

Artículo de revisión

Adaptaciones metabólicas al ayuno y realimentación en peces

[Metabolic adaptation to food deprivation and refeeding in fish]

Fabrizio Andrés VIGLIANO¹, María Isabel QUIROGA², José María NIETO²

¹Cátedra de Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de Rosario. Ovidio Lagos y Ruta 33 (2170). Casilda (Argentina). ²Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias. Unidad de Anatomía Patológica. Facultad de Veterinaria. Universidad de Santiago de Compostela. Augas Ferreas y Fingoi (27002). Lugo (España).

RESUMEN

La escasez o ausencia de alimento en los nichos ecológicos que habitan los peces son sucesos frecuentes. Por ello se han desarrollado a lo largo de la evolución de las especies una serie de mecanismos homeostáticos tendientes a subsanar las consecuencias de dichos períodos de ayuno. En el presente trabajo se revisan y discuten las principales modificaciones del metabolismo intermediario de hidratos de carbono, lípidos y proteínas bajo condiciones de restricción alimentaria, en los órganos metabólicamente más importantes de la economía de los peces, hígado, cerebro y músculo esquelético, detallando además las variaciones observadas en dichos órganos tras la normalización en el suministro de alimento. Se resumen además, las acciones más relevantes de las hormonas que regulan la ingesta y el metabolismo intermediario bajo estas condiciones.

PALABRAS CLAVE: metabolismo - ayuno - realimentación - peces - adaptación

ABSTRACT

The scarcity or lack of food in the ecological niches in which fish live, are frequent facts. Thus, a series of homeostatic metabolic mechanisms tending to surpass such fasting periods has evolved throughout the species evolution. The main modifications

of the intermediary metabolism of carbohydrates, lipids and proteins under restrained feeding conditions in the most important organs of fish economy from a metabolic point of view, i.e. liver, brain and skeletal muscle, are revised and discussed. Details on such organs' variations observed after food supply normalization, are also provided. In addition, it summarises the most relevant actions of the hormones that regulate food intake and intermediary metabolism under these conditions.

KEY WORDS: metabolism - starvation - refeeding - fish - adaptation.

INTRODUCCIÓN

Muchas especies de peces pueden, durante algún período de su vida, estar sometidas a variaciones en la disponibilidad de alimento debido a diversas situaciones de tipo estacional, climáticas, por competición alimentaria interespecífica o migraciones reproductivas. Estos períodos de ayuno son entonces condiciones frecuentes en la vida de los peces. Las modificaciones del entorno condujeron en la vía evolutiva de las especies al desarrollo de una serie de cambios metabólicos y de comportamiento con el fin de adaptarse a las condiciones imperantes (Bastrop *et al.*, 1991; Méndez & Wieser, 1993) de tal manera que algunas especies puedan sobrevivir varios meses o incluso años sin ingerir alimento (Shimeno *et al.*, 1990; Olivereau & Olivereau, 1997). Las respuestas metabólicas a las oscilaciones en la disponibilidad de alimento varían dependiendo de numerosos factores, tales como la especie, la edad y el tamaño de los peces (Stimpson, 1965; Shimeno *et al.*, 1990; Méndez & Wieser, 1993). Así, las consecuencias del ayuno sobre el metabolismo son más pronunciadas en larvas y estadios juveniles que en peces adultos, probablemente debido a una menor cantidad de reservas energéticas (Gadomski & Petersen, 1988; Richard *et al.*, 1991). Causas extrínsecas como la temperatura también pueden tener incidencia en la respuesta metabólica (Brett, 1979; Méndez & Wieser, 1993). Otro factor importante a tener en cuenta en la dinámica de adaptación es la duración del período de ayuno y realimentación, ya que éste condiciona la priorización de una u otra vía metabólica. Las pautas de alimentación de las distintas especies también influyen en la respuesta adaptativa. Así, las especies herbívoras y detritívoras ingieren alimento en forma continua, mientras que las carnívoras lo hacen con menos frecuencia y por tanto se encuentran mejor adaptadas a períodos de restricción alimentaria (Bond, 1996). Durante la adaptación metabólica a situaciones de ayuno y realimentación se producen diversas modificaciones en el metabolismo intermediario de hidratos de carbono, lípidos y proteínas tendientes a mantener la homeostasis (Walton & Cowey,

1982; Bastrop *et al.*, 1991). Las principales modificaciones se producen al nivel de los órganos más activos en el metabolismo intermediario, tales como hígado, cerebro y músculo esquelético y son reguladas por los sistemas nervioso y endócrino (Murat *et al.*, 1981).

De acuerdo a la duración del período de ayuno existen dos estados fisiológicamente diferentes. El primero se relaciona con las fases tempranas del ayuno (períodos menores a 7-10 días) y se caracteriza por la movilización rápida de las reservas disponibles. El segundo está vinculado a períodos crónicos de ayuno y se asocia a un pronunciado catabolismo lipídico y proteico, así como a pérdida de peso corporal (Farbridge & Leatherland, 1992).

Para una exposición ordenada de las modificaciones observadas en condiciones de ayuno y realimentación se realiza una descripción de las variaciones en los niveles de metabolitos y en la actividad enzimática de las principales vías metabólicas en el hígado, cerebro y músculo esquelético de peces. A modo de referencia, se comentan las acciones de las enzimas revisadas en el presente trabajo (Tabla 1). Por último se exponen los efectos de las hormonas que regulan el metabolismo intermediario, haciendo referencia a los perfiles hormonales observados bajo condiciones de ayuno y realimentación.

