNAS  
( $0,61 \pm 0,40$ ) ni entre los valores relativos (mg/Kg -  
rata/día) de los tres grupos ( $0,6 \pm 1,95$ ;  $0,5 \pm 1,71$  y -  
 $1,1 \pm 2,6$  respectivamente).

En la Tabla 42 se encuentra el estudio de la co-  
rrelación entre el peso de la rata (gr.) y la creatini-  
na urinaria (mg/día) en las ratas NORMALES ( $r = 0,659$ ),  
MEDIAS ( $r = 0,308$ ), ALTERNAS ( $r = 0,400$ ) y en todas -  
ellas juntas ( $r = 0,660$ ). El coeficiente de correlación  
fue estadísticamente significativo ( $p < 0,01$ ) para todas  
las ratas juntas, significativo al 5% en las ratas NOR-  
MALES y no tuvo significación estadística en las ratas  
MEDIAS y en las ALTERNAS.

En la Tabla 43 se presentan el número de ratas -

estudiadas, los coeficientes de correlación entre el peso de la rata (gr) y la creatinina urinaria (mg/día), la línea de regresión correspondiente y el rango de pesos de las ratas estudiadas por S. Brody (21), K.S.K. Chinn (35) y el presente trabajo.

En la Gráfica 6 se pueden ver representadas las líneas de regresión de la Tabla anterior de los trabajos citados así como la del presente estudio junto con los valores individuales de las ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS (mg. creatinina urinaria/día/peso-gr. de la rata).

### III-3-5.- Celularidad del Epidídimo.

Los resultados de este apartado se encuentran en las Tablas 44 y 45 y en las fotografías 1,2 y 3.

La Tabla 44 contiene la distribución de diámetros ( $\gamma$ ) de las células adiposas del epidídimo de las ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS.

La Tabla 45 está dividida en dos apartados. En el primero se realiza la comparación estadística de los diámetros medios tomando todos los valores de las ratas NORMALES ( $9,32 \pm 0,26$ ), MEDIAS ( $6,64 \pm 0,15$ ) y ALTERNAS ( $6,55 \pm 0,15$ ). Existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) entre los diámetros

medios de las NORMALES y los de las MEDIAS ( $4,75 \pm 0,30$ ) y entre los de las NORMALES y los de las ALTERNAS ( $4,26 \pm 0,30$ ) pero no la hay ( $p > 0,1$ ) entre los de las MEDIAS y los de las ALTERNAS ( $0,49 \pm 0,21$ ). En el segundo apartado de esta Tabla se halla este mismo estudio pero usando sólo las células con diámetro mayor de  $10 \mu$ . La comparación, usando sólo esos valores, de los diámetros medios de las células de las NORMALES ( $23,2 \pm 0,59$ ), MEDIAS ( $17,6 \pm 0,41$ ) y ALTERNAS ( $18,8 \pm 0,46$ ) dió los mismos resultados que en el apartado primero: es estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) la diferencia entre los de las NORMALES y los de las MEDIAS ( $5,6 \pm 0,72$ ) y entre los de las NORMALES y los de las ALTERNAS ( $4,4 \pm 0,75$ ) pero no lo es ( $p > 0,05$ ) entre los de las MEDIAS y los de las ALTERNAS ( $1,2 \pm 0,62$ ).

La Fotografía 1 corresponde a una preparación de células adiposas de una rata NORMAL.

La Fotografía 2 corresponde a una preparación de células adiposas de una rata MEDIA.

La Fotografía 3 corresponde a una preparación de células adiposas de una rata ALTERNA.

## **TABLAS Y GRAFICAS**

TABLA 1

Pesos en gramos de ratas NORMALES (N) y MEDIAS (M) de 30 días de edad.

DIAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
N <sub>1</sub>	61	69	72	75,5	77	79,5	88	98	106	113,5	122	135	145	154	164
N <sub>2</sub>	39	41,5	46,5	52	57,5	64	71	78,5	86	92	100	106	113	119	125
N <sub>3</sub>	48	53	58	61	65	70,5	73,5	79	84	85	90	94	98	101	108
$\bar{x}$	49,3	54,5	58,8	62,8	66,5	71,3	77,5	85,2	92	96,8	104	111,7	118,7	124,7	132,3
D.E.	11,06	13,81	12,77	11,86	9,84	7,78	9,18	11,12	12,16	14,85	16,37	21,08	24,0	26,95	28,71
E.E.M.	6,39	7,97	7,37	6,85	5,68	4,49	5,30	6,42	7,02	8,57	9,45	12,17	13,86	15,56	16,58
M <sub>1</sub>	64	60,5	59,5	61	60	61,5	63,5	65,5	67	70	71	72	72	73	73
M <sub>2</sub>	36,5	37	38	39	40	40	41	41	44,5	47	50	52	55,5	56	57
M <sub>3</sub>	36	36	37,5	38	39	37	35	34	39,5	40	41	43	44,5	45	45
M <sub>4</sub>	46,5	47,5	49	48	47	47	51,5	52	64	66	56	56,5	57	59	62
$\bar{x}$	45,8	45,3	46,0	46,5	46,5	46,4	47,8	48,1	53,8	55,8	54,5	55,9	57,3	58,3	59,3
D.E.	13,09	11,42	10,45	10,66	9,68	10,92	12,52	13,75	13,78	14,52	12,61	12,13	11,30	11,53	11,62
E.E.M.	6,55	5,71	5,22	5,33	4,84	5,46	6,26	6,88	6,89	7,26	6,30	6,06	5,65	5,76	5,81

GRAFICA 1

Crecimiento de ratas NORMALES y MEDIAS de los 30 a los 45 días de edad

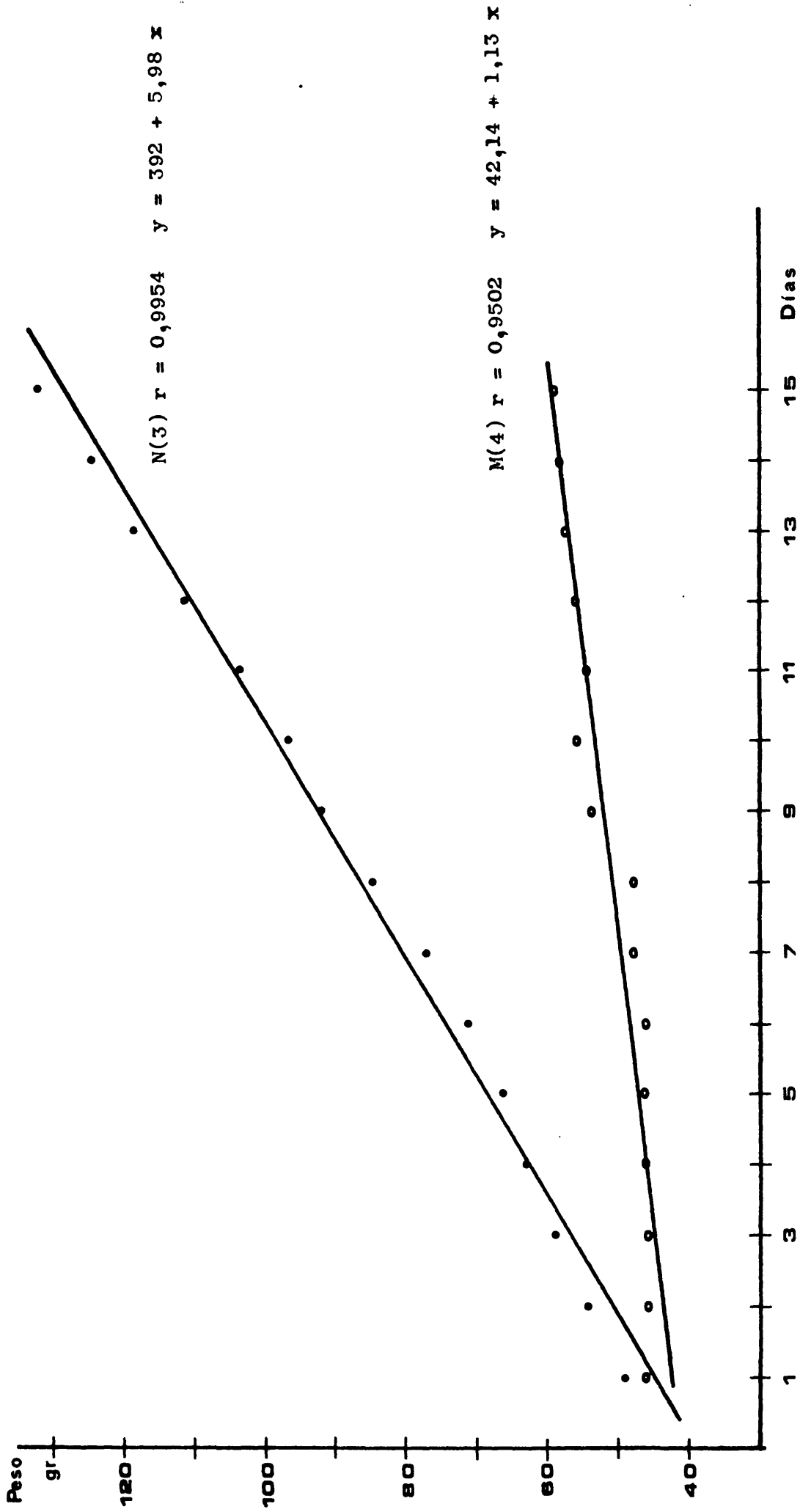


TABLA 2

Crecimiento de las ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS de los días 50 a 150 a partir de los 45 días de edad.

		NORMALES (6 ratas)										
DIAS		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
$\bar{x}$		157,0	160,5	168,0	171,8	177,8	182,0	182,0	187,2	184,3	197,3	202,0
D.E.		32,1	32,0	34,4	31,4	31,4	31,1	28,2	30,3	30,4	31,4	30,7
E.E.M.		13,1	13,1	14,0	12,8	12,8	12,7	11,5	12,4	12,4	12,8	12,5

MEDIAS (8 ratas)

DIAS		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
$\bar{x}$		134,9	133,0	134,2	134,9	137,8	140,1	140,4	144,2	145,6	147,9	150,0
D.E.		26,3	24,5	22,3	22,2	19,8	18,4	16,7	16,3	16,3	15,3	13,6
E.E.M.		9,3	8,6	7,9	7,8	7,0	6,5	5,9	5,8	5,8	5,4	4,8

ALTERNAS (4 ratas)

DIAS		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
$\bar{x}$		117,2	137,2	119,5	108,8	133,2	112,8	101,8	125,3	111,8	99,8	121,5
D.E.		7,9	8,1	6,2	7,5	3,7	2,7	5,3	6,2	6,0	6,2	6,6
E.E.M.		4,0	4,1	3,1	3,8	1,8	1,4	2,7	3,1	3,0	3,1	3,3

GRAFICA 2

Crecimiento de ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS de los 50 a los 60 días de edad

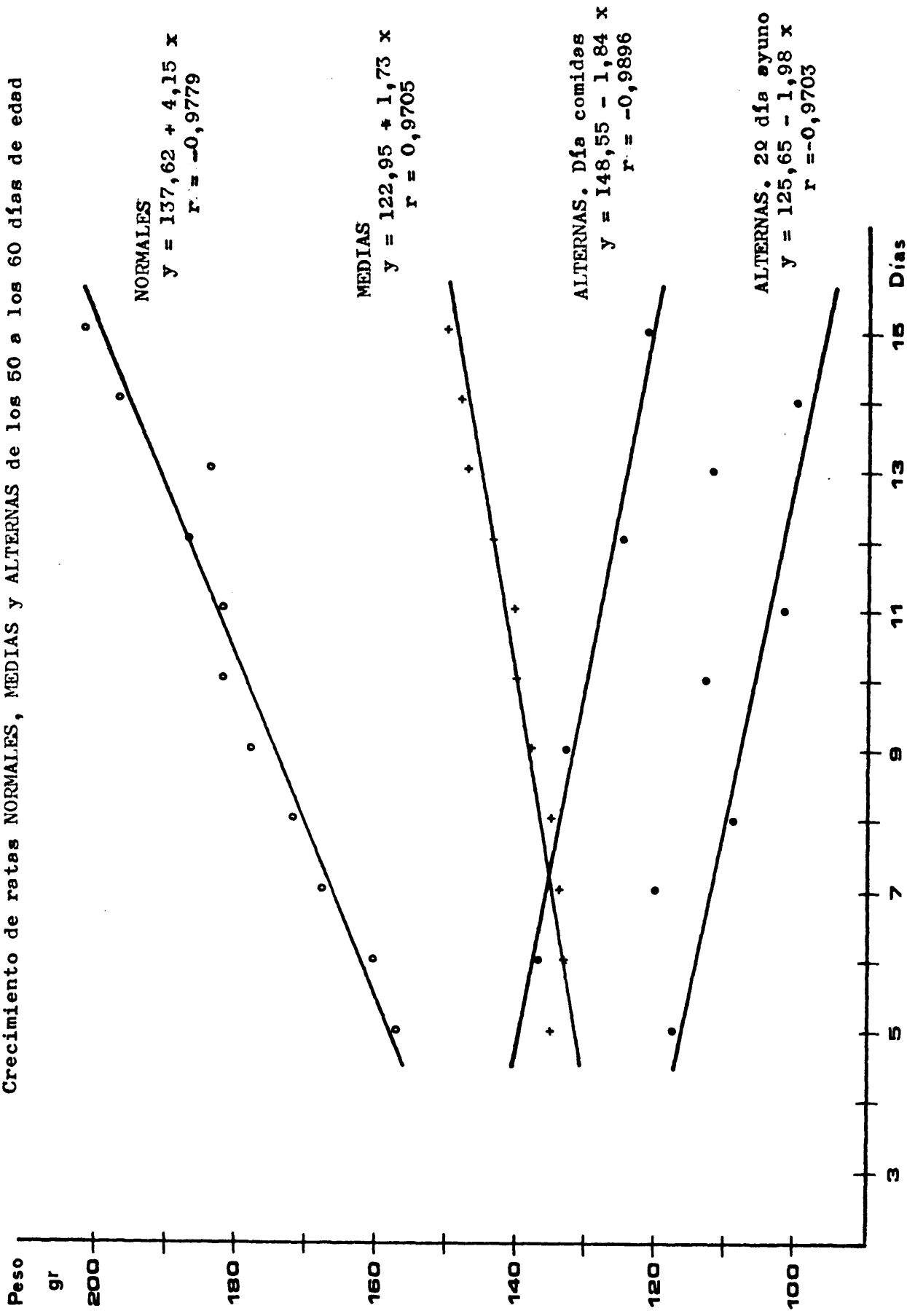


TABLA 3

Correlaciones, en ratas NORMALES, entre: Peso inicial (día 50) - Velocidad de crecimiento, Peso inicial (día 50) - Comida ingerida total (días 50 a 150) y Comida ingerida total (días 50 a 150) - Velocidad de crecimiento.

RATA	PESO (día 50) gr.	COMIDA INGERIDA gr.	VELOCIDAD DE CRECIMIENTO gr./día
1	186	230	4,64
2	191	186	2,84
3	168	212	4,43
4	157	212	4,30
5	108	184	5,42
6	132	147	3,26

Peso inicial - Comida ingerida:  $r = 0,5597$   $p > 0,05$

Peso inicial - Velocidad de crecimiento:  $r = - 0,4438$   $p > 0,05$

Comida ingerida - Velocidad de crecimiento:  $r = 0,4688$   $p > 0,05$

TABLA 4

Correlación, en ratas MEDIAS, entre Peso inicial (día 50) y Velocidad de crecimiento.

RATA	PESO (día 50) gr.	COMIDA INGERIDA gr.	VELOCIDAD DE CRECIMIENTO gr./día
1	157	116	0,59
2	157	116	0,58
3	163	116	0,94
4	145	116	0,99
5	141	116	1,13
6	91	116	3,69
7	115	116	3,02
8	110	116	2,93

Peso inicial - Velocidad de crecimiento:  $r = - 0,9722$   $p < 0,01$

TABLA 5

Crecimiento de tasas NORMALES a partir de 45 días de edad. Pesos en gr.

DIAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
N <sub>1</sub>	206	211	218	229	235	250	254	254	269	269	275	286	282	287	291
N <sub>2</sub>	157	176	181	185	199	204	210	221	225	233	236	239	248	256	256
N <sub>3</sub>	222	226	231	241	245	251	250	256	262	263	272	276	279	281	290
N <sub>4</sub>	171	174	183	187	195	200	205	212	219	222	229	240	247	245	254
N <sub>5</sub>	175	177	182	187	191	197	199	205	208	217	220	222	224	228	232
N <sub>6</sub>	198	201	210	214	221	229	235	244	249	254	264	265	270	274	278
N <sub>7</sub>	184	198	195	205	211	218	231	238	244	250	257	260	265	268	270
N <sub>8</sub>	180	187	197	205	206	214	221	226	232	238	246	249	251	252	255
N <sub>9</sub>	194	201	208	216	219	226	235	239	243	247	248	255	261	259	262
N <sub>10</sub>	228	232	235	248	250	256	262	268	274	277	282	284	294	302	300
N <sub>11</sub>	199	202	206	209	215	221	228	232	235	238	241	244	247	249	254
N <sub>12</sub>	225	239	237	250	260	263	269	272	285	288	287	294	304	309	309
N <sub>13</sub>	186	198	200	212	215	225	228	241	246	250	252	266	277	276	291
N <sub>14</sub>	188	193	201	205	209	216	221	227	236	243	246	251	253	261	265
N <sub>15</sub>	212	215	227	232	240	248	256	257	265	276	283	280	283	295	297
N <sub>16</sub>	234	237	243	250	258	266	265	275	275	280	286	297	302	303	309
N <sub>17</sub>	144	150	159	165	178	183	189	196	207	214	219	232	233	234	242
N <sub>18</sub>	285	309	312	326	334	330	338	349	357	362	373	376	375	378	387
N <sub>19</sub>	148	160	169	176	187	193	195	203	212	223	224	229	239	244	252
N <sub>20</sub>	142	148	157	162	169	178	179	185	195	189	196	201	209	214	222
$\bar{x}$	193,9	201,7	207,6	215,2	221,9	228,4	233,5	240,0	246,9	251,7	256,8	262,3	267,2	270,9	275,9
D.E.	34,99	36,69	35,21	37,46	36,94	35,42	35,95	36,13	36,22	36,30	37,38	36,88	35,93	36,26	36,36
E.E.M.	7,8	8,2	7,9	8,4	8,3	7,9	8,0	8,1	8,1	8,1	8,4	8,3	8,0	8,1	8,8

TABLA 6

Crecimiento de ratas MEDIAS a partir de 45 días de edad. Pesos en gr.

DIAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
M <sub>1</sub>	182	173	172	171	170	180	181	183	187	187	185	189	193	193	195
M <sub>2</sub>	203	207	202	206	206	205	209	207	210	215	213	212	210	221	217
M <sub>3</sub>	195	192	187	188	192	191	193	193	199	194	205	203	203	206	214
M <sub>4</sub>	184	180	183	179	178	182	182	181	189	187	192	195	200	199	202
M <sub>5</sub>	204	194	193	193	200	200	202	203	210	206	209	208	211	212	214
M <sub>6</sub>	212	204	199	200	198	198	197	202	201	199	202	204	207	208	210
M <sub>7</sub>	188	174	175	177	177	180	182	184	187	183	191	191	194	195	197
M <sub>8</sub>	198	192	194	194	196	198	207	206	210	211	213	215	223	219	225
M <sub>9</sub>	212	208	208	207	205	209	217	216	220	220	220	222	230	227	228
M <sub>10</sub>	244	235	232	237	235	233	235	229	237	234	239	240	241	242	242
M <sub>11</sub>	208	203	202	207	206	209	211	211	214	214	216	219	224	226	227
M <sub>12</sub>	227	229	224	223	223	226	226	229	231	229	231	236	239	239	244
M <sub>13</sub>	210	213	211	211	209	212	213	214	216	217	215	221	225	224	228
M <sub>14</sub>	204	198	200	197	200	201	202	206	210	212	214	219	218	221	225
M <sub>15</sub>	213	208	208	205	209	209	213	216	216	221	223	231	229	230	233
M <sub>16</sub>	226	219	214	214	219	221	218	225	225	227	228	235	234	234	234
M <sub>17</sub>	151	145	146	148	152	153	159	161	165	166	171	172	175	176	183
M <sub>18</sub>	186	183	180	179	184	186	189	190	194	196	199	199	202	204	211
M <sub>19</sub>	252	252	248	249	249	251	248	252	253	254	254	255	254	260	258
M <sub>20</sub>	154	151	149	152	153	161	166	169	175	178	178	181	187	189	193
M <sub>21</sub>	178	166	164	168	172	176	179	188	191	189	191	193	196	204	203
$\bar{x}$	201,5	196,5	194,8	195,5	196,8	199,1	201,4	203,1	206,7	206,5	209,2	211,6	214,0	215,8	218,5
D.E.	25,11	26,54	25,45	25,36	24,61	23,36	22,18	21,74	20,94	21,33	20,17	20,89	20,07	19,96	18,4
E.E.M.	5,5	5,8	5,6	5,5	5,4	5,1	4,8	4,7	4,6	4,7	4,4	4,6	4,4	4,4	4,4

TABLA 7

Crecimiento de ratas ALTERNAS a partir de 45 días de edad. Pesos en gr.

DIAS	L	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
A <sub>1</sub>	203	185	197	183	193	183	206	186	212	190	212	196	210	196	216
A <sub>2</sub>	209	199	216	206	226	209	232	210	234	216	230	214	236	212	230
A <sub>3</sub>	185	169	183	167	188	169	192	172	195	173	204	180	203	182	209
A <sub>4</sub>	180	163	183	164	185	165	189	167	191	172	196	176	200	176	199
A <sub>5</sub>	210	192	215	192	219	198	219	196	225	204	229	205	231	209	232
A <sub>6</sub>	235	214	225	212	230	217	226	216	238	217	240	219	244	222	245
A <sub>7</sub>	195	170	184	167	187	169	198	177	202	179	204	183	218	188	212
A <sub>8</sub>	209	189	208	188	212	194	219	197	223	201	224	203	235	209	232
A <sub>9</sub>	213	197	220	200	220	202	231	205	230	209	232	210	241	215	238
A <sub>10</sub>	248	226	247	236	251	233	255	234	256	236	261	239	260	245	262
A <sub>11</sub>	214	194	214	196	219	199	222	198	224	201	227	207	232	209	235
A <sub>12</sub>	241	221	246	221	243	226	247	228	247	228	251	231	257	232	256
A <sub>13</sub>	221	203	226	202	226	206	232	205	234	211	232	213	240	219	242
A <sub>14</sub>	210	187	210	192	211	194	216	199	224	203	226	206	232	212	234
A <sub>15</sub>	223	199	223	203	229	208	231	209	238	213	238	216	241	221	246
A <sub>16</sub>	235	213	239	212	240	218	235	217	243	218	242	220	244	219	244
A <sub>17</sub>	233	214	233	212	239	222	237	222	245	225	248	228	251	229	251
A <sub>18</sub>	173	178	186	170	191	174	198	178	205	180	209	186	211	198	218
A <sub>19</sub>	225	213	236	224	241	228	239	224	245	223	241	221	237	219	247
A <sub>20</sub>	159	141	158	142	169	148	176	155	186	166	191	169	198	176	204
A <sub>21</sub>	174	154	176	159	184	165	189	171	196	172	197	175	204	179	214

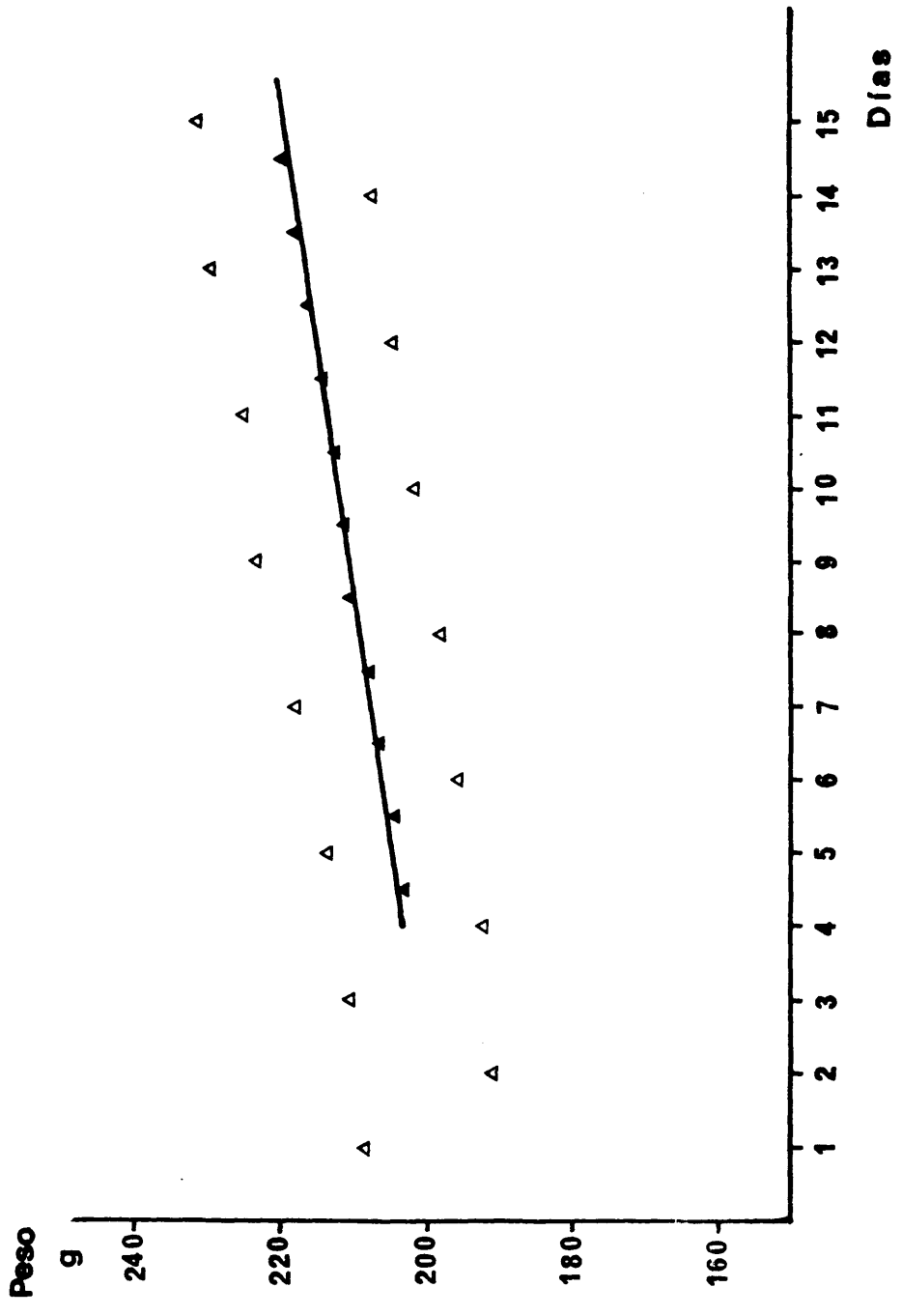
TABLA 8

Crecimiento de ratas ALTERNAS a partir de 45 días de edad. Pesos (gr.) medios entre dos días consecutivos(unto con comida y otro sin ella)

DIAS	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14	14-15
A <sub>1</sub>	194	191	190	188	188	194	196	199	201	201	204	203	203	206
A <sub>2</sub>	204	208	211	216	218	220	221	222	225	223	222	225	224	221
A <sub>3</sub>	177	176	175	178	178	180	182	184	184	188	192	192	192	196
A <sub>4</sub>	171,5	173	174	174	175	177	178	178	179	182	184	186	188	188
A <sub>5</sub>	201	204	204	206	209	208	209	210	214	216	218	218	220	220
A <sub>6</sub>	225	220	219	221	222	220	221	227	227	228	229	231	233	233
A <sub>7</sub>	183	177	176	177	178	183	187	189	190	191	193	200	203	200
A <sub>8</sub>	199	199	198	200	203	206	208	210	212	212	214	219	222	220
A <sub>9</sub>	205	209	210	210	211	211	216	217	219	220	221	225	228	226
A <sub>10</sub>	237	237	242	243	242	244	244	245	246	248	250	249	252	253
A <sub>11</sub>	204	204	205	207	209	210	210	211	212	214	217	219	220	222
A <sub>12</sub>	231	234	234	232	234	236	237	237	237	239	241	244	244	244
A <sub>13</sub>	212	215	214	214	216	219	218	219	222	221	222	226	229	230
A <sub>14</sub>	199	199	201	201	202	205	207	211	213	214	216	219	222	223
A <sub>15</sub>	211	211	213	216	218	219	220	223	225	225	227	228	231	233
A <sub>16</sub>	224	226	226	226	229	226	226	230	230	230	231	232	231	231
A <sub>17</sub>	224	224	223	225	230	229	229	233	235	236	238	239	240	240
A <sub>18</sub>	176	182	178	180	182	186	188	191	192	194	197	198	204	208
A <sub>19</sub>	219	225	230	232	234	233	231	234	234	232	231	229	228	233
A <sub>20</sub>	150	150	150	155	158	162	165	170	176	178	180	183	187	190
A <sub>21</sub>	164	165	168	171	174	177	180	183	184	184	186	189	191	196
$\bar{x}$	200,5	201,4	202,0	203,4	205,2	206,9	208,2	210,6	212,2	213,1	214,9	216,8	218,7	219,7
D.E.	23,24	23,72	24,42	23,86	23,90	22,50	21,54	21,37	20,97	20,39	19,89	19,38	18,94	18,20
E.E.M.	5,1	5,2	5,3	5,2	5,2	4,9	4,7	4,7	4,6	4,4	4,3	4,2	4,1	4,0

GRAFICA 3

Pesos de ratas ALTERNAS de los 45 a los 60 días de edad y recta y recta de crecimiento obtenida a partir de las medias entre los pesos de dos días consecutivos.



GRAFICA 4

Crecimiento de ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS de los 45 a los 60 días de edad.

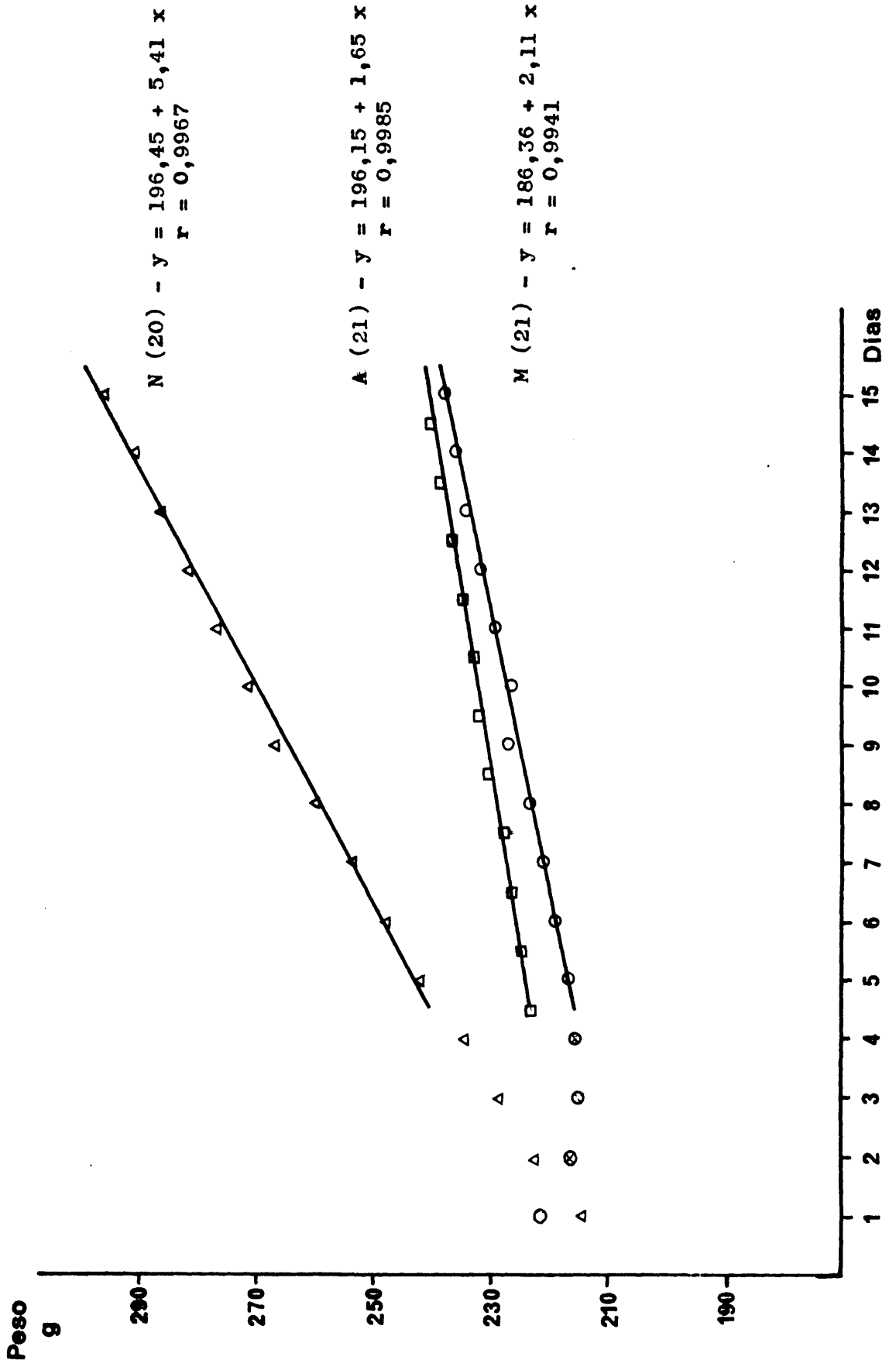


TABLA 9

Ecuaciones individuales de crecimiento (días 50 a 150) de ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS.

RATAS	NORMALES		MEDIAS		ALTERNAS	
	r	Ecuación	r	Ecuación	r	Ecuación
1	0,9712	y = 215,5 + 5,29 x	0,9553	y = 164,0 + 2,25 x	0,9400	y = 181,6 + 1,77 x
2	0,9929	y = 170,3 + 5,94 x	0,8334	y = 199,1 + 1,23 x	0,7199	y = 215,8 + 0,61 x
3	0,9905	y = 222,1 + 4,38 x	0,9184	y = 178,8 + 2,05 x	0,9820	y = 168,2 + 1,87 x
4	0,9931	y = 163,7 + 6,06 x	0,9726	y = 164,9 + 2,48 x	0,9839	y = 166,6 + 1,50 x
5	0,9901	y = 172,1 + 4,09 x	0,9298	y = 193,5 + 1,34 x	0,9735	y = 198,9 + 1,53 x
6	0,9906	y = 196,0 + 5,70 x	0,9228	y = 190,1 + 1,23 x	0,9543	y = 213,2 + 1,40 x
7	0,9795	y = 187,1 + 5,94 x	0,9699	y = 167,9 + 1,95 x	0,9742	y = 165,9 + 2,54 x
8	0,9792	y = 185,7 + 4,97 x	0,9691	y = 184,1 + 2,71 x	0,9816	y = 191,7 + 2,08 x
9	0,9775	y = 202,9 + 4,20 x	0,9384	y = 197,8 + 2,16 x	0,9791	y = 201,0 + 1,84 x
10	0,9920	y = 225,4 + 5,18 x	0,8121	y = 226,7 + 1,03 x	0,9707	y = 236,5 + 1,09 x
11	0,9872	y = 200,9 + 3,58 x	0,9798	y = 195,2 + 2,09 x	0,9786	y = 195,7 + 1,48 x
12	0,9871	y = 232,7 + 5,27 x	0,9646	y = 213,0 + 1,91 x	0,9726	y = 227,1 + 1,22 x
13	0,9895	y = 180,0 + 7,15 x	0,8700	y = 201,1 + 1,74 x	0,9624	y = 207,4 + 1,48 x
14	0,9937	y = 183,1 + 5,58 x	0,9900	y = 185,9 + 2,57 x	0,9957	y = 190,2 + 2,30 x
15	0,9830	y = 214,7 + 5,62 x	0,9773	y = 194,6 + 2,63 x	0,9926	y = 208,5 + 1,64 x
16	0,9878	y = 231,5 + 5,17 x	0,9400	y = 209,3 + 1,80 x	0,8210	y = 224,0 + 0,55 x
17	0,9896	y = 144,3 + 6,73 x	0,9900	y = 137,3 + 2,94 x	0,9704	y = 219,7 + 1,51 x
18	0,9744	y = 301,9 + 5,80 x	0,9867	y = 171,4 + 2,44 x	0,9881	y = 168,1 + 2,59 x
19	0,9946	y = 152,4 + 6,59 x	0,9049	y = 243,8 + 0,96 x	-0,4919	y = 234,8 - 0,30 x
20	0,9808	y = 145,9 + 4,84 x	0,9854	y = 138,9 + 3,65 x	0,9950	y = 139,2 + 3,56 x
21			0,9641	y = 159,5 + 2,98 x	0,9841	y = 162,3 + 2,20 x

TABLA 10

Comparación de las Velocidades de crecimiento (g/día), días 50 a 150

Medias  $\pm$  Error estándar

	Velocidad de crecimiento	Diferencias		
		N - M	N - A	M - A
NORMALES (20)	5,41 $\pm$ 0,203	3,30 $\pm$ 0,254		
MEDIAS (21)	2,11 $\pm$ 0,150	p < 0,0001	3,76 $\pm$ 0,269 p < 0,0001	0,46 $\pm$ 0,233 p > 0,05
ALTERNAS (21)	1,65 $\pm$ 0,177			

TABLA 11

Correlaciones, en ratas NORMALES, entre: Peso inicial (5º día) - Velocidad de crecimiento, Comida total ingerida (días 5º a 15º) - Velocidad de crecimiento y Peso inicial (5º día) - Comida total ingerida (días 5º a 15º).