Tabla 1. Acción de las enzimas descritas en el texto.

Enzima	Abreviatura	Acción	Vía metabólica implicada
hexoquinasa	HK	Fosforila la glucosa formando glucosa-6-fosfato.	Glucólisis
fosfofructo quinasa	PFK	Transfiere un grupo fosfato del ATP a la fructosa-6-fosfato para formar fructosa-1,6-bifosfato.	
fructosa-1,6-bifosfato aldolasa	FBPA	Escinde la fructosa-1,6-bifosfato generando gliceraldehído-3-fosfato y dihidroxiacetona fosfato.	
piruvato quinasa	PK	En presencia de ADP y fosfoenolpiruvato, produce piruvato y ATP por fosforilación a nivel de sustrato.	
lactato deshidrogenasa	LDH	Oxida el lactato a piruvato.	Gluconeogénesis
fructosa-1,6-bifosfatasa	FBPT	Hidroliza la fructosa-1,6-bifosfato a fructosa-6-fosfato y fósforo inorgánico.	

glucosa-6-fosfatasa	G6PT	Cataliza la formación de glucosa libre y fósforo inorgánico por hidrólisis de la glucosa-6-fosfato.	
glucógeno fosforilasa	GP	Produce glucosa-1-fosfato por fosforólisis de los enlaces glucosídicos ($\alpha1\bar{O}4$) del glucógeno.	Glucogenólisis
glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	G6PDH	Genera NADPH y 6-fosfoglucono- δ -lactona a partir de la glucosa-6-fosfato.	Pentosas Fosfato
6-fosfogluconato deshidrogenasa	6PGDH	Produce un isómero de la ribosa-5-fosfato y NADPH por oxidación y descarboxilación del 6-fosfogluconato.	
acilCoa-acetiltransferasa	AcoAAT	Promueve la reacción entre el β -cetoacil-CoA y coenzima A libre generando acetil-CoA.	β -Oxidación
alanina aminotransferasa	ALAT	Transfiere el grupo amino de la alanina al α -cetoglutarato con formación de glutamato y piruvato.	Transdesaminación
aspartato aminotransferasa	ASAT	Traspasa el grupo amino del aspartato al α -cetoglutarato, produciendo glutamato y oxalacetato.	
glutamato deshidrogenasa	GDH	Oxida al glutamato formando α -cetoglutarato y NH_4^+ .	
β-hidroxibutirato deshidrogenasa	β HBDH	Reduce el acetoacetato en forma reversible a β -hidroxibutirato.	Cetogénesis
citrato sintasa	CS	Produce citrato a partir de oxalacetato y acetil-CoA.	Ciclo de Krebs
isocitrato deshidrogenasa	IDH	Genera α -cetoglutarato por descarboxilación oxidativa del isocitrato.	
malato deshidrogenasa	MDH	Oxida al malato produciendo oxalacetato.	

NOTA: Las actividades catalíticas descritas se realizan en el contexto del artículo ya que algunas enzimas pueden intervenir además en otras rutas metabólicas.

CAMBIOS METABÓLICOS EN CONDICIONES DE AYUNO

1. Modificaciones a nivel del hígado.

De todos los órganos de la economía de un pez, el hígado presenta una importancia superlativa ya que en él se centralizan el tratamiento y distribución del metabolismo y se proporciona a los demás órganos y tejidos una mezcla adecuada de nutrientes a través del torrente sanguíneo.

Los estudios de Machado *et al.* (1988) en *Rhamdia hilarii*¹ - bagre sapo -, Segner & Braunbeck (1988) en *Leuciscus idus* - cacho - y Shimeno *et al.* (1990) en juveniles de *Cyprinus carpio* - carpa - establecen una disminución en los niveles de glucógeno y lípidos hepáticos en peces con 30 días de ayuno respecto a los valores registrados al inicio de la experimentación. Si bien estos resultados indicarían que existe una tendencia marcada en el descenso de tales constituyentes hepáticos, la proporción en que lo hacen varía según las especies (Tabla 2), lo que podría deberse a una capacidad diferencial para priorizar la utilización de las distintas sustancias de reserva en condiciones de ayuno.

Tabla 2. Reducción de sustancias de reserva en hígado de peces en ayuno respecto a valores en peces alimentados.

Especie	Días de ayuno	Reducción (%)			Referencia
		Glucógeno	Lípidos	Proteínas	
<i>Cyprinus carpio</i>	30	95	86	59	Shimeno <i>et al.</i> (1990)
<i>Rhamdia hilarii</i>	30	50	70	SD	Machado <i>et al.</i> (1988)
<i>Leuciscus idus</i>	28	80	50	+ 281 [*]	Segner & Braunbeck (1988)
<i>Sarotherodon mossambicus</i>	30	57	SD	SD	Doraswamy Reddy <i>et al.</i> (1988)
<i>Salmo salar</i>	42	87	SD	SD	Soengas <i>et al.</i> (1996b)

SD: Sin datos. ^{*} Se registra un incremento respecto de los valores control (alimentados).

En particular, los niveles de glucógeno disminuyeron rápidamente durante las primeras etapas del estudio. Este resultado concuerda con los descritos por Doraswamy Reddy *et al.* (1988) en *Sarotherodon mossambicus*² - tilapia - y Soengas *et al.* (1996b) en *Salmo salar* - salmón atlántico -. La conservación de las reservas de glucógeno durante el ayuno prolongado, aún en mínimas cantidades, parecería ser esencial para el mantenimiento de la integridad de los tejidos, al menos en mamíferos (Phan *et al.*, 1974).

Segner & Braunbeck (1988) determinaron mediante técnicas enzimohistoquímicas que además del incremento global en la actividad de GP descrito por otros autores en peces en ayuno, se produce un aumento de las zonas del lobulillo hepático positivas a la actividad de la enzima. Así los peces controles (alimentados) presentan positividad a la enzima solo alrededor de las áreas vasculares, mientras que después de 14 días de ayuno todos los hepatocitos son positivos a la misma.

El aumento en los niveles de proteínas hepáticas indicados por estos autores (ver Tabla 2) podría ser atribuido en parte a la reducción concomitante de los depósitos de lípidos, glucógeno y agua bajo condiciones de ayuno.

Según Shimeno *et al.* (1990), la glucemia se mantuvo casi constante, en contraposición a lo descrito por Morata *et al.* (1982), Machado *et al.* (1988), Tranulis *et al.* (1991), Soengas *et al.* (1996b) y Soengas *et al.* (1998) quienes demostraron reducciones significativas de la glucemia en peces en ayuno. Esta diferencia podría deberse a una gran actividad gluconeogénica hepática en la carpa incluso cuando los niveles de glucógeno del organismo son extremadamente bajos hacia el final del período de ayuno (Shimeno *et al.*, 1990). Walton & Cowey (1982) describen la gran capacidad gluconeogénica en salmónidos, que supera las necesidades de glucosa durante períodos de alimentación normal.

Paralelamente, Shimeno *et al.* (1990) observaron que las concentraciones séricas de proteínas y lípidos disminuían mientras que los niveles de aminoácidos y ácidos grasos libres aumentaban.

El aumento de las concentraciones de aminoácidos en suero se acompañó de un incremento en la actividad enzimática de la ASAT (a partir del séptimo día) y por una actividad sostenida de la G6PT y la ALAT hepáticas durante el ayuno (Shimeno *et al.*, 1990). Sánchez Muros *et al.* (1998) determinaron un incremento significativo en la

¹ Actualmente *Rhamdia quelen*.

² Actualmente *Oreochromis mossambicus*.

actividad de la GDH y la ALAT en truchas arco iris en ayunas. Estos datos indicarían el aumento de la actividad gluconeogénica en el hígado utilizando aminoácidos como sustrato para la síntesis de glucosa.

Además, Soengas *et al.* (1996b) observaron un descenso en los niveles plasmáticos de lactato asociado a un incremento significativo en la actividad de LDH (a partir del séptimo día) y FBPT (desde el día 14^º). La reducción de la concentración sérica de lactato también fue descrita para otras especies como *Gadus morhua* - bacalao - (Hemre *et al.*, 1990) y *Cyprinus carpio* (Blasco *et al.*, 1992) y podría relacionarse con la mayor demanda de sustratos gluconeogénicos en el hígado, lo cual es compatible con el incremento de la actividad de las enzimas que intervienen en este proceso descrita por Soengas *et al.* (1996b). Así, el hígado utiliza dos sustratos fundamentales para la neosíntesis de glucosa, los aminoácidos y el lactato.

El incremento sérico de los ácidos grasos libres junto con un descenso de los triglicéridos indicaría un aumento de la lipólisis en los tejidos (Machado *et al.*, 1988; Shimeno *et al.*, 1990). Como resultado de este proceso también aumentan los niveles de glicerol, otro sustrato para la vía gluconeogénica.

Bajo condiciones de ayuno los ácidos grasos oxidados en el hepatocito no pueden ingresar al ciclo de Krebs para su completa oxidación ya que uno de sus metabolitos intermediarios - el oxalacetato - es utilizado en el proceso de gluconeogénesis. Esto produce un descenso en la velocidad de oxidación de todos los intermediarios del ciclo y también del Acetil-CoA. Como el hígado tiene una cantidad limitada de coenzima A, cuando la mayor parte de ésta se encuentra ligada en forma de Acetil-CoA, disminuye la velocidad de β -oxidación por déficit de coenzima A libre. Entonces, la producción y exportación de cuerpos cetónicos libera coenzima A, lo que permite continuar la oxidación de ácidos grasos. Esto coincide con los datos aportados por Harmon & Sheridan (1992) y Soengas *et al.* (1996b) quienes observaron un aumento en las concentraciones plasmáticas de acetoacetato, lo que podría indicar un aumento en la actividad cetogénica del hígado que frecuentemente se asocia a los procesos gluconeogénicos hepáticos en la mayoría de los vertebrados (Morata *et al.*, 1982).