RATA	Peso (gr) 5º día	Comida ingerida (gr) días 5º a 15º	Velocidad de crecimiento gr/día
1	235	295	5,29
2	199	259	5,94
3	245	230	4,38
4	195	242	6,06
5	191	238	4,09
6	221	244	5,70
7	211	268	5,94
8	206	212	4,97
9	219	193	4,20
10	250	241	5,18
11	215	197	3,58
12	260	265	5,27
13	215	245	7,15
14	209	212	5,58
15	240	254	5,62
16	258	252	5,17
17	178	222	6,73
18	334	296	5,80
19	187	243	6,59
20	169	210	4,84
$\bar{x}$		240,9	5,40
D.E.		28,34	0,91
E.E.M.		6,34	0,20

Peso inicial - Velocidad de crecimiento:  $r = - 0,0833$   $p > 0,05$

Comida ingerida - Vel. de crecimiento:  $r = 0,4950$   $0,01 < p < 0,05$

Peso inicial - Comida ingerida:  $r = 0,5617$   $p < 0,01$

TABLA 12

Correlación, en ratas MEDIAS, entre Peso inicial (5º día) y Velocidad de crecimiento.

RATA	Peso (gr) 5º día	Comida ingerida (gr) días 5º a 15º	Velocidad de crecimiento gr/día
1	170	150	2,25
2	206	150	1,23
3	192	150	2,05
4	178	150	2,48
5	200	150	1,34
6	198	150	1,23
7	177	150	1,95
8	196	150	2,71
9	205	150	2,16
10	235	150	1,03
11	206	150	2,09
12	223	150	1,91
13	209	150	1,74
14	200	150	2,57
15	209	150	2,63
16	219	150	1,80
17	152	150	2,94
18	184	150	2,44
19	249	150	0,96
20	153	150	3,65
21	172	150	2,98

Peso inicial - Velocidad de crecimiento:  $r = - 0,7510$   $p < 0,001$

TABLA 13

Correlación, en ratas ALTERNAS, entre Peso inicial (5º día) y Velocidad de crecimiento

RATA	Peso (gr) 5º día	Comida ingerida (gr) días 5º a 15º	Velocidad de crecimiento gr/día
1	188	150	1,77
2	216	150	0,61
3	178	150	1,87
4	174	143	1,50
5	206	136	1,53
6	221	150	1,40
7	177	150	2,54
8	200	147	2,08
9	210	150	1,84
10	243	150	1,09
11	207	143	1,48
12	232	150	1,22
13	214	150	1,48
14	201	145	2,30
15	216	150	1,64
16	226	150	0,55
17	225	150	1,51
18	180	134	2,59
19	232	150	-0,30
20	155	146	3,56
21	171	148	2,20

Peso inicial - Velocidad de crecimiento:  $r = - 0,7742$   $p < 0,001$

TABLA 14

Cálculo del déficit calórico en las ratas MEDIAS  
y ALTERNAS.-

Predicción consumo de alimento en 10 días (y)  
a partir de peso inicial (x).

Datos de 20 ratas NORMALES.

$$y = 145,28 + 0,43 x \quad (1)$$

Déficit calórico (ratas MEDIAS y ALTERNAS)

= Consumo calculado ecuación (1)

- Alimento consumido.

GRAFICA 5

Déficit calórico individual de ratas MEDIAS y ALTERNAS frente a su peso inicial (50 dfa).

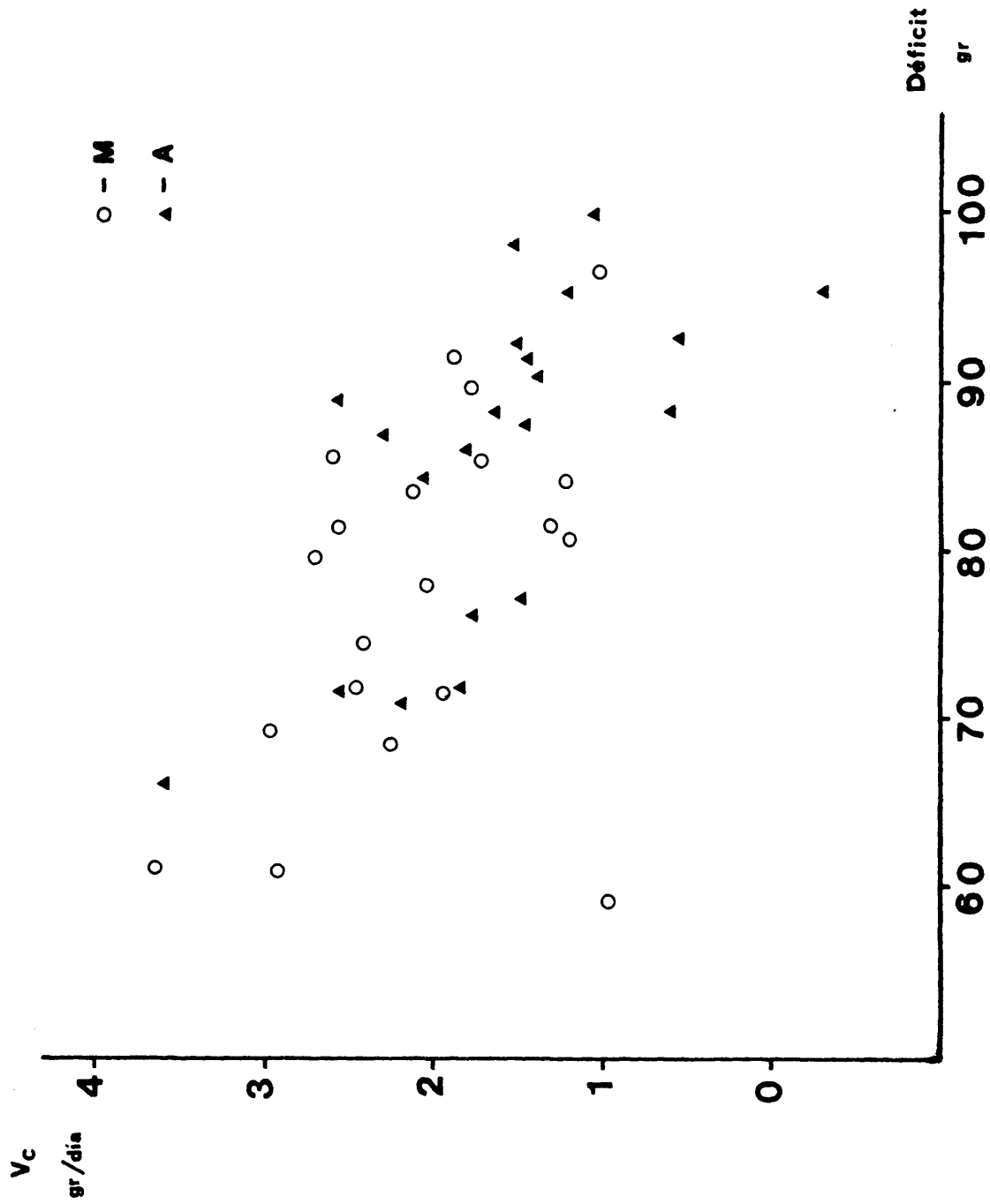


TABLA 15

Correlación, en ratas MEDIAS y ALTERNAS entre el Peso inicial (52 día)  
y el Déficit calórico calculado según la Tabla 14

	<u>Ratas MEDIAS</u>			<u>Ratas ALTERNAS</u>		
	<u>Peso inicial</u>	<u>Alimento calculado</u>	<u>Déficit calórico</u>	<u>Peso inicial</u>	<u>Alimento calculado</u>	<u>Déficit calórico</u>
1	170	218,55	68,55	188	226,31	76,31
2	206	234,07	84,07	216	238,38	88,38
3	192	228,03	78,03	178	222,00	72,00
4	178	222,00	72,00	174	220,28	77,28
5	200	231,48	81,48	206	234,07	98,07
6	198	230,62	80,62	221	240,53	90,53
7	177	221,57	71,57	177	221,57	71,57
8	196	229,76	79,76	200	231,48	84,48
9	205	233,64	83,64	210	235,79	85,79
10	235	246,57	96,57	243	250,02	100,02
11	206	234,07	84,07	207	234,50	91,50
12	223	241,40	91,40	232	245,27	95,27
13	209	235,36	85,36	214	237,52	87,52
14	200	231,48	81,48	201	231,91	86,91
15	209	235,36	85,36	216	238,38	88,38
16	219	239,67	89,67	226	242,69	92,69
17	152	210,80	60,80	225	242,26	92,26
18	184	224,59	74,59	180	222,86	88,86
19	149	209,50	59,50	232	245,27	95,27
20	153	211,23	61,23	155	212,09	66,09
21	172	219,42	69,42	171	218,98	70,98

MEDIAS :  $r = 0,4377$   $0,01 < p < 0,05$

ALTERNAS:  $r = 0,6644$   $p < 0,01$

MEDIAS + ALTERNAS:  $r = 0,6000$   $p < 0,01$

TABLA 16

Estudio de la eficiencia (ganancia de peso en gr. por 1000 Kcal ingeridas  
en ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS.

RATA	NORMALES		MEDIAS		ALTERNAS	
	Ganancia	Eficiencia	Ganancia	Eficiencia	Ganancia	Eficiencia
1	56	54	26	49	18	34
2	57	62	11	21	5	9
3	45	55	22	41	18	34
4	59	69	24	45	14	28
5	41	49	14	26	14	29
6	57	66	12	23	12	23
7	59	62	20	38	23	43
8	49	65	29	55	20	38
9	43	63	23	43	16	30
10	50	59	7	13	10	19
11	39	56	21	40	15	30
12	49	52	21	40	12	23
13	76	88	19	36	16	30
14	56	75	25	47	22	43
15	57	63	24	45	17	32
16	51	57	15	28	5	9
17	64	81	31	58	15	28
18	53	51	27	51	28	59
19	65	76	9	17	1	2
20	53	71	40	75	35	68
21			31	58	25	48
$\bar{x}$		63,70		40,43		31,38
D.E.		10,45		15,28		15,65
E.E.M.		2,34		3,3		3,42

TABLA 17

Comparación de Eficiencias (ganancia de peso en gr.por mil Kcal.  
ingerida) de ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS

Medias  $\pm$  Error estándar

	Eficiencia	N - M	Diferencias	
			N - A	M - A
NORMALES (20)	63,70			
	$\pm$ 2,34	23,3		
		$\pm$ 4,04		
MEDIAS (21)	40,43	p < 0,001	32,2	
	$\pm$ 3,30		$\pm$ 4,13	
			p < 0,001	9,05
ALTERNAS (21)	31,38			$\pm$ 4,74
	$\pm$ 3,42			p > 0,05

TABLA 18.

Peso absoluto (en gr.) y relativo (gr.de Órgano/100 grs.de animal entero) del HIGADO en ratas NORMALES , MEDIAS y ALTERNAS.

RATA	NORMALES		MEDIAS		ALTERNAS	
	Peso (gr)	P.relative	Peso (gr)	P.relative	Peso (gr)	P.relative
1	9,40	3,52	5,60	3,15	6,10	3,10
2	7,90	3,38	6,12	3,09	6,83	3,25
3	6,05	2,27	5,72	2,93	6,27	3,30
4	6,31	2,71	6,29	3,42	5,30	2,93
5	6,85	3,23	5,51	2,82	5,76	2,72
6	7,96	3,12	5,46	2,86	6,20	2,77
7	6,79	2,77	5,67	3,17	5,83	3,02
8	7,18	3,07	6,13	2,99	5,26	2,99
9	5,93	2,47	5,92	2,84	7,11	3,26
10	9,33	3,38	6,58	2,98	7,70	3,21
11	7,23	3,12	5,80	2,80	6,26	2,97
12	9,02	3,16	7,09	3,16	7,15	3,12
13	8,70	3,35	6,90	3,25	7,46	3,52
14	8,51	3,47	6,68	3,18	6,56	3,09
15	9,75	3,54	6,90	3,14	7,18	3,28
16	9,18	3,27	6,30	2,89	6,75	3,08
17	8,16	3,61	6,27	3,62	7,91	3,48
18	13,30	3,64	5,52	2,77	5,15	2,67
19	8,18	3,57	8,26	3,34	7,16	3,22
20	6,28	3,11	5,68	3,19	5,41	2,91
1			5,68	3,07	6,25	3,38
$\bar{x}$	8,15	3,19	6,19	3,08	6,46	3,08
. E.	1,742	0,380	0,691	0,221	0,824	0,269
E.M.	0,390	0,08	0,151	0,05	0,180	0,06

TABLA 19

Comparación del peso absoluto (gr) del Hígado

Medias  $\pm$  Error estándar

	Peso	N - M	Diferencias	
			N - A	M - A
NORMALES (20)	8,15			
	$\pm$ 0,39	1,96		
		$\pm$ 0,42		
MEDIAS (21)	6,19	$p < 0,01$	1,69	
	$\pm$ 0,15		$\pm$ 0,43	
			$p < 0,01$	0,27
ALTERNAS (21)	6,46			$\pm$ 0,24
	$\pm$ 0,18			$p > 0,05$

Comparación de los pesos relativos del Hígado (gr./100 g rata)

Medias  $\pm$  Error estándar

	P. relativo	N - M	Diferencias	
			N - A	M - A
NORMALES (20)	3,19			
	$\pm$ 0,08	0,11		
		$\pm$ 0,094		
MEDIAS (21)	3,08	$p > 0,05$	0,11	
	$\pm$ 0,05		$\pm$ 0,100	
			$p > 0,05$	0,00
ALTERNAS ( 21)	3,08			$\pm$ 0,010
	$\pm$ 0,06			$p > 0,05$

TABLA 20

Peso absoluto (en gr.) y relativo (gr.de órgano/100 grs.de animal entero) de los RIÑONES en ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS.

RATA	NORMALES		MEDIAS		ALTERNAS	
	Peso (gr)	P.relative	Peso (gr)	P.relative	Peso (gr)	P.relative
1	2,50	0,94	1,60	0,90	1,80	0,91
2	2,04	1,02	1,80	0,91	2,00	0,95
3	2,20	0,83	1,54	0,79	1,70	0,89
4	1,91	0,82	1,72	0,93	1,60	0,88
5	1,94	0,91	1,70	0,87	1,60	0,75
6	2,25	0,88	1,75	0,92	1,87	0,83
7	2,30	0,94	1,68	0,94	1,60	0,83
8	2,00	0,85	1,74	0,85	1,77	0,83
9	1,75	0,73	1,80	0,86	1,96	0,90
10	2,38	0,86	1,83	0,83	2,00	0,83
11	1,68	0,72	1,55	0,75	1,55	0,73
12	2,22	0,78	1,82	0,81	1,90	0,83
13	2,00	0,77	1,87	0,88	1,80	0,85
14	1,90	0,78	1,70	0,81	1,68	0,79
15	2,40	0,87	1,90	0,86	1,85	0,84
16	2,26	0,80	1,80	0,83	1,90	0,87
17	1,80	0,80	1,80	1,04	1,95	0,86
18	1,70	0,74	1,80	0,90	1,80	0,93
19	2,05	0,90	2,30	0,93	2,10	0,95
20	1,85	0,92	1,60	0,90	1,70	0,91
21			1,95	1,05	1,60	0,86
$\bar{x}$	2,16	0,84	1,77	0,88	1,80	0,86
D.E.	0,389	0,08	0,163	0,07	0,159	0,06
E.M.	0,09	0,02	0,03	0,02	0,04	0,01

TABLA 21

Comparación de los pesos absolutos (gr) de los Riñones

Medias  $\pm$  Error estandard

	Peso	N - M	Diferencias N - A	M - A
NORMALES (20)	2,16			
	$\pm$ 0,090	0,38	.	
		$\pm$ 0,094		
MEDIAS (21)	1,77	p < 0,01	0,36	
	$\pm$ 0,04		$\pm$ 0,094	
			p < 0,01	0,03
ALTERNAS (21)	1,80			$\pm$ 0,050
	$\pm$ 0,04			p > 0,05

Comparación de los pesos relativos de los Riñones (gr/100 gr.rata)

Medias  $\pm$  Error estandard

	P.relative	N - M	Diferencias N - A	M - A
NORMALES (20)	0,84			
	$\pm$ 0,02	0,04		
		$\pm$ 0,03		
MEDIAS (21)	0,88	p > 0,05	0,02	
	$\pm$ 0,02		$\pm$ 0,02	
			p > 0,05	0,02
ALTERNAS (21)	0,86			$\pm$ 0,02
	$\pm$ 0,01			p > 0,05

TABLA 22

Longitud absoluta (m) y relative (m/100 gr.rata) del Intestino delgado de ratas NORMALES , MEDIAS y ALTERNAS.

RATA	NORMALES		MEDIAS		ALTERNAS	
	Longitud	L.relative	Longitud	L.relative	Longitud	L.relative
1	1,30	0,47	1,16	0,52	1,12	0,47
2	1,22	0,52	1,10	0,53	1,08	0,51
3	1,28	0,45	1,27	0,57	1,18	0,52
4	1,17	0,45	0,94	0,44	1,21	0,57
5	1,20	0,49	1,09	0,52	1,20	0,56
6	1,20	0,44	1,08	0,49	1,13	0,52
7	1,00	0,36	1,15	0,53	1,12	0,49
8	1,00	0,44	0,80	0,46	0,95	0,49
9	1,10	0,30	0,87	0,44	0,90	0,40
10	1,20	0,52	0,85	0,34	1,00	0,54
11	0,95	0,47	1,10	0,62	1,00	0,54
12			0,95	0,59		
$\bar{x}$	1,15	0,45	1,03	0,50	1,08	0,51
D .E.	0,118	0,065	0,145	0,072	0,104	0,048
E.E.M.	0,036	0,02	0,042	0,02	0,031	0,01

TABLA 23

Comparación de las longitudes (m) de Intestino delgado

Medias  $\pm$  Error estándar

	Longitud	N - M	Diferencias N - A	M - A
NORMALES (11)	1,15 $\pm$ 0,036	0,12 $\pm$ 0,056		
MEDIAS (11)	1,03 $\pm$ 0,042	p > 0,05	0,07 $\pm$ 0,050 p > 0,05	0,05 $\pm$ 0,050
ALTERNAS (12)	1,08 $\pm$ 0,031			p > 0,05

Comparación de las longitudes relativas (m/100 gr.rata) de

Intestino delgado

Medias  $\pm$  Error estándar

	L.relative	N - M	Diferencias N - A	M - A
NORMALES (11)	0,45 $\pm$ 0,02	0,05 $\pm$ 0,028		
MEDIAS (11)	0,50 $\pm$ 0,02	p > 0,05	0,06 $\pm$ 0,024 p > 0,05	0,01 $\pm$ 0,020
ALTERNAS (12)	0,51 $\pm$ 0,01			p > 0,05

TABLA 24

Pesos absolutos (g) y relativos (g/100 g animal) de los Epi-  
dídimos (los dos juntos) de ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS

RATA	NORMALES		MEDIAS		ALTERNAS	
	Peso	P.relative	Peso	P.relative	Peso	P.relative
1	4,20	1,57	2,20	1,24	2,00	1,02
2	3,98	1,70	1,91	0,96	2,60	1,24
3	3,79	1,42	2,75	1,41	1,83	0,96
4	3,19	1,37	1,52	0,83	1,36	0,75
5	2,50	1,18	1,44	0,74	1,53	0,72
6	3,31	1,30	2,06	1,08	1,94	0,87
7	3,47	1,42	1,67	0,93	2,20	1,14
8	3,45	1,47	2,90	1,41	3,55	1,67
9	3,48	1,45	2,72	1,31	2,35	1,08
10	3,64	1,32	3,48	1,57	3,22	1,34
11	3,80	1,64	2,60	1,26	2,54	1,20
12	5,70	2,00	2,95	1,32	2,40	1,05
13	3,74	1,44	2,60	1,23	2,31	1,09
14	4,40	1,80	2,05	0,98	2,35	1,11
15	5,08	1,85	3,45	1,57	2,05	0,94
16	4,60	1,64	2,75	1,26	2,45	1,12
17	2,70	1,19	1,40	0,81	2,75	1,21
18	9,26	2,54	2,10	1,06	2,20	1,14
19	3,65	1,59	4,10	1,66	2,30	1,04
20	3,00	1,48	1,85	1,04	1,75	0,94
21			1,70	0,92	1,70	0,92
$\bar{x}$	4,05	1,57	2,39	1,17	2,26	1,07
D.E.	1,44	0,31	0,73	0,26	0,52	0,21
E.E.M.	0,323	0,07	0,160	0,06	0,114	0,04

TABLA 25

Comparación de Pesos absolutos de Epidídimo (los dos juntos)

Medias  $\pm$  Error estándar

	Peso	N - M	Diferencias N - A	M - A
NORMALES (20)	4,05			
	$\pm$ 0,323	1,66		
		$\pm$ 0,360		
MEDIAS (21)	2,39	p < 0,0001	1,79	
	$\pm$ 0,160		$\pm$ 0,342	
			p < 0,0001	0,13
ALTERNAS (21)	2,26			$\pm$ 0,196
	$\pm$ 0,114			p > 0,05

Comparación de Pesos relativos de Epidídimo (gr epidídimo/100 gr,rata)

Medias  $\pm$  Error estándar

	P.relATIVO	N - M	Diferencias N - A	M - A
NORMALES	1,57			
	$\pm$ 0,07	0,40		
		$\pm$ 0,092		
MEDIAS (21)	1,17	p < 0,0001	0,5	
	$\pm$ 0,06		$\pm$ 0,08	
			p < 0,0001	0,10
ALTERNAS (21)	1,07			$\pm$ 0,072
	$\pm$ 0,04			p > 0,05

TABLA 26

Correlaciones entre peso de la rata y peso del epidídimo (gr.)  
 en ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS.

	NORMALES		MEDIAS		ALTERNAS	
	Rata	Epidídimo	Rata	Epidídimo	Rata	Epidídimo
1	267	4,20	178	2,20	197	2,00
2	234	3,98	198	1,91	210	2,60
3	266	3,79	195	2,75	190	1,83
4	233	3,19	184	1,52	181	1,36
5	212	2,50	195	1,44	212	1,53
6	255	3,31	191	2,06	224	1,94
7	245	3,47	179	1,67	193	2,20
8	234	3,45	205	2,90	212	3,55
9	240	3,48	208	2,72	218	2,35
10	276	3,64	221	3,48	240	3,22
11	232	3,80	207	2,60	211	2,54
12	285	5,70	224	2,95	229	2,40
13	260	3,74	212	2,60	212	2,31
14	245	4,40	210	2,05	212	2,35
15	275	5,08	220	3,45	219	2,05
16	281	4,60	218	2,75	219	2,45
17	226	2,70	173	1,40	227	2,75
18	365	9,26	199	2,10	193	2,20
19	229	3,65	247	4,10	222	2,30
20	202	3,00	178	1,85	186	1,75
21			185	1,70	185	1,70

NORMALES  $r = 0,9049$   $p < 0,001$

MEDIAS  $r = 0,8692$   $p < 0,001$

ALTERNAS  $r = 0,6151$   $p < 0,001$

TABLA 27

Valores de Lípidos totales en epidídimo (gr lípido/gr.epidídimo) en  
ratos NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS

RATA	NORMALES	MEDIAS	ALTERNAS
1	0,738	0,742	0,680
2	0,842	0,667	0,850
3	0,936	0,844	0,806
4	0,836	0,756	0,797
5	0,812	0,832	0,634
6	0,734	0,792	0,812
7	0,700	0,862	0,780
8	0,872	0,848	0,838
9	0,854	0,792	0,820
10	0,870	0,800	0,838
11	0,950	0,744	0,830
12	0,892	0,844	0,738
13	0,771	0,817	0,778
14	0,932	0,857	0,756
15	0,933	0,886	0,825
16	0,895	0,951	0,890
17		0,862	0,905
18		0,851	0,836
19			0,832
$\bar{x}$	0,848	0,819	0,802
D.E.	0,078	0,065	0,066
E.E.M.	0,020	0,015	0,015

TABLA 28

Comparación de Lípidos totales de epidídimo (gr lípido/gr epidídimo)

Medias  $\pm$  Error estándar

	Lípidos totales	N - M	Diferencias	
			N - A	M - A
NORMALES (16)	0,8479			
	$\pm$ 0,020	0,0286		
		$\pm$ 0,025		
MEDIAS (18)	0,8193	p > 0,05	0,0455	
	$\pm$ 0,015		$\pm$ 0,025	
			p > 0,05	0,0169
ALTERNAS (19)	0,8024			$\pm$ 0,021
	$\pm$ 0,015			p > 0,05

TABLA 29

Valores de Hemoglobina (gr/100 ml) en ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS.

RATA	NORMALES	MEDIAS	ALTERNAS
1	14,4	12,6	12,0
2	13,8	14,0	14,6
3	15,0	14,4	14,1
4	11,7	12,8	13,5
5	13,1	15,6	16,2
6	14,1	15,5	15,0
7	13,7	14,1	14,0
8	14,7	15,0	13,5
9	16,4	14,7	14,7
10	12,9	13,8	14,1
11	12,9	13,8	13,8
$\bar{x}$	13,9	14,2	14,1
D.E.	1,26	0,97	1,05
E.E.M.	0,380	0,291	0,327

TABLA 30

Comparación de Valores de Hemoglobina (gr/100 ml)

Medias  $\pm$  Error estándar

	Hemoglobina	N - M	Diferencias	
			N - A	M - A
NORMALES (11)	13,9 $\pm$ 0,38	0,3 $\pm$ 0,48		
MEDIAS (11)	14,2 $\pm$ 0,29	p > 0,05	0,2 $\pm$ 0,50 p > 0,05	0,1 $\pm$ 0,43 p > 0,05
ALTERNAS (11)	14,1 $\pm$ 0,32			

TABLA 31

Valores Hematocritos en ratas NORMALES , MEDIAS y ALTERNAS

RATA	NORMALES	MEDIAS	ALTERNAS
1	41	39	37
2	37	42	42
3	31	35	33
4	44	32	45
5	47	47	52
6	50	43	45
7	49	52	48
8	52	51	48
9			51
$\bar{x}$	43,9	42,6	44,6
D.E.	7,18	7,19	6,31
E.E.M.	2,54	2,54	2,10

TABLA 32

Comparación de Valores Hematocritos

Medias  $\pm$  Error estándar

	Valor Hematocrito	N - M	Diferencias	
			N - A	M - A
NORMALES (8)	43,9			
	$\pm$ 2,54	1,3		
		$\pm$ 3,59		
MEDIAS (8)	42,6	p > 0,05	0,7	
	$\pm$ 2,54		$\pm$ 3,30	
			p > 0,05	2,0
AETERNAS (9)	44,6			$\pm$ 3,30
	$\pm$ 2,10			p > 0,05

TABLA 33

Valores de Glucosa en sangre (gr.por mil) en ratas NORMALES,  
MEDIAS y ALTERNAS.

RATA	NORMALES	MEDIAS	ALTERNAS
1	1,37	1,24	1,16
2	1,24	1,16	1,20
3	1,12	1,00	1,12
4	1,05	1,20	1,43
5	1,06	1,03	1,10
6	0,89	1,16	1,20
$\bar{x}$	1,12	1,13	1,20
D.E.	0,166	0,096	0,119
E.E.M.	0,068	0,049	0,039

---

TABLA 34

Comparación de Valores de Glucosa en sangre (gr%)

Medias  $\pm$  Error estándar

	Glucosa	N - M	Diferencias	
			N - A	M - A
NORMALES (6)	1,12 $\pm$ 0,068	0,01 $\pm$ 0,08		
MEDIAS (6)	1,13 $\pm$ 0,039	$p > 0,05$	0,08 $\pm$ 0,08	
ALTERNAS (6)	1,20 $\pm$ 0,049		$p > 0,05$	0,07 $\pm$ 0,06 $p > 0,05$

TABLA 35

Valores de Proteinas totales en plasma (mgr/100 ml) en  
ratas NORMALES , MEDIAS y ALTERNAS

RATA	NORMALES	MEDIAS	ALTERNAS
1	6,6	5,9	5,1
2	6,1	5,6	6,1
3	7,0	5,9	6,8
4	7,0	5,8	7,3
5	6,4	6,2	6,7
6	7,4	7,6	5,2
7	5,6	6,7	8,0
8	7,6	6,9	7,6
9	7,6	7,3	7,5
10	7,4	7,3	7,9
11	8,1	8,6	7,9
12	8,0	7,6	7,9
13	8,4	8,9	8,8
14	9,2	8,4	6,7
15	8,2	8,9	7,8
$\bar{x}$	7,37	7,17	7,15
D.E.	0,952	1,157	1,050
E.E.M.	0,246	0,299	0,270

TABLA 36

Comparación de Proteínas Totales en plasma (mg/100 ml)

Medias  $\pm$  Error estandard

	Proteínas totales	N - M	Diferencias	
			N - A	M - A
NORMALES (15)	7,37			
	$\pm$ 0,246	0,20		
		$\pm$ 0,39		
MEDIAS (15)	7,17	p > 0,05	0,22	
	$\pm$ 0,299		$\pm$ 0,37	
			p > 0,05	0,02
ALTERNAS	7,15			$\pm$ 0,40
	$\pm$ 0,270			p > 0,05

TABLA 37

Valores de Acidos grasos libres (AGL) en plasma (mEq/l) en ratas  
NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS

RATA	NORMALES	MEDIAS	ALTERNAS
1	0,294	0,241	0,448
2	0,220	0,541	0,570
3	0,144	0,424	0,444
4	0,313	0,188	0,460
5	0,250	0,243	0,563
6	0,319	0,450	0,394
7	0,334	0,173	0,217
8	0,328	0,336	0,408
9	0,231	0,408	0,350
10	0,549	0,555	0,451
$\bar{x}$	0,298	0,356	0,431
D.E.	0,1067	0,1407	0,1015
E.E.M.	0,0340	0,0445	0,0320

TABLA 38

Comparación de Acidos Grasos Libres en plasma (mEq/L)

Medias \* Error estándar

	Ac.grasos libres	N - M	Diferencias	
			N - A	M - A
NORMALES (10)	0,298 ± 0,0340	0,058 ± 0,056		
MEDIAS (10)	0,356 ± 0,0445	p > 0,05	0,133 ± 0,047	
			0,01 < p < 0,05	0,075
ALTERNAS (10)	0,431 ± 0,0320			± 0,055 p > 0,05

TABLA 39

Aminoácidos libres en plasma (mg/100 ml) en ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS y en ratas normales según Long y según Biological Handbook (B.H.)

	NORMALES	MEDIAS	ALTERNAS	Long	B.H.
A. aspártico	1,50	0,57	1,12		
Treonina	2,56	2,16	2,46	3,21 <sup>±</sup> 0,63	3,40-5,40
Serina	3,70	3,52	4,45		
A. Glutámico+glutamina	16,64	11,39	13,89		
Prolina	1,74	1,24	1,61		3,50-5,10
Glicina	2,73	3,03	3,43		1,85-2,69
Alanina	3,44	2,91	3,86		
Valina	2,38	*	1,98	2,67 <sup>±</sup> 0,25	2,27-3,07
Isoleucina	1,34	1,11	1,28	1,32 <sup>±</sup> 0,27	0,96-1,68
Leucina	2,20	1,89	2,43	2,66 <sup>±</sup> 0,31	2,20-3,12
Tirosina	1,36	1,02	1,29	2,23 <sup>±</sup> 0,36	1,73-2,73
Fenilalanina	1,49	1,12	1,37	1,37	1,15-1,59
Lisina	7,62	6,21	3,72	5,81 <sup>±</sup> 0,83	4,40-7,20
Histidina	1,99	1,63	0,89	0,97 <sup>±</sup> 0,09	0,85-1,09
Arginina	0,98	0,92	1,13	3,21 <sup>±</sup> 0,58	2,35-4,07
Metionina	0,87	0,57	0,70	0,95 <sup>±</sup> 0,02	0,81-1,09

\* Un artefacto en el registro hizo imposible la medida cuantitativa.

TABLAS 40

Eliminación urinaria de Creatinina en mg/día y en mg/Kg rata/día , en  
 ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS.

RATA	NORMALES			MEDIAS			ALTERNAS		
	Peso	mg/día	mg/Kg/día	Peso	mg/día	mg/Kg/día	Peso	mg/día	mg/Kg/día
5	212	6,33	30	195	6,73	34	212	6,33	30
6	255	7,60	30	191	5,68	30	224	7,17	32
7	245	8,03	33	179	5,69	32	193	6,15	32
8	234	8,17	35	205	4,92	24	212	6,62	31
9	240	5,96	25	208	8,25	40	218	8,25	38
10	276	8,52	31	221	6,13	28	240	6,83	28
11	232	7,74	33	207	6,13	30	211	5,90	28
12	285	8,96	26	224	6,94	24	229	7,61	24
13	260	6,56	25	212	5,74	27	212	7,82	37
14	245	7,05	29	210	4,91	23	212	5,39	25
15	275	9,60	35	220	7,54	34	219	7,31	33
$\bar{x}$		7,54	30,2		6,24	29,6		6,85	30,7
D.E.		1,05	3,68		1,04	5,20		0,87	4,40
E.E.M.		0,32	1,11		0,31	1,60		0,26	1,30

TABLA 41

## Comparación de Creatinina urinaria en mg/día

Medias  $\pm$  Error estandard

	Creatinina	N - M	Diferencias	
			N - A	M - A
NORMALES (11)	7,54			
	$\pm$ 0,32	1,3		
		$\pm$ 0,44		
MEDIAS (11)	6,24	p < 0,01	0,69	
	$\pm$ 0,31		$\pm$ 0,41	
			p > 0,05	0,61
ALTERNAS (11)	6,85			$\pm$ 0,40
	$\pm$ 0,26			p > 0,05

## Comparación de Creatinina urinaria en mg/Kgr rata/día

Medias  $\pm$  Error estandard

	Creatinina	N - M	Diferencias	
			N - A	M - A
NORMALES (11)	30,2			
	$\pm$ 1,11	0,6		
		$\pm$ 1,95		
MEDIAS (11)	29,6	p > 0,05	0,5	
	$\pm$ 1,60		$\pm$ 1,71	
			p > 0,05	1,1
ALTERNAS (11)	30,7			$\pm$ 2,06
	$\pm$ 1,30			p > 0,05

TABLA 42

Correlación entre peso rata (gr) y creatinina urinaria (mg/día) en ratas NORMALES, MEDIAS y ALTERNAS

NORMALES	$r = 0,659$	$0,05 > p > 0,01$
MEDIAS	$r = 0,308$	$p > 0,05$
ALTERNAS	$r = 0,400$	$p > 0,05$
TODAS JUNTAS	$r = 0,660$	$p < 0,01$

---

TABLA 43

Coefficientes de correlación entre peso rata (gr) y creatinina urinaria (mg/día) en el presente estudio y en los de S.Brody (Bioenergetics and growth) y K.S.K.Chinn (J.Nutrition 90:323, 1966).