Existe también una marcada disminución en la actividad de las enzimas de la vía de las pentosas fosfato, G6PDH y 6PGDH, a partir del séptimo (Shimeno *et al.*, 1990) y hasta el día 28^º de ayuno (Bastrop *et al.*, 1991; Tranulis *et al.*, 1991). Esto conllevaría a una disminución general en los procesos de transcripción debido a un descenso en la producción de precursores de nucleótidos (ribosa-5-fosfato) con la subsiguiente reducción en la síntesis de proteínas. Tal aseveración se confirma con los resultados

de Segner & Braunbeck (1988) y Bastrop *et al.* (1991) quienes observaron una reducción significativa en los niveles de ARN hepático tras 14 y 28 días de ayuno respectivamente. Otra de las consecuencias de la reducción de la actividad de la vía de las pentosas fosfato es un descenso en la síntesis de lípidos por no contar la célula con suficiente poder reductor debido a la menor producción de NADPH. Esta influencia negativa del ayuno sobre la síntesis de lípidos fue reportada previamente en salmónidos (Lin *et al.*, 1977; Jürss *et al.*, 1986). El decremento en la actividad de estas vías anabólicas parece ser compatible con la condición de ayuno.

Doraswamy Reddy *et al.* (1988) describieron un descenso en la actividad de FBPA y Soengas *et al.* (1996b) demostraron una disminución de la actividad de la PFK a partir del séptimo día de ayuno en peces lo que indica depresión de la vía glucolítica.

Otra de las vías metabólicas estudiadas por Shimeno *et al.* (1990) y Bastrop *et al.* (1991) en carpas en ayuno, fue la ruta oxidativa del ciclo de Krebs, a través de la determinación de la actividad de la IDH y la MDH. Ambas mostraron un descenso en su actividad hacia el final de la primer semana de ayuno, relacionado con la derivación de los productos intermediarios del ciclo hacia la gluconeogénesis.

Las variaciones en los niveles de glucógeno, lípidos y proteínas en el hígado se reflejan en el peso relativo del órgano, el cual desciende drásticamente hacia el séptimo día de ayuno (41% de los valores iniciales), manteniéndose estable hacia el final de la experimentación (30 días). El comienzo de la realimentación produce un rápido incremento del peso del órgano, superando los valores iniciales (Shimeno *et al.*, 1990). Segner & Braunbeck (1988) observaron un patrón similar en el índice hepatosomático (peso del hígado x 100 / peso corporal) determinando que la reducción significativa del mismo se produce a los 14 días de ayuno. Los valores de dicho índice observados por Soengas *et al.* (1996b) indican un descenso significativo más tardío, hacia el día 42^o de ayuno.

En resumen, durante el ayuno se producen a nivel hepático aumentos en la actividad de la vía glucogenolítica (fundamentalmente en la primer semana) y gluconeogénica (a partir del séptimo día en adelante) tendientes a aumentar la glicemia. Al mismo tiempo se observa un incremento en la capacidad cetógena del hígado con el fin de producir sustratos energéticos alternativos para su utilización potencial en órganos como el cerebro. En contrapartida, hacia el final de la primer semana de ayuno se registra una marcada disminución de la actividad del ciclo de Krebs y las vías glucolítica y de las pentosas fosfato y, consecuentemente, de la síntesis de lípidos y proteínas.

2. Modificaciones a nivel del cerebro.

En los peces bajo un régimen alimentario normal, el cerebro utiliza la glucosa, el lactato y los cuerpos cetónicos como fuentes energéticas (Foster *et al.*, 1993; DeRoos, 1994; Soengas *et al.*, 1998; Soengas & Aldegunde, 2002), aunque la velocidad de oxidación de los distintos sustratos difiere entre ellos. Soengas *et al.* (1998) determinaron que, a diferencia de lo que sucede en mamíferos donde los cuerpos cetónicos son oxidados en proporciones comparables a la glucosa y al lactato (Tildon *et al.*, 1993), en homogeneizados de cerebro de trucha arco iris las fuentes preferenciales de energía son la glucosa y el lactato, mientras que el β -Hidroxibutirato es oxidado a velocidades inferiores al 1% de las correspondientes a los dos primeros sustratos.

Bajo condiciones de restricción alimentaria total, Soengas *et al.* (1998), determinaron que se produce un descenso estadísticamente significativo de la glucemia a partir del cuarto día de ayuno, que se mantiene al menos hasta el día 14^º (finalización del experimento). Esta hipoglucemia produce cambios en el metabolismo celular del cerebro tales como incremento en la movilización de glucógeno, reflejado por un descenso en los niveles de glucógeno y un incremento en la actividad de la GP, un aumento en la actividad de la β HBDH y en la utilización del β -hidroxibutirato como sustrato energético del 1700% respecto de los peces control (alimentados) hacia el final del estudio y una disminución en la actividad de la HK y PFK. De esto se desprende que existe una marcada depresión en la vía glucolítica, probablemente debido a la necesidad de mantener otras vías metabólicas vitales como la de las pentosas fosfato (Soengas *et al.*, 1998), utilizando entonces otro sustrato como el β -hidroxibutirato para la obtención de energía. Esta mayor incidencia de los cuerpos cetónicos en el metabolismo cerebral se contrapone a la hipótesis propuesta por Zammit & Newsholme (1979) quienes postularon que los cuerpos cetónicos poseían escasa importancia en el metabolismo de los teleósteos durante períodos de ayuno. Soengas *et al.* (1996b) describieron tendencias similares en los niveles de glucógeno, actividad de GP, HK, PFK y β HBDH en cerebro de salmón atlántico sometido a un régimen de restricción alimentaria total. Además observaron un incremento significativo en los niveles cerebrales de lactato y en la actividad de la LDH lo que podría indicar la capacidad gluconeogénica del cerebro en esta especie.