<u>Autor</u>	<u>Nº de ratas</u>	<u>r</u>	<u>Regresión</u>	<u>Rango de pesos</u>
Brody	275	0,993	$y=0,199+0,040x$	35-360
Chinn	22	0,942	$y=0,519+0,022x$	200-370
Presente estudio	33	0,660	$y=0,063+0,030x$	180-290

---

GRAFICA 6

Eliminación urinaria de creatinina (mg/día) y peso de la rata (g) según S.Brody, K.S.K. Chinn y el presente estudio

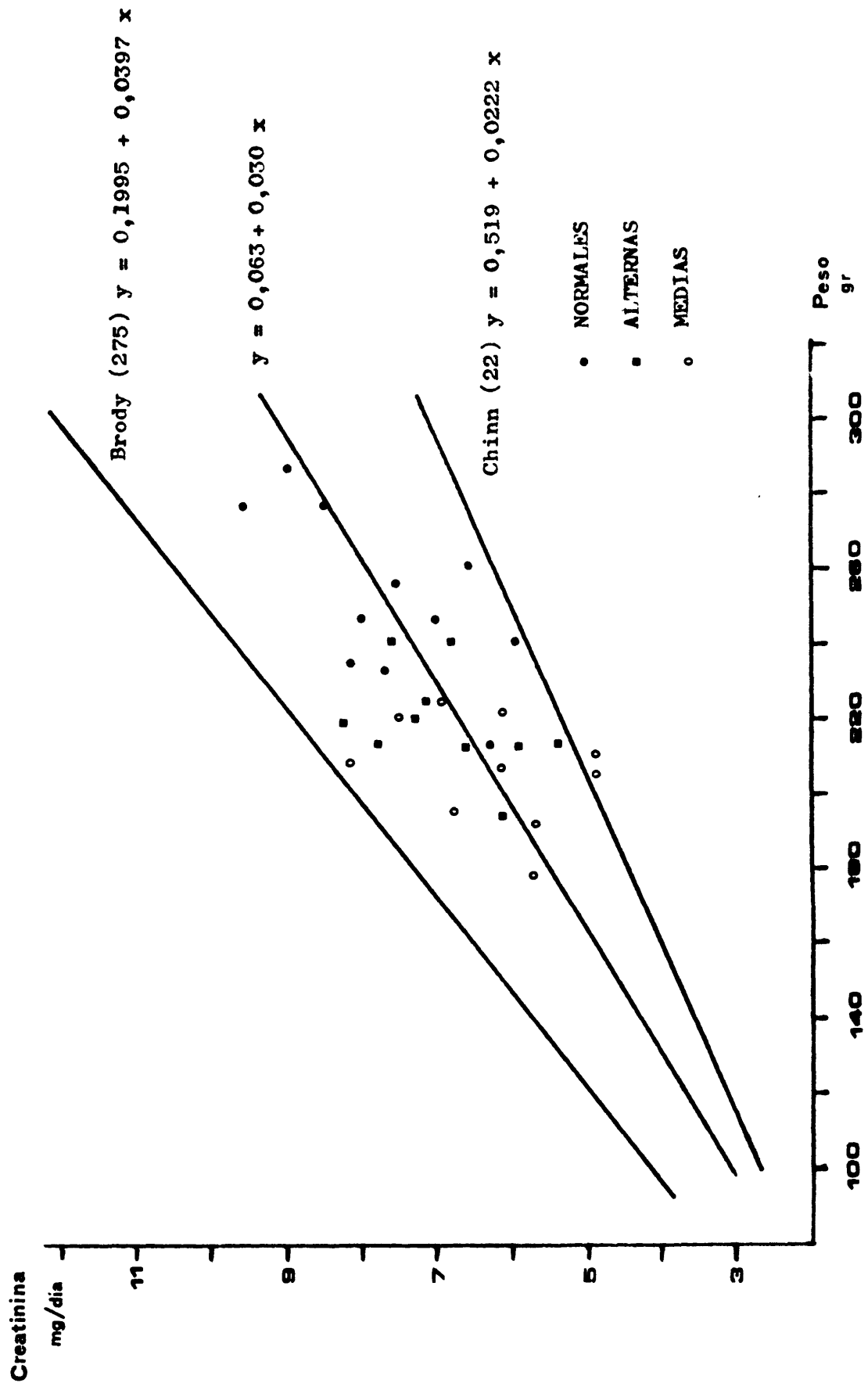


TABLA 44

Distribución de diámetros de células adiposas del epidídimo

$\bar{D}$ de clase	Número de células			
	$\mu$	NORMALES	MEDIAS	ALTERNAS
2,5		1106	1276	1452
7,5		404	463	451
12,5		217	231	226
17,5		116	107	79
22,5		88	51	59
27,5		44	26	36
32,5		35	15	22
37,5		35	7	11
42,5		16	0	3
47,5		11	0	2
52,5		10	1	2
57,5		7	4	11
62,5		4	0	2
67,5		3	0	0
72,5		3	0	0
77,5		0	0	1
82,5		3	1	0
87,5		1	1	0
92,5		1	0	0
97,5		0	0	0
102,5		0	0	0
107,5		0	0	1
112,5		1	0	0
117,5		1	0	0

---

TABLA 45

Comparación de Diámetros medios de células de epidídimo tomando todas las clases

Medias  $\pm$  Error estandard

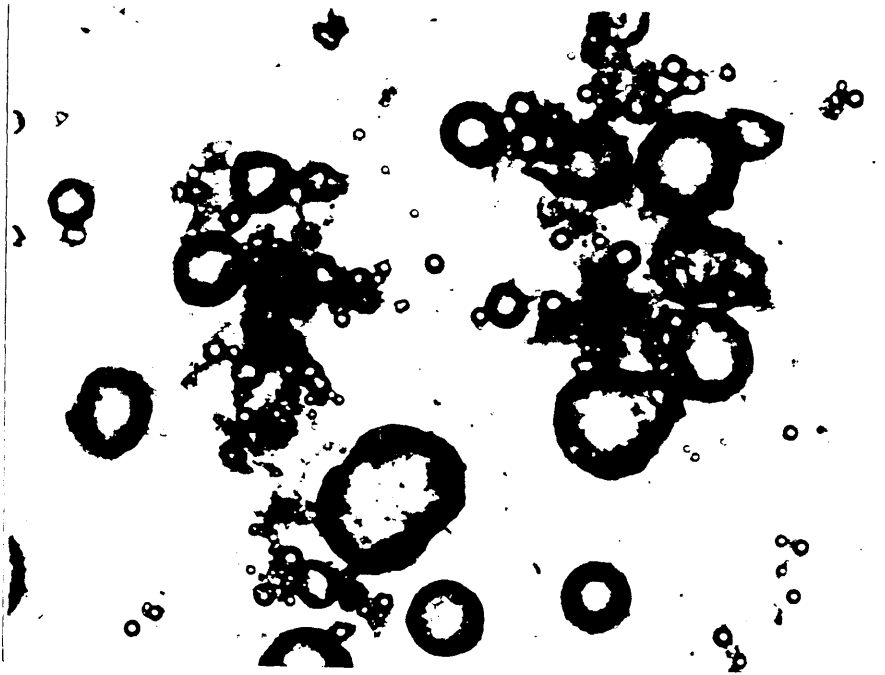
	Diámetro ( $\mu$ )	N - M	Diferencias	
			N - A	M - A
NORMALES (7)	9,32			
	$\pm$ 0,26	4,75		
		$\pm$ 0,30		
MEDIAS (7)	6,64	p < 0,01	4,26	
	$\pm$ 0,15		$\pm$ 0,30	
			p < 0,01	0,49
ALTERNAS (7)	6,55			$\pm$ 0,21
	$\pm$ 0,15			p > 0,01

Comparación de Diámetros medios de células de epidídimo excluyendo los menores

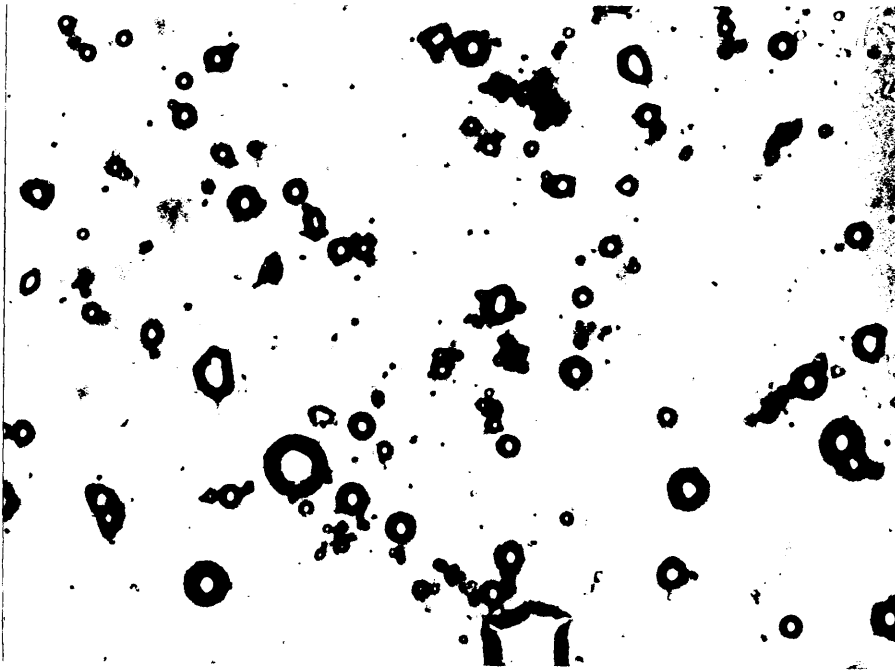
de 10  $\mu$

Medias  $\pm$  Error estandard

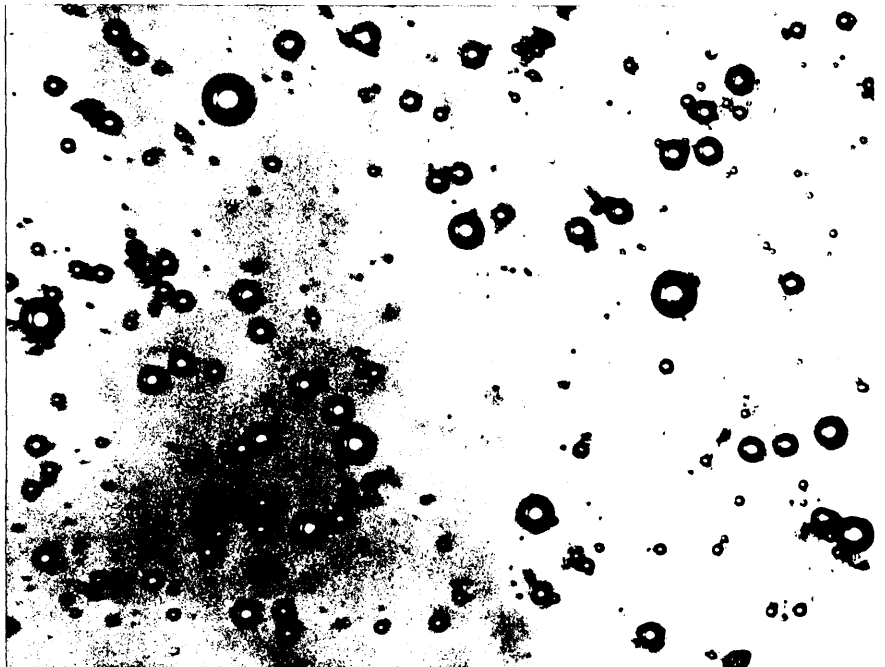
	Diámetro ( $\mu$ )	N - M	Diferencias	
			N - A	M - A
NORMALES (7)	23,2			
	$\pm$ 0,59	5,6		
		$\pm$ 0,72		
MEDIAS (7)	17,6	p < 0,01	4,4	
	$\pm$ 0,41		$\pm$ 0,75	
			p < 0,01	1,2
ALTERNAS (7)	18,8			$\pm$ 0,62
	$\pm$ 0,46			p > 0,05



NORMALES



MEDIAS



ALTERNAS

## **DISCUSION**

V-1-- CRECIMIENTO.

Los resultados del experimento 3 indican que la restricción calórica a que fueron sometidos los animales, produjo un notable descenso de la velocidad de crecimiento, expresada por el peso, que, es usado generalmente como un índice del crecimiento del animal, aunque no refleja exactamente los cambios en su dimensión longitudinal.

El análisis estadístico muestra una diferencia significativa entre las velocidades de crecimiento (gr.ganados en peso/día) de las ratas NORMALES y las de las MEDIAS, así como entre las de las NORMALES y las de las ALTERNAS. En cambio, no se demostró diferencia significativa entre las velocidades de crecimiento de las ratas MEDIAS y ALTERNAS. Esto parece indicar que, en las condiciones del experimento, el factor decisivo en la producción de retraso en el crecimiento es el déficit calórico, y no fue posible detectar ninguna influencia del ritmo de alimentación. Por supuesto, nuestros resultados no excluyen la posibilidad de que el ritmo alimenticio influya sobre la velocidad -

de crecimiento en otras condiciones experimentales.

En este respecto, los experimentos 1 y 2 indican que las posibilidades de estudiar el efecto del ritmo alimenticio son limitadas. Los resultados del experimento 1 muestran que la alimentación cada tres días, en vez de cada dos, y el uso de animales muy jóvenes, es incompatible con la vida de éstos. En el experimento 2, las ratas fueron también alimentadas cada tres días y aunque eran de la misma edad que las del experimento 3, parece evidente que fueron incapaces de ingerir en un día de alimentación ad libitum, la cantidad de alimento necesario para alcanzar un estado de nutrición comparable al de las ratas que recibieron diariamente un 50% del consumo espontáneo de las ratas NORMALES.

El diseño del experimento 3, da la oportunidad de poder estimar la influencia del tamaño inicial (peso) sobre el crecimiento. Según muestra la Tabla 11, no existe correlación significativa entre el peso inicial y la velocidad de crecimiento de las ratas normalmente alimentadas. En cambio, los datos presentados en las Tablas 12 y 13 muestran claramente que la velocidad de crecimiento está negativamente relacionada con el tamaño del animal en el caso de las

ratas MEDIAS y ALTERNAS. Este resultado se explica -  
teniendo en cuenta que la cantidad de alimento consumi-  
do por las ratas MEDIAS y ALTERNAS era fijo, aparte de  
ser en 50% del consumo ad libitum. En estas condicio-  
nes, las ratas de mayor tamaño deben sufrir, de hecho,  
un mayor grado de restricción calórica, debido a sus  
mayores necesidades. Según se indica en la Tabla 15 -  
y la Gráfica 5 el déficit calórico individual, experi-  
mentado por las ratas MEDIAS y ALTERNAS, muestra una -  
correlación significativa con el peso inicial de los -  
animales.

La velocidad de crecimiento muestra una correla-  
ción positiva y significativa ( $0,01 < p < 0,05$ ) con el -  
consumo de alimento, es decir, con la ingestión caló-  
rica. Es interesante notar a este respecto que Rose  
y Mayer (181) no pudieron demostrar tal correlación -  
en niños nacidos a término, En cambio, Ashworth et al.  
(5) encontraron una correlación significativa en pre-  
maturos y Fomon et al. la hallan también en niños nor-  
males (65)(66).

Cuando se estudia la eficiencia alimenticia -  
(gr.gan ados de peso/1000 Kcal ingeridas) puede verse  
(Tablas 16 y 17) que es mucho mayor en las ratas ali-  
mentadas ad libitum (NORMALES) que en las MEDIAS y -

ALTERNAS. Este resultado es comparable al obtenido - por Goldman (74) quien observó que la alimentación intermitente (tres días ayuno, tres días ad libitum) reduce la eficiencia calórica. Esto indica, verosimilmente, que la energía ingerida por las ratas MEDIAS y ALTERNAS es empleada, en su mayor parte, para satisfacer las necesidades de mantenimiento. Por otra parte, no pudo demostrarse que las ratas ALTERNAS y MEDIAS fuesen diferentes en cuanto al nivel de eficiencia alimenticia, tal como fue medida en nuestros experimentos.

Cohn y Joseph (43) observaron que los cambios en el ritmo de alimentación no tienen influencia sobre la pérdida de peso, o la composición corporal, en ratas obesas sometidas a restricción calórica. Heggeness (90)(91) no encontró efecto alguno del ritmo alimenticio sobre el crecimiento de ratas alimentadas ad libitum durante periodos de tres días y en ayuno durante periodos de la misma duración.

No poseemos datos acerca de la actividad física de nuestros animales y, por tanto, no podemos evaluar la participación de un posible distinto nivel de actividad, como determinante de la distinta eficiencia alimenticia. Es importante señalar a este respecto - que la mayor eficiencia observada en ratas cuyo acce-

so al alimento se limitó a dos horas al día, parece explicable por su más bajo nivel de actividad física y consecuente disminución del gasto energético (185).

#### V-2.- PESO Y COMPOSICION DE ORGANOS.

Por lo que respecta al peso de los órganos, nuestros resultados, de acuerdo con los datos de la literatura (77)(144) indican que, excepto para el epidídimo, dicha pérdida de peso fue prácticamente proporcional a la pérdida de peso total del animal. Los datos de Lee y Lucia (125) en ratas sometidas a varios tipos de restricción calórica, coinciden con los nuestros en lo que respecta al peso del hígado y los riñones, expresado en tanto por ciento del peso total de los animales.

El peso absoluto de los epidídimos de las ratas MEDIAS y ALTERNAS fue del orden de 55 a 60% del de los epidídimos de las ratas NORMALES. El peso relativo (gr. de epidídimo por 100 gr. de animal) descendió en un 30% aproximadamente; pero no se observó diferencia significativa entre las ratas MEDIAS y ALTERNAS en este respecto ( $p > 0,05$ ).

El peso de los epidídimos mostró una elevada y

significativa correlación con el peso de los animales en las tres situaciones experimentales. El más bajo de los tres coeficientes fue el observado en las ratas ALTERNAS (ver Tabla 26). La diferencia entre este coeficiente y los obtenidos en las ratas NORMALES y MEDIAS fue evaluada, en cuanto a su significación estadística, usando la transformación Z. Dicho coeficiente, de las ratas ALTERNAS, fue estadísticamente diferente del de las NORMALES ( $p < 0,01$ ) y MEDIAS ( $p = 0,02$ ). Recuérdese que las ratas ALTERNAS habían contraído un déficit calórico algo mayor que las MEDIAS.

El contenido en lípidos totales por gramo de epidídimo fue prácticamente igual en las tres situaciones experimentales (Tabla 27).

### V-3.- CONSTANTES HEMATICAS.

No se observaron diferencias significativas entre las ratas NORMALES y las desnutridas (MEDIAS y ALTERNAS) en cuanto se refiere a las constantes hemáticas que fueron investigadas (hemoglobina, volumen globular, glucemia y proteínas totales). Sus valores son comparables a los encontrados en la literatura para ratas en condiciones similares (87)(187). En cuan-

to a la glucemia debe tenerse en cuenta que las ratas habían estado en ayunas 24 horas antes de la decapitación. Existe por tanto la posibilidad que este periodo de ayuno haya enmascarado cualquier diferencia glucémica entre los animales normales y los desnutridos. Por otra parte, la literatura (77)(111) indica que - aun periodos prolongados de ayuno total o parcial, - no influyen significativamente sobre la glucemia. Sin embargo, los hombres sometidos a restricción calórica son incapaces de mantener un nivel glucémico normal - cuando son forzados a realizar ejercicio físico intenso (77)(111)(206).

Las cifras de proteínas totales mostraron valores ligeramente más bajos en las ratas MEDIAS y ALTERNAS que en las NORMALES, pero las diferencias no alcanzan significación estadística. Los datos de la literatura (87)(111) muestran descensos notables en la concentración de proteínas plasmáticas en la restricción calórica prolongada y, particularmente, en la restricción proteica. Los cambios en la concentración de proteínas plasmáticas en experimentos comparables al - nuestro, en cuanto a intensidad y duración de la - restricción calórica, son menos evidentes. La impresión que se obtiene de la literatura es que la cifra de proteínas plasmáticas se ve más afectada por la

restricción proteica que por la simple restricción calórica manteniendo constante la proporción de proteínas, como fue el caso de nuestros experimentos.

La cifra de ácidos grasos libres fue más elevada en las ratas ALTERNAS que en los otros dos grupos y la diferencia fue estadísticamente significativa. Dado que todos los animales habían estado en ayunas 24 horas antes de la decapitación, este resultado no es fácil de explicar. Los valores de las ratas NORMALES, por otra parte, parecen demasiado bajos, para animales en normal estado de nutrición después de un día de ayuno (49)(52).

La concentración de aminoácidos del plasma ha sido medida repetidas veces en la deficiencia proteica, tanto en el hombre (56) como en los animales de experimentación (85)(87). A pesar de las diferencias en las técnicas empleadas y en el diseño de los experimentos, parece bien establecido que, en términos generales, la reducción del contenido de la dieta en un aminoácido dado, se acompaña de un descenso de la concentración plasmática de dicho aminoácido (236).

La medida de los niveles de aminoácidos libres, en la rata en crecimiento, ha sido utilizada también para estimar las necesidades de aminoácidos de este

animal (140).