Si bien son escasos los estudios realizados a la fecha sobre las modificaciones de las rutas metabólicas en cerebro de peces sometidos a situaciones de restricción alimentaria, se puede concluir que durante estos períodos se produce una depresión

de la vía glucolítica y existe una mayor utilización de los cuerpos cetónicos como sustratos energéticos a partir del séptimo día de ayuno. Además resulta llamativa la capacidad gluconeogénica de este órgano, ya que en animales solo presenta importancia en órganos como hígado y corteza renal (Lehninger *et al.*, 1993).

3. Modificaciones a nivel del músculo esquelético.

Los niveles de glucógeno, lípidos y proteínas en músculo esquelético de peces sometidos a ayuno, presentan variaciones según las especies estudiadas (Tabla 3), fundamentalmente los dos primeros. Esto podría deberse a una priorización selectiva en la utilización de las distintas sustancias de reserva en condiciones de ayuno. Asimismo debe tenerse en cuenta que dada la cantidad absoluta presente en el músculo esquelético, las proteínas son las principales fuentes energéticas en regímenes de restricción alimentaria (Stimpson, 1965; Butler, 1968; Narasimhan & Sundararaj, 1971; Machado *et al.*, 1988). Incluso en especies como el bacalao que presenta grandes depósitos de grasas y utiliza los lípidos como sustrato energético de preferencia, las proteínas también son degradadas para obtener energía durante el ayuno prolongado (Black & Love, 1986).

Tabla 3. Reducción de sustancias de reserva en músculo esquelético de peces en ayuno respecto a valores en peces alimentados.

Especie	Días de ayuno	Reducción (%)			Referencia
		Glucógeno	Lípidos	Proteínas	
<i>Rhamdia hilarii</i>	30	50	80	28	Machado <i>et al.</i> (1988)
<i>Cyprinus carpio</i>	30	63	NS	NS	Shimeno <i>et al.</i> (1990)
<i>Rutilus rutilus</i>	28	70	SD	NS	Méndez & Weiser (1993)
<i>Cyprinus carpio</i>	28	SD	43	NS	Bastrop <i>et al.</i> (1991)

SD: Sin datos. **NS:** Diferencias no significativas respecto a peces alimentados.

Con relación al descenso en los niveles de proteínas musculares en peces en ayuno, Bastrop *et al.* (1991) reportan una disminución del 43% en el cociente ARN/ADN en fibras musculares durante el ayuno, lo que indicaría una reducción en la actividad de síntesis proteica, al igual que en el hígado. Además, Lowery & Somero (1990) y Beaulieu & Guderley (1998) sostienen que esta respuesta adaptativa al ayuno compromete más al músculo blanco glucolítico que al músculo rojo oxidativo. Se postula que este agotamiento preferencial de las proteínas del músculo blanco tiene escaso impacto sobre la actividad locomotriz de rutina, ya que las fibras rápidas son

utilizadas solo esporádicamente para la aceleración o movimientos natatorios rápidos durante los períodos de ausencia de alimento.

Respecto a la actividad enzimática en el músculo de peces en ayuno, Lowery et al. (1987) demostraron en *Paralabrax nebulifer* -cabrilla de arena- una reducción en las enzimas glucolíticas. Esto es apoyado por los estudios de Méndez & Wieser (1993) en *Rutilus rutilus* - rutilo -, quienes reportan un descenso en la actividad de enzimas de la vía glucolítica (PK³ y PFK⁴), del ciclo de Krebs (CS⁴), de la vía gluconeogénica (FBPT⁴ y LDH³) y glucogenolítica (GP³), mientras que algunas permanecen invariables como la ASAT y la ACoAAT, enzima interviniente en la oxidación de lípidos. Como contrapartida, a partir de la tercer semana de ayuno se registra un incremento del 70% en la actividad de ALAT. Estas diferencias podrían indicar la utilización de aminoácidos como fuente energética a nivel muscular durante el ayuno, al contrario de lo que sucede en el hígado, en donde se los utiliza para la neosíntesis de glucosa.

A la luz de estos resultados y coincidiendo con los datos aportados por estudios previos (Weatherley & Gill, 1981; Black & Love, 1986; Lim & Ip, 1989), Méndez & Wieser (1993) plantean para los peces en ayuno un modelo metabólico muscular caracterizado por un rápido consumo de las reservas de glucógeno durante los primeros días, luego una transición hacia la utilización de lípidos endógenos y en períodos prolongados de ayuno, la degradación de proteínas como fuente principal de energía.

Las disminuciones de los distintos componentes de las fibras musculares durante el ayuno se ven reflejadas en una reducción del crecimiento y muchas veces, dependiendo del período de ayuno, en una pérdida de peso debido a que el músculo representa entre el 60 y el 70% del peso corporal (Machado *et al.*, 1988).

CAMBIOS METABÓLICOS DURANTE LA REALIMENTACIÓN.

1.Modificaciones a nivel del hígado.