Nuestras observaciones se limitan a un solo análisis practicado sobre una mezcla de plasmas de cinco ratas, para cada una de lastres situaciones experimentales. Estos resultados, por tanto, tienen un valor limitado. Es de señalar, que los datos obtenidos en las ratas NORMALES no difieren notablemente de los existentes en la literatura, según muestra la Tabla 39.

Las ratas MEDIAS dieron, en general, valores de aminoácidos inferiores a los observados en las ratas NORMALES, con la excepción de la glicina cuya concentración en el plasma de las ratas MEDIAS fue superior al de las ratas NORMALES. No es necesario decir que nuestros datos no permiten análisis estadísticos, no obstante, es de interes señalar que Heard et al. (87) han observado también una elevación de la concentración de glicina en ratas sometidas a una dieta pobre en proteínas comparadas con ratas normalmente alimentadas.

Los datos de las ratas ALTERNAS, difieren de los obtenidos en las MEDIAS. Especialmente llamativas son las diferencias respecto a lisina, histidina, arginina y metionina. La concentración de los dos primeros

fue notablemente inferior en las ALTERNAS que en las NORMALES y MEDIAS. En contraste, las concentraciones de arginina y metionina son más elevadas en las ALTERNAS.

La relación entre las concentraciones molares de los aminoácidos no esenciales y los aminoácidos esenciales (N/E) ha sido utilizada como un índice del estado de nutrición proteica. Así, en los experimentos de Heard et al. (87), los valores más bajos del cociente N/E se observaron en las ratas que consumían una dieta de elevado contenido proteico y los más altos en los animales que consumían la dieta pobre en proteínas.

Utilizando los datos de la Tabla 39, hemos calculado el cociente N/E para los tres grupos de ratas del experimento 3. N es igual a la suma de las concentraciones molares (micromoles/litro) de los aminoácidos no esenciales: Acido aspártico, serina, glutámico más glutamina, prolina, glicina, alanina y tirosina. E representa la suma de las concentraciones molares de los aminoácidos esenciales: Treonina, valina, isoleucina, leucina, fenilalanina, lisina y metionina. Para los cálculos, se supuso que la concentración de valina de las ratas MEDIAS, que no pudo ser medida, era igual a la de las ALTERNAS. Los valores del co-

ciente N/E fueron: 1,90 para las NORMALES, 1,84 para las MEDIAS y 2,45 para las ALTERNAS.

Dadas las limitaciones de nuestros datos, no es posible definir si estas diferencias están relacionadas con el distinto ritmo alimenticio. La literatura que hemos podido consultar no contiene información a este respecto.

#### V-4.- EXCRECION DE CREATININA.

Los datos que aparecen en la Tabla 40 muestran que la excreción de creatinina de los tres grupos de ratas era comparable a los valores de la literatura (35)(101)(122), para ratas de tamaño semejante. De acuerdo con la idea, generalmente aceptada, la excreción de creatinina parece depender, fundamentalmente, del tamaño del animal. Los coeficientes de excreción de creatinina (mg. creatinina/Kg/día) fueron prácticamente idénticos para los tres grupos experimentales, como puede verse por el análisis estadístico presentado en la Tabla 41. Nuestros datos fueron comparados con los recogidos por Brody (21) y con los de Chinn (35). Estos dos autores observaron coeficientes de correlación entre peso del animal y eliminación de creatinina más elevados que los observados por noso-

tros (Tabla 42). Esta diferencia es explicable por el rango de pesos más reducido de nuestras ratas (Tabla 43). En la Gráfica 6 presentamos una comparación de nuestros datos con los de Brody y Chinn. Puede verse que nuestros animales muestran una posición intermedia entre los de ambos investigadores. Parece evidente que ni el grado de desnutrición ni el ritmo alimenticio influyen sobre la relación entre excreción de creatinina y peso del animal.

Como es sabido, la eliminación de creatinina ha sido utilizada para predecir la masa muscular de los animales y el hombre (135)(68)(78)(122)(154)(216)(218). La constancia en la eliminación de creatinina en nuestros animales podría indicar, por tanto, que el grado de hiponutrición a que fueron sometidos no afectó sensiblemente a su masa muscular. Así pues, la diferencia de 40 grs. de peso medio entre las ratas NORMALES y desnutridas (MEDIAS y ALTERNAS) no parece haber incluido una cantidad de masa muscular suficiente para modificar el valor de la eliminación de creatinina.

#### V-5.- CELULARIDAD DEL TEJIDO ADIPOSEO DEL EPIDIDIMO.

En los últimos años se ha desarrollado un considerable interés por la medida del tamaño de las células

adiposas, sobre todo en relación con el problema de la obesidad. Se admite, en términos generales, que el depósito de grasa en el adulto se verifica a expensas del aumento del tamaño de las células adiposas. Durante la primera época de la vida, cuando las células adiposas son todavía capaces de multiplicarse, el depósito de grasa tendrá lugar, principalmente, a expensas del aumento en el número de células por unidad de peso de tejido.

Los métodos habitualmente empleados para la determinación del tamaño y número de las células adiposas tienen evidentes limitaciones que han sido consideradas en la literatura (95)(195)(196)(229).

Nuestras observaciones en el tejido adiposo del epidídimo de las ratas son una buena ilustración de estas dificultades. Por el método empleado por nosotros (51), encontramos en todos los animales una elevada proporción de elementos esféricos de pequeño tamaño, indistinguibles, en cuanto su aspecto, de los de mayor tamaño, identificables como células adiposas verdaderas. Es posible, como señala Hirsch (95) que se trate simplemente de pequeñas gotas de grasa. Pero por otra parte, hay pruebas de que el método de contaje automático practicado por Hirsch y Gallan (95) sobre células

fijadas con ácido ósmico, no detecta las células con diámetro menor de 20  $\mu$  (196). Además, algunas observaciones experimentales con cerdos mal nutridos al comienzo de su vida, indican que los métodos de medida del tamaño celular habituales no son capaces de detectar las células de pequeño tamaño y muy bajo contenido en grasa (229), cuya existencia se puede manifestar al realimentar a los animales.

En consecuencia, presentamos en la Tabla 44 las medidas del diámetro de las células adiposas incluyendo todos los tamaños. El análisis de estos resultados se ha hecho de dos maneras: 1)- Utilizando todas las medidas; 2)- Eliminando las "células" de diámetro inferior a 10  $\mu$  (Tabla 45).

En ambos casos, los resultados son comparables salvo en lo que afecta al valor absoluto de los diámetros medios. Estos resultados indican que el diámetro medio de los adipocitos de las ratas NORMALES era, estadísticamente, mayor que el de las ratas MEDIAS y ALTERNAS. Esto está de acuerdo con la idea, generalmente admitida, según la cual, para ratas de la edad de las empleadas en nuestro experimento, el cambio en el contenido de grasa del tejido adiposo se refleja, principalmente, en un cambio del tamaño de las células (232).

## **CONCLUSIONES**

VI-1.- CRECIMIENTO.

1.- La restricción calórica a un nivel del 50% del consumo espontáneo de alimento, tanto continua - (ratas MEDIAS) como periódica (ratas ALTERNAS), provoca un descenso considerable de la velocidad de crecimiento (expresada como ganancia de peso en gramos - por día).

2.- No es posible demostrar que esta disminución de la velocidad de crecimiento sea diferente en los - tipos de restricción calórica, en las condiciones experimentales de este trabajo.

3.- En las ratas sin limitación de comida (NORMALES) no existe correlación entre el peso inicial y la velocidad de crecimiento.

4.- En las ratas sometidas a restricción calórica (MEDIAS y ALTERNAS) el peso inicial determina, en gran parte, la velocidad de crecimiento: A mayor peso inicial menor velocidad de crecimiento.

5.- Igualmente, tanto en las ratas MEDIAS como en las ALTERNAS o ambas reunidas, existe una correla-

ción positiva entre el déficit calórico y el peso inicial del animal.

6.- La eficiencia alimenticia (ganancia de peso en gramos por mil Kcal ingeridas) es menor en las ratas con restricción calórica que en las que comen ad libitum; pero es de la misma magnitud para los dos tipos de restricción calórica.

#### VI-2.- PESO Y COMPOSICION DE ORGANOS.

7.- Los pesos frescos del hígado y los riñones disminuyen en las ratas con restricción calórica (sin que existan diferencias entre los dos tipos de restricción). Esta disminución es paralela a la del animal entero ya que no existen diferencias significativas entre los pesos relativos (gr.órgano/100 gr.animal - intacto) de dichos órganos para los tres grupos de ratas).

8.- La longitud del intestino delgado no fue afectada significativamente por ninguno de los dos tipos de restricción calórica.

9.- Tanto los pesos absolutos de los epidídimos (en fresco) como los relativos, son menores en las ratas MEDIAS y en las ALTERNAS (sin que se pueda demostrar diferencia entre ambas).

10.- Existe una elevada correlación, en los tres estados experimentales, entre el peso del animal y el de sus epidídimos. La correlación menor se da en las ratas ALTERNAS que son las que poseen un déficit alimenticio mayor. El coeficiente de correlación en estas ratas ALTERNAS es estadísticamente diferente (según la transformación Z) del observado en las otras dos situaciones experimentales.

11.- La proporción de lípidos en los epidídimos frescos era algo menor en las ratas hipoalimentadas (MEDIAS y ALTERNAS) que en las NORMALES, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística.

#### VI-3.- CONSTANTES HEMATICAS.

12.- No se pudo demostrar diferencia alguna en cuanto al contenido en hemoglobina, glucosa, proteínas totales y valor hematocrito de la sangre (o plasma) de los tres tipos de ratas en estas condiciones experimentales.

13.- El cociente aminoácidos no esenciales/aminoácidos esenciales fue prácticamente el mismo en las ratas NORMALES y en las MEDIAS y algo mayor en las ALTERNAS. Esto podría indicar que la desnutrición proteica

de las ratas ALTERNAS es mas marcada que la de las -  
MEDIAS.

#### VI-4.- EXCRECION DE CREATININA.

14.- Ninguno de los dos tipos de hiponutrición -  
afectó significativamente a los coeficientes de excre-  
ción de creatinina (mg.de creatinina/Kg./día). Esto -  
indica que ninguna de las dos formas de hiponutrición  
afectó suficientemente a la relación entre masa muscu-  
lar y peso del animal.

#### VI-5.- CELULARIDAD DEL EPIDIDIMO.

15.- Los dos tipos de restricción calórica afec-  
tan de la misma manera al diámetro de las células adi-  
posas del epidídimo que disminuye considerablemente en  
ambos casos.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- ADDIS, T., POO, L.J., LEW, W. The quantities of protein lost by the various organs and tissues of the body during a fast. J.Biol.Chem. 115: - 111, 1936.⊗
- 2.- AGUILAR, T.S., HARPER, A.E., BENEVENGA, N.J. Efficiency of utilization of indispensable amino acids for growth by the rat. J.Nutr, 102: - 1199, 1972.
- 3.- AIKAWA, T., MATSUTAKA, H., YAMAMOTO, H., OKUDA, T. ISHIKAWA, E., KAWANO, T., MATSAMURA, E. Gluconeogenesis and amino acid metabolism. II Interorganal relations and roles of glutamine and alanine in the amino acid metabolism of fasted rats. J. Biochem. 74: 1003, 1973.
- 4.- APFELBAUM, E. Maladies de famine. Recherches cliniques sur la famine executées dans le Ghetto de Varsovie. Varsovia. American Joint Distribution - Committes 1946, 264 pag.⊗
- 5.- ASHWORTH, A. Growth rates in children recovering from protein-calorie malnutrition. Br.J.Nutr. - 23: 835, 1969.
- 6.- ASHWORT, A., BELL, R., JAMES, W.P.T., WATERLOW, J.C. Calorie requirements of children recovering

from protein-calorie malnutrition. Lancet 2: 600, 1968.

- 7.- BABCOCK, M.B., CARDELL, R.R. Hepatic glycogen patterns in fasted and fed rats. Am.J.Anat 140: - 299, 1974.
- 8.- BABIRAK, S.P., DOWELL, R.T., OSCAI, L.B. Total - fasting and total fasting plus exercise: Effects on body composition of the rat. J.Nutr. 104: 452, 1974.
- 9.- BARUH, S., SHERMAN, L., KOLODNY, H.D., SINGH, A.J. Fasting hypoglycemia. Med.Clin.North Am. 57: - 1441, 1973.
- 10.- BATES, M.W. Kinetics of ketone body metabolism - in fasted and diabetic rats. Am.J.Physiol. 221: 984, 1971.
- 11.- BENEDICT, F.G. A study of prolonged fasting. Carnegie Inst.Wash.Publ. N<sup>o</sup> 203, 1905, 416 pag.⊗
- 12.- BENEDICT, F.G. The influence of inanition on metabolism. Carnegie Inst.Wash.Publ. n<sup>o</sup> 77, 1907, 542 pag.⊗
- 13.- BENEDICT, F.G., MILES, W.R., ROTH, P., SMITH, H.M. Human vitality and efficiency under prolonged restricted diet. Carnegie Inst.Wash.Publ. n<sup>o</sup> 280, - 1919, 701 pag.⊗
- 14.- BERKMANN, J.M. Anorexia nervosa, inanition and low basal metabolic rate. Am.J.Med.Sci 180: 411, 1930⊗

- 15.- BERNSTEIN, R.S., KIPNIS, D.M. Regulation of rat - hexokinase isoenzymes- I. Assay and effect of age, fasting and refeeding. *Diabetes*, 22: 913, 1973.
- 16.- BLISS, E.L., MIGEON, C.J. Endocrinology of anorexia nervosa. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 17: 766, 1957.
- 17.- BORSOOK, H., DUBNOFF, J.W. The hydrolysis of phosphocreatine and the origin of urinary creatinine. *J.Biol.Chem.* 168: 493, 1947.⊗
- 18.- BORTZ, W.M. A 500 pound weight loss. *Am.J.Med.* - 47: 325, 1969.
- 19.- BRAY, G.A. Studies on the composition of adipose tissue from the genetically obese rats. *Proc.Soc. Exp.Biol.Med.* 131: 1111, 1969.
- 20.- BRAY, G.A., WHIPP, B.J., KOYAL, S.N. The acute - effects of food intake on energy expenditure during cycle ergometry. *Am.J.Clin.Nutr.* 27: 254, 1974.
- 21.- BRODY, S. Bioenergetics and growth. New York, - Reinhold Publishing Corporation, 1945, 1023 pag.
- 22.- BROZEK, J., GRANDE, F. Body composition and basal metabolism in man: correlation analysis versus - physiological approach. *Human.Biol.* 27: 24, 1955.
- 23.- BROZEK, J., GRANDE, F., TAYLOR, H.L., ANDERSON, - J.T., BUSKIRK, E. R., KEYS, A. Changes in body - weight and body dimensions in men performing work on a low caloric carbohydrate diet. *J.Appl.Physiol.* 10: 412, 1957.

- 24.- BROZEK, J., WELLS, S., KEYS, A. Medical aspects of semi-starvation in Leningrad (siege 1941-1942) Am.Rev.Soviet Med. 4: 70, 1946.⊗
- 25.- BRUGSCH, T. Eiweisszerfall und Acidosis im extremen Hunger mit besonderer Berücksichtigung der Stickstoffverteilung in Harn (nach Untersuchungen an dem Hungerkünstler Succi). Z.Exptl.Pathol. - Therap. 1: 419, 1905.⊗
- 26.- BRULL, L. Les états de carence en Belgique pendant l'occupation allemande 1940-1944. Lieja-Editions Soledi, 1945, 286 pag.⊗
- 27.- BUCHNER, A., SREEBNY, L.M. Effect of prolonged food reduction on the rat parotid gland and exocrine pancreas. J.Nutr. 100: 655, 1969.
- 28.- CAHILL, G.F., JEANRENAUD, B., LEBEUF, B. RENOLD, A.E. Effects of insulin on adipose tissue. Ann.-N.Y. Acad.Sci. 82: 403, 1959.
- 29.- CAHILL, G.F., LEBEUF, B., RENOLD, A.E. Factors concerned with the regulation of fatty acid metabolism by adipose tissue. Am.J.Clin.Nutr. 8: 733, 1960.
- 30.- CARROLL, H.W., PECKHAM, S.C., BEHNKE, A.R. Effect of hypocaloric feeding on gross body composition. J.Nutr. 75: 247, 1961.
- 31.- CATZ, B., ELRAWI, I., GEIGER, E. Increased  $I^{131}$ -collection by the thyroid of the rat in acute starvation. Am.J.Physiol, 172: 291, 1953.

- 32.- CHAKRABARTY, K., LEVEILLE, C.A. Influence of -  
periodicity of eating on the activity of various  
enzymes in adipose tissue, liver and muscle of -  
the rat. J.Nutr. 96: 76, 1968.
- 33.- CHEEK, D.B. Fetal and postnatal cellular growth.  
New York. J.Wiley, 1975, 538 pag.
- 34.- CHEEK, D.B., HILL, D.E., CORDANO, A., GRANHAN, -  
G. Malnutrition in infancy: Changes in muscle -  
and adipose tissue before and after rehabilita-  
tion. Pediat.Res 4: 135, 1970.
- 35.- CHINN, K.S.K. Potassium and creatinine as inde-  
xes of muscle and non muscle protein in rats. -  
J.Nutr. 90: 323, 1966.
- 36.- CHOSSAT, C. Recherches expérimentales sur l'ina-  
nition. I. De l'alimentation normale. Ann.Sci.  
Nat.Zool.Ser. 2,20: 54, 1843.
- 37.- CHOSSAT, C. Recherches expérimentales sur l'ina-  
nition. II De l'alimentation insuffisante. Ann.  
Sci.Nat.Zool.Ser. 2,20: 182, 1843.
- 38.- CHOSSAT, C. Recherches expérimentales sur l'ina-  
nition. III. Des effets de l'inanition sur la -  
chaleur animale. Ann.Sci.Nat.Zool.Ser. 2,20 : -  
293, 1843.
- 39.- CLARK, A.J., PENG, Y., SWENDSEID, M.E. Effect -  
of different essential amino acid deficiencies -  
on amino acid pools in rats. J.Nutr. 90: 228, 1966.

- 40.- CLARKE, R.M. The effect of growth and of fasting on the number of villi and crypts in the small intestine of the albino rat. *J.Anat.* 112: 27, 1972.
- 41.- COHN, C., JOSEPH, D. Effects on metabolism produced by the rate of ingestion of the diet. *Am. J.Clin.Nutr.* 8: 682, 1960.
- 42.- COHN, C., JOSEPH, D. Comparison of "meal eating" and "nibbling" on severity of allosan diabetes. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 105: 575, 1960.
- 43.- COHN, D., JOSEPH, D. Caloric intake, weight loss and changes in body composition of rats as influenced by feeding frequency. *J.Nutr.* 96: 94, 1968.
- 44.- COHN, C., JOSEPH, D. Effects of caloric intake and feeding frequency on carbohydrate metabolism of the rat. *J.Nutr.* 100: 78, 1969.
- 45.- CONSOLAZIO, C.F., MATOUSH, L.O., JOHNSON, H.L., NELSON, R.A., KRZYWICKI, H.J. Metabolic aspects of acute starvation in normal humans (10 days). *Am.J.Clin.Nutr.* 20: 672, 1967.
- 46.- CRAVEN, C.W. Oxygen consumption of rat during partial inanition. *Am.J.Physiol.* 167: 617, 1951.
- 47.- CROXTON, F.F. Elementary Statistics with applications in Medicine. New York, Prentice Hall, - 1953, 376 pag.

- 48.- CRYER, P.E., SODE, J. Variation in urinary creatinine excretion and its relationship to measurement of urinary 17-hydroxycorticosteroids. - Clin.Chem. 16: 1012, 1970.
- 49.- CUNNINGHAM, V.J. The irreversible disposal rate of free fatty acids in the plasma of fed - and starved rats. Biochem.J. 136: 545, 1973.
- 50.- DE BONT, A.J., ROMSOS, D.R., TSAI, A.C., WATERMANN, R.A., LEVEILLE, G.A. Influence of alterations in meal frequency on lipogenesis and body fat content in the rat. Proc.Soc.Exp.Biol. Med. 149: 849, 1975.
- 51.- DI GIROLAMO, M., MENDLINGER, S., FERTIG, J.W. A simple method to determine fat cell size - and number in four mammalian species. Am.J. - Physiol. 221: 850, 1971.
- 52.- DOLE, V.P. A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. J.Clin.Invest. 35: 150, 1956.
- 53.- DUNCOMBE, W.G. The colorimetric micro-determination of long-chain fatty acids. Biochem.J. - 88: 7, 1963.
- 54.- DURAND, G., FAUCONNEAU, G., PENOT, E. Evolution des teneurs en acides nucléiques et en protéines dans les tissus du rat soumis à une carence énergétique sévère et prolongée. Croissance compensatrice. Ann.Biol.Anim.Bioch.Biophys 8: 361, 1968.

- 55.- EISENSTEIN, A.B., SINGH, S.P., THAKOR, P.  
Nutrition and the endocrine glands, Progress -  
in Food Nutr.Sci. 1: 531, 1975.
- 56.- EDOZIEN, J.C., OBASI, M.E. Protein and amino-  
acid metabolism Kwashiorkor. Clin.Sci. 29: 1.  
1965.
- 57.- ERSHOFF, B.H, Nutrition and anterior pituitary  
with special reference to the general adaptation  
syndrome. Vitamins Hormones 10: 79, 1952.
- 58.- FABRY, P., KUJALOVA, V. Enhanced growth of the  
small intestine in rats as a result of adapta-  
tion to intermittent starvation. Acta Anat.43:  
264, 1960.
- 59.- FABRY, P., TEPPERMAN, J. Meal frequency - A po-  
ssible factor in human pathology. Am.J.Clin.Nutr.  
28: 1050, 1970.
- 60.- FINKELSTEIN, B., FRYER, B.A. Meal frequency and  
weight reduction of young women. Am.J.Clin.Nutr.  
24: 465, 1971.
- 61.- FISCHER, U., HOMMEL, H., KOHLER, E. Some metabolic  
data on blood and on isolated rat tissues after  
starvation periods of different length. Acta.Biol.  
Med.Germ. 27: 499, 1971.
- 62.- FLATT, J.P., BLACKBURN, G.L. The metabolic fuel  
regulatory system: implications for protein-sparing  
therapies during caloric deprivation and disease.  
Am.J.Clin.Nutr. 27: 175, 1974.

- 63.- FOLCH, J., LEES, M., STANLEY, G.H.L. A simple -  
method for the isolation and purification of to-  
tal lipids from animal tissues. J.Biol.Chem. 226:  
497, 1957.
- 64.- FOLIN, O., WU, H. Creatinine in urine (picrate -  
method). J.Biol.Chem. 38: 98, 1919.
- 65.- FOMON, S.J., FILER, L.J., THOMAS, L.N. ROGERS,  
R.R., PROKSCH, A.M. Relationship between formula  
concentration and rate of growth of normal infants.  
J.Nutr. 98: 241, 1969.
- 66.- FOMON, S.J., THOMAS, L.N., FILER, L.J., ZIEGLER,  
E.E., LEONARD, M.T. Food consumption and growth  
of normal infants fed milk-based formulas. Acta  
Paediatr.Scand. (Suppl 223), 1971.
- 67.- FOMON, S.J. Infant nutrition. Philadelphia. W.B.  
Saunders Company, 1974 2ª Edición, 575 pag.
- 68.- FORBES, G.B., BRUINING, G.J. Urinary creatinine  
excretion and lean body mass. Am.J.Clin.Nutr. 29:  
1359, 1976.
- 69.- FRAILE, A. Influencia de la corteza suprarrenal  
sobre el metabolismo de la rata en ayunas.  
Rev.Españ.Fisiol. 9 (4): 267, 1953.
- 70.- FREDRICKSON, D.S., GORDON, R.S. Transport of -  
fatty acids. Physiol.Rev. 38: 585, 1958.
- 71.- FURUGOURI, K. Effect of prolonged fasting on iron

stores and blood constituents in young swine.  
J.Anim.Sci. 37: 697, 1973.

72.- GELMAN, A., ANDRADE, U., AJZEN, H., RAMOS, O.L.  
Role of metabolic acidosis on renal function during starvation. Am.J.Med.Sci. 266: 33, 1973.

73.- GOLDMAN, J.K. Compensatory renal hypertrophy in fasted and fasted-refed rats. Proc.Soc.Exp.Biol. Med. 138: 589, 1971.

74.- GOLDMAN, J.K. Effects of intermittent feeding on rat adipose tissue and diaphragm metabolism. Nutr.Metabol. 14: 325, 1972.

75.- GORDON, R.S., CHERKES, A. Unesterified fatty acids in human blood plasma. J.Clin.Invest. - 35: 206, 1956.

76.- GRAFE, E. Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsel im protrahierten Hungerzustande. Z.Physiol.Chem. 65: 21, 1910.⊗

77.- GRANDE, F. Man under caloric deficiency- En: Handbook of Physiology- Sect. 4. Ed. por D.B.Dill et al. Washington D.C. American Physiol.Soc., 1964, pag 911-937.

78.- GRANDE, F. Nutrition and energy balance in body composition studies- En: Techniques for Measuring Body Composition. Ed. por J.Brozer y A. Henschel - Washintong D.C. Nat.Acad.Sci.Natl.Res. - Council, 1961, pag 168-188.

- 79.- GRANDE, F. Energy balance and body composition changes. Ann.Intern.Med. 68: 467, 1968.
- 80.- GRANDE, F. Effect of tolbutamide on plasma free fatty acids and blood sugar in birds. Proc.Soc. Exp.Med 137: 548, 1971.
- 81.- GRANDE, F. Adaptaciones metabólicas en el ayuno. Publ. de la Univ. Internacional Menendez Pelayo 44 Santander 1976.
- 82.- GRANDE, F., ANDERSON, J.T., KEYS, A. Changes of basal metabolic rate in man in semistarvation and refeeding. J.Appl.Physiol. 12:230, 1958.
- 83.- GRANDE, F., JIMENEZ, F. Los trastornos carenciales observados en Madrid durante la guerra. Rev.Clin. Españ. 1: 313, 1940.
- 84.- HAFEZ, E.S.E., ENSMINGER, M.E., ESHIET, N.E. Endocrine histology as affected by plane of nutrition in pregnant gilts, *Sus scrofa* L. Acta Endocrinol 35: 441, 1960.
- 85.- HARPER, A.E. Diet and plasma aminoacids. Am.J. Clin. Nutr. 21: 358, 1968.
- 86.- HARPER, A.E., BENEVENGA, N.J., WOHLHUETER, R.M. Effects of ingestion of disproportionate amounts of amino acids. Physiol.Rev. 50: 428, 1970.
- 87.- HEARD, C.R.C., FRANGI, S.M., WRIGHT, P.M. Biochemical characteristics of different forms -

- of protein-energy malnutrition: an experimental model using young rats. *Br.J.Nutr.* 37: 1, 1977.
- 88.- HEATH, D.F., CORNEY, P.L. The effects starvation, environmental temperature and injury on the rate of disposal of glucose by the rat. *Biochem.J.* - 136: 519, 1973.
- 89.- HEDESKOV, C.J., CAPITO, K. The effect of starvation on insulin secretion and glucose metabolism in mouse pancreatic islets. *Biochem.J.* 140: 423, 1974.
- 90.- HEGGENESS, F.W., Weight gains and fat accumulation in rats subjected to periods of caloric restriction. *Am.J.Physiol.* 201: 1044, 1961.
- 91.- HEGGENESS, F.W. Effect of intermittent food restriction on growth, food utilization and body composition of the rat. *J.Nutr.* 86: 265, 1965.
- 92.- HENSCHEL, A., TAYLOR, H.L., KEYS, A. Performance capacity in acute starvation with hard work. *J.Appl.Physiol.* 6: 624, 1954.
- 93.- HERSHEY, J.M., ORR, M.D. The removal of glycogen from living muscle. *Trans.Roy.Soc.Section V.* 22: 151, 1928.⊗
- 94.- HINZ, C. Kriegsernährung und Hypothyreoidismus. *Med.Klin.* 16: 313, 1920.⊗
- 95.- HIRSCH, J., GALLIAN, E. Methods for the determination of adipose cell size in man and animals. *J.Lipid Res.* 9: 110, 1968.

- 96.- HIRSCH, J., HAN, P.W. Cellularity of rat adipose - tissue: effects of growth, starvation, and obesity. J.Lipid.Res. 10: 77, 1969.
- 97.- HOLECKOVA, E., FABRY, P. Hyperphagia and gastric hypertrophy in rats adapted to intermittent starvation. Brit.J.Nutr. 13: 260, 1959.
- 98.- HOLECKOVA, E., POUPA, O., FABRY, P. Studies on the adaptation of metabolism. VIII. The latent period of explanted tissues of rats adapted to intermittent starvation. Physiol.Bohemoslov. 8: 15, 1959.
- 99.- HOTTINGER, A., GSELL, O., UEHLINGER, E., SALZMANN, LANHART, A. Hungerkrankheit, Hungerödem, Hungertuberkulose. Basilea-Schwabe, 1948, 297 pag.⊗
- 100.- HOWLAND, B.E., SKINNER, K,R. Effect of starvation on gonadotropin secretion in intact and castrated male rats. J.Can.Physiol.Pharmacol. 51: 759, 1973.
- 101.- HUNTER, A. Creatine and creatinine. Londres. Longman Green and Co,Ltd. 1928, 281 pag.
- 102.- HUSEBY, R.A., REED, F.C., SMITH, T.E. Effects of semistarvation and water deprivation on adrenal - cortical function and corticosteroid metabolism. J.Appl.Physiol. 14: 31, 1959.
- 103.- HYVARIMEN, A., NIKKILA, E.A. Specific determination of blood glucose with o-toluidine. Clin. - Chim. Acta 7: 140, 1962.

- 104.- IMAIZUMI, K., YAMAMOTO, M., SUGANO, M. Nutritional regulation of lipid metabolism in rats IV. - Metabolism of hepatic glycerolipids in fasted rats in vivo and in vitro. J.Nutr.Sci.Vitaminol 19: - 419, 1973.
- 105.- IYNEDJIAN, P.B., PETERS, G. Phosphoenolpyruvate carboxykinase and gluconeogenesis in renal cortex of starved rats. Am.J.Physiol. 226: 1281, 1974.
- 106.- JACKSON, C.M. The effect of inanition and malnutrition upon growth and structure. Philadelphia, Blakiston, 1925, 616 pag.⊗
- 107.- JEANRENAUD, B., RENOLD, A.E. Studies on rat adipose tissue in vitro-IV-Metabolic patterns produced in rat adipose tissue by varying insulin and glucose concentrations independent from each other. J.Biol.Chem. 234: 3082, 1959.
- 108.- JOHNSON, R.J., HART, J.W. Influence of feeding and fasting on plasma free amino acids in the equine. J.Anim.Sci. 38: 790, 1974.
- 109.- JOURDAN, M.H., BRADFIELD, R.B. Body composition changes during weight loss estimated from energy, nitrogen, sodium, and potassium balances. Am.J. Clin.Nutr. 26: 144, 1973.
- 110.- KEYS, A. Undernutrition- En: Diseases of Metabolism. Ed.por G.G.Duncan, Philadelphia, Saunders, 4ª edición, 1959, pag 501-528.

- 111.- KEYS, A., BROZEK, J., HENSCHER, A., MICKELSEN, D., TAYLOR, H.L., The Biology of Human Starvation. Minneapolis.Univ.Minnesota Press. 1950, 2 vol - 1585 pag.
- 112.- KIMURA, T., MAJI, T., ASHIDA, K. Periodicity of food intake and lipogenesis in rats subjected to two different feeding plans. J.Nutr.100: - 691, 1969.
- 113.- KITTELSON, J.A. Effects of inanition and refeeding upon the growth of the kidney in the albino rat. Anat.Rec. 17: 281, 1920.⊗
- 114.- KLEIBER, M. The fire of life. New York, Wiley - 1961, 454 pag.
- 115.- KOMARKOVA, A., BILYK, I., ZAHOR, Z. CZABANOVA, V. Effect of short-term starvation on bone structure in rats. Physiol.Bohemoslov. 22: 633, 1973.
- 116.- KRACHT, J., KLEIN, U.E. Das Inselorgan im Hungerzustand. Symp.Deut.Ges.Endokrinol. 7: 124, 1961.
- 117.- KREISLER, K., PETRASEK, R. Changes of carbohydrate metabolism during satiety and after varying periods of fasting in rats adapted to intermittent starvation. Physiol.Bohemoslov. 23: 271, 1974.
- 118.- KRIEGER, M. Ueber die Atrophie der menschlichen - Organe bei Inanition. Z.Angew Anat. 7: 87, 1921.⊗
- 119.- KRZYWICKI, H.J., CONSOLAZIO, C.F., JOHNSON, H.L.

- WITT, N.F. Metabolic aspects of caloric restriction (420 Kcal): body composition changes. Am.J.Clin.Nutr. 25: 67, 1972.
- 120.- KRZYWICKI, H.J., CONSOLAZIO, C.F., MATOUSH, L.O., JOHNSON, H.L. Body composition changes. Metabolic aspects of acute starvation. Am.J.Clin.Nutr. 21: 87, 1968.
- 121.- KUJALOVA, V., FABRY, P. Intestinal absorption of glucose, fat and amino acids in rats adapted to intermittent starvation. Physiol.Bohemoslov. - 9: 35, 1960.
- 122.- KUMAR, I., LAND, D.G., BOYNE, A.W. The determination of body composition of living animals; the daily endogenous creatine excretion as a measure of body composition in rats. Brit.J.Nutr. 13: - 320, 1959.
- 123.- LAMY, M., LAMOTTE, M., LAMOTTE-BARRILLON, S. La dénutrition, Clinique, Biologie, Thérapeutique. Paris.Doin. 1948, 407 pag.⊗
- 124.- LAURELL, S. Turnover rate of unesterified fatty acids in human plasma. Acta Physiol.Scand.41: - 158, 1957.
- 125.- LEE, M., LUCIA, S.P. Some relationships between caloric restriction and body weight in the rat. I. Body composition, liver lipids and organ weights. J.Nutr. 74: 243, 1961.
- 126.- LEE, M., LUCIA, S.P. Some relationships between -

- caloric and body weight in the rat. II. The metabolism of radioactive glucose and the activity of some TPN-linked enzymes in the liver. *J.Nutr.* 74: 249, 1961.
- 127.- LEMAGNEN, J., DEVOS, M. Le substrat métabolique de la faim. Etude des facteurs de déclenchement de la prise alimentaire du rat nourri ad libitum. *C.R. Acad.Sci.Paris* 268: 3107, 1969.
- 128.- LE MAGNEN, J., DEVOS, M., GAUDILLIERE, J.P. LOUIS-SYLVESTRE, J., TALLON, S. Role of a lipostatic mechanism in regulation by feeding of energy balance in rats. *J.Comp.Physiol.* 84: 1, 1973.
- 129.- LEVAILLE, G.A., O'HEA, E.K. Influence of periodicity of eating on energy metabolism in the rat. *J.Nutr.* 93: 541, 1967.
- 130.- LINCOLN, J.E. Calorie intake, obesity, and physical activity. *Am.J.Clin.Nutr.* 25: 390, 1972.
- 131.- LOWRI, O.H., ROSEBROUGH, N.J., FARR, A.L., RANDALL, P.J. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J.Biol.Chem.* 193: 265, 1951.
- 132.- MACHO, L., STRBAK, V., HROMADOVA, M. The effect of early undernutrition and overnutrition on thyroid gland function in rats. *Endokrin.* 62: 194, 1973.
- 133.- MASORO, E.J., Lipids and lipid metabolism. *Ann. Rev.Physiol.* 39: 301, 1977.

- 134.- MATSUTAKA, H., AIKAWA, T., YAMAMOTO, H., ISHIKAWA, E.  
Gluconeogenesis and amino acid metabolism. III-  
Uptake of glutamine and output of alanine and -  
ammonia by non-hepatic splanchnic organs of fas-  
ted rats and their metabolic significance.  
J.Biochem. 74: 1019, 1973.
- 135.- MAYER, J. The dimensions of human hunger, Sci.  
Am. 235: 40, 1976.
- 136.- McCANCE, R.A. Severe undernutrition in growing  
and adult animals. I-Production and general -  
effects. Brit.J.Nutr. 14: 59, 1960.
- 137.- McCracken, K.J. Energy metabolism of growing -  
rats. I.Effect of energy and protein intake on  
energy retention. Proc.Nutr.Soc. 32: 65A, 1973.
- 138.- McCracken, K.J. Energy metabolism of growing -  
rats. 2-Estimation of efficiency of deposition  
of protein and fat. Proc.Nutr.Soc. 32: 66A, 1973.
- 139.- McCracken, K.J. Effect of feeding pattern on  
the energy metabolism of rats given low-protein  
diets. Brit.J.Nutr. 33: 277, 1975.
- 140.- McLaughlan, J.M., ILLMAN, W.I. Use of free plas-  
ma amino acid levels for estimating amino acid -  
requirements of the growing rat. J.Nutr.93:21,1967.
- 141.- MEADOR, C.K., KREISBERG, R.A., FRIDAY, J.P., -  
BOWDDIN, B., COAN, P., ARMSTRONG, J., HAZELRIG -  
J.B. Muscle mass determination by isotopic di-

- lution of creatine  $^{14}\text{C}$ . Metab.Clin.Exptl. -  
17: 1104, 1968.
- 142.- MILLWARD, D.J., GARLICK, P.J. The pattern of  
protein turnover in the whole animal and the  
effect of dietary variations. Proc.Nutr.Soc.  
31: 257, 1972.
- 143.- MORGAN, P.H., MERCER, L.P., FLODIN, N.W.  
General model for nutritional responses of -  
higher organisms. Proc.Nat.Acad.Sci. U.S.A.  
72: 4327, 1975.
- 144.- MORGULIS, S. Fasting and undernutrition.  
New York, Dutton, 1923, 407 pag.
- 145.- MUIRURI, K.L., LEVEILLE, G.A. Metabolic adap-  
tations in meal-fed rats: Effects of increased  
meal frequency or ad libitum feeding in rats -  
previously adapted to a single daily meal.  
J.Nutr. 100: 450, 1969.
- 146.- MULINOS, M.G., POMERANTZ, L. Pseudohypophyse-  
ctomy. A condition resembling hypophysectomy -  
produced by malnutrition. J.Nutr. 19: 493, 1940⊗
- 147.- MURAMATSU, K., ODAGIRI, H., MORISHITA, S., -  
TAKEUCHI, H. Effect of excess levels of indivi-  
dual amino acids on growth of rats fed casein -  
diets. J.Nutr. 101: 1117, 1971.
- 148.- MURAMATSU, K., TAKEUCHI, H., SAKUBAI, K. The -  
relationship between weight gain and free amino

acid concentration of plasma and liver in rats fed a diet supplemented with various amounts of lysine. J.Nutr.Sci.Vitaminol, 19: 277, 1973.