Los efectos de la realimentación en el metabolismo hepático de peces fueron estudiados por Soengas *et al.* (1996b) quienes observaron que tanto los metabolitos como la actividad de las enzimas en peces tratados (28 días de ayuno + 14 días de realimentación), retornaban a valores similares a los de los peces control hacia el final del experimento. Shimeno *et al.* (1990) obtuvieron resultados similares en peces de 30

³ Disminuyen rápidamente durante la primera semana y luego se mantienen constantes.

⁴ Disminuyen continuamente desde el 7º día hasta el final del período de ayuno.

días de ayuno + 7 días de realimentación, aunque los niveles hepáticos de ASAT y la concentración sérica de aminoácidos tras el período de realimentación se mantuvieron en valores semejantes al período de ayuno.

Existe una gran variabilidad en la recuperación de los niveles de glucógeno hepático tras la realimentación en las distintas especies estudiadas. Según Shimeno *et al.* (1990) los valores registrados luego del período de realimentación superaron ampliamente los niveles preayuno observándose registros del 205% respecto de los valores iniciales luego de 7 días de realimentación. Estos resultados son similares a los obtenidos por Machado *et al.* (1988). Por otra parte, Soengas *et al.* (1996b) observaron que tras un período de realimentación de 14 días los niveles de glucógeno no diferían significativamente de los controles. Las diferencias entre estos resultados pueden explicarse en términos de las variaciones en el diseño experimental entre ambos estudios. Esto último puede ser apoyado por los resultados de Méndez & Wieser (1993) quienes observaron que los valores máximos de glucógeno corporal se presentaban a los 7 días de realimentación, descendiendo hacia valores normales tras un período de 14 días de realimentación. Como contrapartida, Doraswamy Reddy *et al.* (1988) informan una reducción respecto de los valores control del 35% y 30% en tilapias sometidas a 30 días de ayuno tras 15 y 30 días de realimentación respectivamente, por lo que concluyen que en esta especie el ayuno prolongado podría tener efectos deletéreos sobre el metabolismo de hidratos de carbono.

En cuanto a la recuperación de las reservas lipídicas del hígado, Machado *et al.* (1988) demostraron un incremento en las mismas del orden del 300% respecto de valores control, en peces sometidos a un tratamiento de 30 días de ayuno + 2 días de realimentación. Esta acumulación de reservas por encima de los valores preayuno podría estar relacionada con una estrategia para una rápida captación de la energía contenida en los alimentos para su posterior redistribución en el organismo.

2. Modificaciones a nivel del cerebro.

A la fecha existen escasas publicaciones sobre los efectos que la realimentación tiene sobre el metabolismo cerebral de peces en ayunas. Soengas *et al.* (1996b) determinaron que tanto las concentraciones de metabolitos como la actividad de las enzimas estudiadas (detallados en la sección correspondiente de Cambios Metabólicos en Condiciones de Ayuno) en peces tratados (28 días de ayuno + 14 días de realimentación) retornaban a valores similares a los de los peces control hacia el final del experimento. En otro estudio se observó que tras el período de realimentación existe un descenso del potencial glucolítico cerebral (Soengas *et al.*, 1996a) por lo que

el ayuno prolongado podría presentar efectos deletéreos sobre la actividad de algunas vías metabólicas.

3. Modificaciones a nivel del músculo esquelético.

Los efectos de la realimentación sobre la capacidad de restablecer los niveles preayuno de glucógeno muscular se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Aumento de reservas de glucógeno respecto a valores en peces alimentados, en músculo esquelético de peces en ayuno luego de un período de realimentación.

Especie	Días de ayuno	Días de realimentación	Aumento (%)	Referencia
<i>Rhamdia hilarii</i>	30	2	NS	Machado <i>et al.</i> (1988)
<i>Cyprinus carpio</i>	30	7	150	Shimeno <i>et al.</i> (1990)
<i>Rutilus rutilus</i>	7-36	7	600-900	Méndez & Weiser (1993)

NS: Diferencias no significativas respecto a peces alimentados.

Si bien en principio parecería que las diferencias no significativas en la recuperación de esta sustancia de reserva observadas por Machado *et al.* (1988) pueden deberse al breve período de realimentación utilizado en su estudio, sí es suficiente para restituir los depósitos de grasa muscular. Estas diferencias podrían deberse a un efecto deletéreo del ayuno sobre las enzimas de la glucogenogénesis o a una mayor eficiencia en el depósito de lípidos. Por otra parte, Shimeno *et al.* (1990) describieron un incremento del 150% en los niveles de glucógeno muscular luego de 7 días de normalización de la ingesta.

Otro dato interesante reportado por Méndez & Wieser (1993) al respecto es que, a medida que aumenta la duración del período de ayuno, la recuperación del glucógeno muscular tras la realimentación es más rápida y de mayor intensidad. Esta característica también fue observada en otra especie como *Esox lucius* - lucio - (Ince & Thorpe, 1976), *Pollachius virens* - carbonero - (Beardall & Johnston, 1985) y *Gadus morhua* (Black & Love, 1986). De esta manera se utiliza una vía rápida para almacenar la energía contenida en el alimento, para ser posteriormente redistribuida en la resíntesis de otros metabolitos musculares (Méndez & Wieser, 1993).

Con relación al restablecimiento de los niveles de lípidos, Machado *et al.* (1988) reportan un incremento del 300% respecto de los valores observados en los peces control luego de 48 horas de realimentación.