- 149.- NATELSON, S. Microtécnicas de Química Clínica. Barcelona, Toray S.A., 1964, 2ª Ed. 659 pag.
- 150.- NELSON, R., HAYLES, A.B., WAHNER, H.W. Exercise and urinary nitrogen excretion in two chronically malnourished subjects. Mayo Clin.Proc. 48: 551, 1973.
- 151.- NEVALAINEN, T.J., JANIGAN, D.T. Degeneration of mouse pancreatic acinar cells during fasting. Vichows.Arch.Abt.B.Zellpath. 15: 107, 1974.
- 152.- NILSSON, L.H., FURTS, P., HULTMAN, E. Carbohydrate metabolism of the liver in normal man under varying dietary conditions. Scand.J. Clin.Lab.Invest. 32: 331, 1973.
- 153.- NILSSON, L.H., HULTMAN, E. Liver glycogen in man-the effect of total starvation or a carbohydrate-poor diet followed by carbohydrate refeeding. Scand.J,Clin.Lab.Invest, 32: 325, 1973
- 154.- NOVAK, L.P. Age and sex differences in body density and creatinine excretion of high school children. Ann.N.Y.Acad.Sci. 110: 545, 1963.
- 155.- NOVAK, M. Colorimetric ultramicro method for the determination of free fatty acids. J.Lipid. Res. 6: 431, 1965.

- 156.- OLSDN, R.E. Protein-calorie malnutrition.  
New York, Academic Press, 1975, 467 pag.
- 157.- OLSSON, K.E., SALTIN, B. Variation in total -  
body water with muscle glycogen changes in man.  
Acta Physiol.Scand. 80: 11, 1970.
- 158.- DSCAI, L.B., SPIRAKIS, C.N., WOLFF, C.A., -  
BECK, R.J. Effects of exercise and of food -  
restriction on adipose tissue cellularity.  
J.Lipid.Res. 13: 588, 1972.
- 159.- OWEN, O.E., REICHARD, G.A., BODEN, G., SHUMAN, C.  
Comparative measurements of glucose, beta-hy-  
droxybutyrate, acetoacetate and insulin in -  
blood and cerebrospinal fluid during starvation.  
Metabolism. 23: 7, 1974.
- 160.- OZALP, I., YOUNG, V.R., NAGCHAUDHURI, J., TON-  
TISIRIN, K., SCRIMSHAW, N.S. Plasma amino acid  
response in young men given diets devoid of sine  
gle essential amino acids. J.Nutr. 102: 1147, 1972.
- 161.- PASSMORE, R. On ketosis, Lancet 1: 839, 1961.
- 162.- PATEL, M.S., MISTRY, S.P. Effect of food restric-  
tion on metabolic alterations in "control animals"  
used in studies on biotin-deficient rats.  
J.Nutr. 98: 235, 1969.
- 163.- PERLOFF, W.H., LASCHE, E.M., NODINE, J.H., SCHNE+  
EBERG, N.G., VIELLARD, C.B. The starvation state  
and functional hypopituitarism. J.Am.Med.Assoc:  
155: 1307, 1954.

- 164.- PETRASEK, R. Liver hexokinase activity in rats adapted to intermittent starvation.  
Nature 183: 329, 1959.
- 165.- POCKNEE, R.C., HEATON, F.W. The influence of feeding pattern on rat growth and development.  
Proc.Nutr.Soc. 33: 27A, 1973.
- 166.- POCKNEE, R.C., HEATON, F.W. The effect of feeding frequency on the growth and composition of individual organs in the rat. Brit.J.Nutr. 35: 97, 1976.
- 167.- PORTER, A. The diseases of the Madras famine of 1877-78. Madras, India. Government press, 1889, 262 pag.⊗
- 168.- PRIGGE, W.F., GRANDE, F. Effects of dietary fat and of a lipolytic agent on postprandial free fatty acids and fasting serum lipids in the dog. J.Nutr. 103: 1200, 1973.
- 169.- PULLAR, J.D., WEBSTER, A.J.F. The energy cost of fat protein deposition in the rat.  
Br.J.Nutr. 37: 355, 1977.
- 170.- QUINN, M., KLEEMAN, C.R., BASS, D.E., HENSCHER, A. Nitrogen, water and electrolyte metabolism on protein and protein free low calorie diets in man. Metabolism 3: 49, 1954.
- 171.- RAMA RAO, P.B., METTA, V.C., JOHNSON, B.C. The amino acid composition and the nutritive

- value of proteins. I. Essential amino acid requirements of the growing rat. *J.Nutr.* 69: 387, 1959.
- 172.- RATH, R., KUJALOVA, V., VESELKOVA, A. Catecholamines and obesity, fasting and the adrenergic system. *Endokrinologie* 62: 225, 1973.
- 173.- REEVES, R.D., ARNRICH, L. Influence of frequency of feeding low protein diets on lipid metabolism in adult rats recovering from malnutrition. *J.Nutr.* 104: 118, 1974.
- 174.- REICHLIN, S. Effects of dehydration, starvation and pitresin injection on thyroid activity in the rat. *Endocrinology* 60: 470, 1957.
- 175.- RICHTER, G.W. Effects of cyclic starvation - feeding and of splenectomy on the development of hemosiderosis in rat liver. *Am.J.Pathol.* 74: 481, 1974.
- 176.- RIEDE, U.N., HODEL, J., MATT, C.V., RASSER, Y., ROHR, H.P. Influence of starvation on the quantitative cytoarchitecture of the rat liver cell. II. Chronic partial starvation. *Beitr.Path.Bd.* 150: 246, 1973.
- 177.- RIESENFELD, A. The effect of extreme temperatures and starvation on the body proportions of the rat. *Am.J.Phys.Anthropol.* 39:427, 1973.
- 178.- RIXON, R.H., STEVENSON, J.A.F. Factors influen-

cing survival of rats in fasting. Metabolic rate and body weight loss. Am.J.Physiol. 188: - 332, 1957.

- 179.- RODBELL, M. Metabolism of isolated fat cells. J.Biol.Chem. 239: 375, 1964.
- 180.- ROMSOS, D.R., LEVEILLE, G.A. Influence of meal frequency and timing on physical activity and body weights of rats. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. - 154: 457, 1977.
- 181.- ROSE, H.E., MAYER, J. Activity, calorie intake, fat storage and the energy balance of infants. Pediatrics 41: 18, 1968.
- 182.- ROSS, M.H. Length of life and nutrition in the rat. J.Nutr. 75: 197, 1961.
- 183.- RUNCIE, J., HILDITCH, T.E. Energy provision, tissue utilization, and weight loss in prolonged starvation, Brit.Med.J. 2: 352, 1974.
- 184.- SASSOON, H.F. Time factors in obesity. Am.J.- Clin.Nutr. 26: 776, 1973.
- 185.- SCHEMMELE, R., MICKELSEN, O., MOTAWI, K. - Conversion of dietary to body energy as affected by strain, sex and ration. J.Nutr. 102: - 1187, 1972.
- 186.- SCHITTENHELM, A., SCHLECHT, H. Ueber Oedemkrankheit mit hypotonischen Bradykardie. - Berlin.Klin.Wochschr. 55: 1138, 1918.

- 187.- SCHWARTZ, E., TORNABEN, J.A., BOXILL, G.C.  
The effects of food restriction on hematology clinical chemistry and pathology in the albino rat. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 25: - 515, 1972.
- 188.- SCOTT, J.T., McCALLUM, F.M., HOLLOWAY, V.P.  
Starvation, ketosis and uric acid excretion. *Clin.Sci.* 27: 209, 1964.
- 189.- SIMEK, V. Influence of intermittent fasting on morphological changes of the digestive system and on the activity of some enzymes in the golden hamster (*mesocricetus auratus*). *Acta.Soc.Zool.Bohemoslov.* 1: 89, 1968.
- 190.- SIMEK, V. Influence of short-term and long-term intermittent fasting on morphological changes of the digestive system of the golden hamster (*mesocricetus auratus*). *Acta.Soc. - Zool.Bohemoslov.* 2: 151, 1969.
- 191.- SIMEK, V. Energy metabolism of golden hamsters adapted to intermittent fasting: influence - os season and sex, *Physiol.Bohemoslov.* 23: - 437, 1974.
- 192.- SIMEK, V. Effect of sex and season on the production and deposition of lipid and glycid reserves in the intermittent starving golden hamster. *Physiol.Bohemoslov.* 24: 183, 1975.
- 193.- SIMEK, V., PETRASEK, R. The effects of two time-different feeding regimens on -

food intake, growth rate and lipid metabolism in golden hamster (Rodentia). Acta.Soc.Zool. Bohemoslov. 2: 152, 1974.

- 194.- SINHA, Y.N., WILKINS, J.N., SELBY, F., VAN--  
DERLAAN, W.P. Pituitary and serum growth -  
hormone during undernutrition and catch-up -  
growth in young rats. Endocrinol. 92: 1768  
1973.
- 195.- SJOSTROM, L. Comments on adipocyte sizing.  
Clin.Chim.Acta. 74: 89, 1977.
- 196.- SJOSTROM, L., BJORNTORP, P., VRANA, J. -  
Microscopic fat cell size measurements on -  
frozen-cut adipose tissue in comparison -  
with automatic determinations of osmium-fi-  
xed fat cells. J.Lipid.Res. 12: 521, 1971.
- 197.- SMART, J.L. DOBBING, J. Increased thirst -  
and hunger in adult rats undernourished as -  
infants: an alternative explanation. -  
Br.J.Nutr. 37: 421, 1977.
- 198.- SPACKMAN, H., STEIN, H., MOORE, S. Chromato-  
graphy of amino acids on sulfonated polystyre-  
ne resins. Anal.Chem. 30: 1185, 1958.
- 199.- SPACKMAN, D.H., STEIN, W.H., MOORE, S. -  
Automatic recording apparatus for use in -  
chromatography of amino acids. Anal.Chem.  
30: 1190, 1958.
- 200.- STEIN, J., FENIGSTEIN, H. Anatomie patholo-

gique de la maladie de famine. Pag. 21-27 -  
en Apfelbaum. Ed. 1946.⊗

- 201.- STERN, M.P., OLEFSKY, J., FARQUHAR, J.W., -  
REAVEN, G.M. Relationship between fasting -  
plasma lipid levels and adipose tissue morpho-  
logy. *Metabolism* 22: 1311, 1973.
- 202.- STEVENSON, J.A.F., FELEKI, V., SZLAVKO, A., -  
BEATON, J.R. Food restriction and lipogenesis  
in the rat. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 116: 178, -  
1964.
- 203.- SUDHA WADHWA, P., YOUNG, E.A., SCHMIDT, K., -  
ELSON, C.E., PRINGLE, D.J. Metabolic conse--  
quences of feeding frequency in man. *Am.J. -  
Clin.Nutr.* 26: 823, 1973.
- 204.- TALBOT, F.B., BALRYMPLE, A., HENDRY, M.F. -  
Skin temperature and basal metabolism during  
fasting. *Am.J.Diseases.Children*, 30: 491, 1925.
- 205.- TAVASSOLI, M. Differential response of bone mar-  
row and extramedullary adipose cells to star-  
vation. *Experientia* 30: 424, 1974.
- 206.- TAYLOR, H.L., BUSKIRK, E.R., BROZEK, J., AN-  
DERSON, J.T., GRANDE, F. Performance capaci-  
ty and effects of caloric restriction with hard  
physical work on young men. *J.Appl.Physiol.* -  
10: 421, 1957.
- 207.- TAYLOR, A.W., CARY, S., McNULTY, M., GARROD, J.,  
SECORD, D.C. Effects of food restriction and

- exercise upon the deposition and mobilization of energy stores in the rat. *J.Nutr.* 104: - 218, 1974.
- 208.- TAYLOR, H.L., HENSCHER, A., MICKELSEN, O., - KEYS; A. Some effects of acute starvation - with hard work on body weight, body fluids - and metabolism. *J.Appl.Physiol.* 6: 613, 1954.
- 209.- TAYLOR, H.L., KEYS, A. Adaptation to caloric restriction. *Science.* 112: 215, 1950.
- 210.- TAYLOR, Y.S.M., YOUNG, V.R., MURRAY, E., - PENCHARZ, P.B., SCRIMSHAW, N.S. Daily protein and meal patterns affecting young men - fed adequate and restricted energy intakes. *Am.J.Clin.Nutr.* 26: 1216, 1973.
- 211.- TEPPERMAN, H.M., FABRY, P., TEPPERMAN, J. Effect of periodic fasting and refeeding - on rat kidney cortex enzymes, gluconeogenesis and water intake pattern. *J.Nutr.* 100: 837, 1970.
- 212.- TERROINE, E.E. Contribution à la connaissance de la physiologie des substances grasses et lipidiques. *Ann.Sci.Nat.Zool.Ser.* - 4,2: 5, 1920.⊗
- 213.- TERZIN, A.L., VUJKOV, V.V. Survival-time, locomotor activity (LA) and other parameters of starving male and female mice. *Physiol.Bohemoslov.* 22: 279, 1973.

- 214.- TOCCI, P.M., PHILLIPS, J., SAGER, R. The effect of diet upon the excretion of parahydroxyphenilacetic acid and creatinine in man. Clin.Chim.Acta. 40: 449, 1972.
- 215.- TRAINA, V.M., SATHER, B.T. Effect of starvation on renal function. Lancet II: 620, 1973.
- 216.- TURNER, W.J., COHN, S. Total body potassium and 24-hour creatinine excretion in healthy males. Clin.Pharmacol.Therap. 18: 405, 1975.
- 217.- UEHLINGER, E. Die pathologische Anatomie der Hunger Krankheit und des Hungerödems. Med. - Acta. 14: 584, 1947.⊗
- 218.- VAN NIEKERK, B.D.H., REID, J.T., BENSADOUN, A., PALADINES, O.L. Urinary creatinine as an index of body composition. J.Nutr. 79: 463, 1963.
- 219.- VOELKEL, A. Freiwilliger Hungertod. Deut.Med. Ws. 12: 523, 1886.⊗
- 220.- VOIT, C. Ueber die Verschiedenheiten der Eiwisszersetzung beim Hungern. Z.Biol. 2: 308, 1866.⊗
- 221.- WALLACE, W.M. Nitrogen content of the body and its relation to retention and loss of nitrogen. Fed.Proc. 18: 1, 1959.
- 222.- WATERLOW, J.C., NEALE, R.J., ROWE, L., PALIN, I. Effects of diet and infection on creatine -

turnover in the rat. Am.J.Clin.Nutr. 25: 371,  
1972.

223.- WATERLOW, J.C., STEPHEN, J.M.L. The measure-  
ment of total lysine turnover in the rat intra-  
venous infusion of L (U-<sup>14</sup>C)-lysine. Clin.Sci.  
33: 489, 1967.

224.- WATERLOW, J.C., STEPHEN, J.M.L. The effect of  
low protein diets on the turnover rates of se-  
rum, liver and muscle proteins in the rat, -  
measured by continuous infusion of L-(<sup>14</sup>C) ly-  
sine. Clin.Sci. 35: 287, 1968.

225.- WENG, J.T., NAKAMURA, Y., SPITZER, J.J. -  
Arterial concentration and cerebral removal -  
of metabolites in fasting puppies. Am.J.Phy-  
siol. 225: 967, 1973.

226.- WIDDOWSON, E.M. Feeding the newborn: compara-  
tive problems in man and animals. Proc.Nutr.  
Soc. 33: 97, 1974.

227.- WIDDOWSON, E.M., McCANCE, R.A. The effect of  
chronic undernutrition and of total starvation  
in growing and adult rats. Brit.J.Nutr. 10: -  
363, 1956.

228.- WIDDOWSON, E.M., McCANCE, R.A. A review: New  
thoughts on growth. Pediat.Res.9: 154, 1975.

229.- WIDDOWSON, E.M., SHAW, W.T. Full and empty fat  
cells. Lancet II. : 905, 1973.

- 230.- WILEY, J.H., LEVEILLE, G.A. Influence of periodicity of eating on the activity of adipose tissue and muscle glycogen synthesizing enzymes in the rat. J.Nutr. 100: 85, 1969.
- 231.- WILEY, J.H., LEVEILLE, G.A. Significance of insulin in the metabolic adaptation of rats to meal ingestion. J.Nutr. 100: 1073, 1970.
- 232.- WINICK, M. Childhood obesity. Nutr. Today 9: 6, 1974.
- 233.- WOOD, J.D., REID, J.T. The influence of dietary fat metabolism and body fat deposition in meal-feeding and nibbling rats. Brit.J. Nutr. 34: 15, 1975.
- 234.- WOOL, I.F., KRAHL, M.E. Incorporation of  $C^{14}$  histidine into protein of isolated diaphragms: interaction of fasting, glucose and insulin. Am.J.Physiol. 197: 367, 1959.
- 235.- ZIMMER, R., WEILL, J., DUBOIS, M. The nutritional situation in the camps of the unoccupied zone of France in 1941 and 1942 and its consequences. New Eng.J.Med. 230: 303, 1921.⊗
- 236.- ZIMMERMAN, R.A., SCOTT, H.M. Interrelationship of plasma amino acid levels and weight gain in the chick as influenced by suboptimal and superoptimal dietary concentrations of single amino acids. J.Nutr. 87: 13, - 1965.

237.- ZUBIRAN, S., GOMEZ-MONT, F. Endocrine disturbances in chronic human malnutrition. *Vitamins.Hormones.* 11: 97, 1963.

⊗ Citados en *The Biology of Human Starvation* (111).