Según Méndez & Wieser (1993) los niveles de actividad enzimática retornan a valores normales tras 7 días (PFK, CS y FBPT) y 14 días de realimentación (GP, LDH y PK). Estas diferencias en el tiempo de normalización de la actividad enzimática parecerían estar relacionadas con la dinámica de las mismas durante el período de ayuno, ya que aquellas enzimas que presentan un descenso lento y sostenido recuperan rápidamente sus niveles de actividad mientras que aquellas que declinan su actividad drásticamente durante la primera semana de ayuno restablecen sus valores normales de actividad más tardíamente. La actividad de ALAT vuelve a valores normales después de 14 días de realimentación en peces sometidos a períodos de ayuno no mayor a 22 días. Con períodos más prolongados de ayuno, si bien se reduce la actividad enzimática tras la realimentación, nunca alcanzan los valores controles.

La reducción del crecimiento y la pérdida de peso producto del catabolismo proteico a nivel muscular durante el ayuno prolongado es rápidamente revertida tras el período de realimentación. Este conduce a un crecimiento compensatorio correlacionado positivamente con la duración de la fase de ayuno (Wieser *et al.*, 1992) y que ha demostrado mejorar la tasa de crecimiento y la eficiencia de conversión alimenticia (Weatherly & Gill, 1981; Nicieza & Metcalfe, 1997). Los sucesos de pérdida y recuperación de peso son determinados por la relación de procesos catabólicos y anabólicos (Jobling, 1993) que según se ha descrito anteriormente, varían dependiendo de la disponibilidad de alimento.

REGULACIÓN NEUROENDOCRINA DE LA INGESTA Y DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO.

Como se mencionara anteriormente, la respuesta metabólica de adaptación bajo condiciones de ayuno y realimentación es mediada por el sistema neuroendocrino. A continuación se describen, en forma sucinta, las acciones de las principales hormonas que intervienen en la modulación de la ingesta de alimento y el metabolismo intermediario y los factores que desencadenan su liberación.

Neuropéptidos

Existe una gran diversidad de neuropéptidos que, si bien no presentan efectos directos en las vías metabólicas descritas, modulan la ingesta de alimento y por tanto condicionan la eventual respuesta frente a condiciones de ayuno y realimentación. Entre ellos se encuentran la colecistoquinina (CCK), el neuropéptido Y (NPY), la galanina y la orexina.

La CCK es producida en células endocrinas de la mucosa intestinal (Holmgren *et al.*, 1982) y en neuronas asociadas a los centros nerviosos que regulan la ingesta de alimento (Himick & Peter, 1995). Estos autores describieron una inhibición de la ingesta tras la administración intraperitoneal o intracerebrovascular de CCK lo que evidencia la acción reguladora de este neuropéptido. Gelineau & Boujard (2001) indicaron resultados similares, observando un incremento significativo del consumo de alimento tras el tratamiento con antagonistas de la CCK.

El NPY, producido en diversas regiones del encéfalo, presenta un marcado efecto estimulador sobre el consumo de alimento (Narnaware *et al.*, 2000; Narnaware & Peter, 2001b). En peces sometidos a períodos variables de ayuno (3 a 21 días), se observó un incremento en los niveles cerebrales del ARNm que codifica al NPY (Narnaware *et al.*, 2000; Silverstein & Plisetskaya, 2000), mientras que solo 3 horas de realimentación normalizaron sus valores (Narnaware & Peter, 2001a). Esto demuestra la existencia de un mecanismo de retroalimentación negativa en la regulación de la ingesta de alimento.

De Pedro *et al.* (1995) y Volkoff *et al.* (1999) observaron un incremento en el apetito y la cantidad total de alimento ingerido tras la inyección intracerebroventricular de galanina y orexina, lo que evidencia la participación de ambas moléculas en la regulación de la conducta alimentaria.

Asimismo, existe una interdependencia funcional entre los tres neuropéptidos orexigénicos descritos. Se ha demostrado que la acción del NPY y la galanina, sobre la inducción del comportamiento de búsqueda de alimento y la ingesta, es incrementada por los efectos sinérgicos de la orexina (Volkoff & Peter, 2001).

Leptina

En mamíferos, esta proteína secretada por el tejido adiposo por estimulación de niveles elevados de insulina, reduce la ingesta de alimento mediante la inhibición de los centros reguladores hipotalámicos (Havel, 2000). Johnson *et al.* (2000) describieron por primera vez la expresión de leptina en peces, observando además un descenso significativo en los valores plasmáticos de peces sometidos a dos semanas de ayuno. Esto guardaría relación con la reducción concomitante de la insulinemia (Navarro *et al.*, 1992; Silverstein & Plisetskaya, 2000; Larsen *et al.*, 2001). A diferencia de la CCK que regula la cantidad de comida consumida durante una toma, la leptina actuaría como un regulador a largo plazo (Havel, 2000).

Insulina

Este polipéptido es secretado por las células β del páncreas endócrino en períodos posprandiales, estimulado fundamentalmente por el aumento en los niveles de glucosa y aminoácidos séricos (Murat *et al.*, 1981). Asimismo se ha sugerido la posibilidad de una estimulación neural de su secreción durante la fase cefálica de la digestión (Papatryphon *et al.*, 2001) como sucede en mamíferos.

Su acción es principalmente anabólica induciendo la captación de glucosa y aminoácidos por el hígado y el músculo esquelético y promoviendo la lipogénesis y síntesis proteica en ambos órganos, y la glucogenogénesis sobre todo en el hígado (Machado *et al.*, 1988; Wenderlaar Bonga, 1993). Por tanto esta hormona se libera principalmente durante los períodos de realimentación según lo demostraron Thorpe & Ince (1976), existiendo una reducción significativa de su secreción durante el ayuno (Navarro *et al.*, 1992; Silverstein & Plisetskaya, 2000; Larsen *et al.*, 2001). Se ha propuesto que la insulina tendría un efecto estimulador a corto plazo sobre la ingesta de alimento (Le Bail & Boeuf, 1997).

Recientemente, Roy *et al.* (2003) demostraron la expresión del gen de insulina y la secreción de esta hormona en tejido adiposo de *Cyprinus carpio*, aunque se desconoce la respuesta de los adipocitos frente a condiciones de ayuno y realimentación.

Glucagón

Esta hormona se sintetiza en el páncreas y células endocrinas del intestino de algunas especies. Promueve la glucogenólisis, gluconeogénesis y lipólisis hepática (Mommsen & Moon, 1990; Moon, 1998). Navarro *et al.* (1992) demostraron un incremento significativo en los niveles de glucagón sérico desde el tercer y hasta el octavo día de ayuno, a partir del cual comenzaron a descender. Esto último coincide con lo descrito por Sundby *et al.* (1991) quienes observaron un descenso significativo en los niveles de glucagón sérico en *Salmo salar* y *Gadus morhua* a las 7 y 4 semanas de ayuno, respectivamente. Existe evidencia sobre la secreción de un péptido análogo al glucagón (GLP⁵) que presenta la misma actividad biológica pero con mayor intensidad (Mommsen & Moon, 1990; Wenderlaar Bonga, 1993; Mosjov, 2000).

Somatostatina

Esta hormona secretada por el páncreas endócrino y algunas células endocrinas del estómago e intestino, inhibe la liberación de insulina y glucagón en peces teleósteos. Además induce la activación de las vías glucogenolítica y lipolítica en el hígado (Pesek

⁵ Siglas de la expresión inglesa, Glucagon-like Peptide.

& Sheridan, 1996; Lin *et al.*, 2000). Se ha demostrado que estas últimas acciones se producen por un efecto directo sobre el hígado y no por su acción indirecta a través de la inhibición de la secreción de insulina (Wenderlaar Bonga, 1993). Pesek & Sheridan (1996) observaron una elevación en los niveles plasmáticos de somatostatina a partir del cuarto día y hasta el final del experimento en peces sometidos a 25 días de ayuno, lo que demuestra en parte los marcados efectos catabólicos descritos durante la restricción alimentaria.

Hormona de Crecimiento

Es producida en la adenohipófisis en la mayoría de los peces. Bajo condiciones de alimentación normal los efectos metabólicos de esta hormona están relacionados con un aumento de la síntesis proteica, mejorando la eficiencia en la conversión alimenticia, incrementando el uso y la oxidación de grasas y aumentando los niveles plasmáticos de glucosa. Se ha sugerido también que la hormona de crecimiento podría estimular la ingesta de alimento (Le Bail & Boeuf, 1997). Su acción parece estar mediada, al igual que en vertebrados superiores, por factores de crecimiento análogos a la insulina (IGF⁶) (Funkenstein *et al.*, 1989; Sakamoto *et al.*, 1993; Shablott *et al.*, 1995; Uchida *et al.*, 2003).

Sumpter *et al.* (1991) y Small *et al.* (2002) observaron un incremento significativo en las concentraciones séricas de esta hormona desde la segunda y hasta la cuarta y sexta semana de ayuno, respectivamente. Estos registros se realizaron al finalizar el estudio y parecería que la liberación de esta hormona se prolongaría en el tiempo, ya que Olivereau & Olivereau (1997) demostraron un incremento de más del 100% del área inmunorreactiva a hormona del crecimiento de la hipófisis tras dos años de ayuno. Por otra parte, los niveles plasmáticos de los IGF descienden significativamente (Uchida *et al.*, 2003), por lo que su producción sería modulada además por otros factores. Con este perfil hormonal (elevados valores séricos de hormona de crecimiento y descenso de los niveles de insulina e IGF) se favorecería la lipólisis como mecanismo adaptativo que permite la utilización de ácidos grasos por los tejidos periféricos (Uchida *et al.*, 2003).

Hormonas Tiroideas

Son sintetizadas en los folículos tiroideos, los cuales pueden presentar una distribución variable en el organismo dependiendo de las especies (Bond, 1996). Bajo condiciones normales producen un incremento en la movilización de lípidos corporales mientras que pueden inducir tanto procesos catabólicos como anabólicos a nivel

⁶ Siglas de la expresión inglesa, Insulin-like Growth Factors.

proteico, dependiendo de factores como la edad y la concentración de hormona en sangre (Plisetskaya *et al.*, 1983). Bajo regímenes de restricción alimentaria completa, los niveles de T₃ y T₄ se reducen significativamente a partir del tercer y hasta el séptimo día de ayuno (fin del experimento), retornando a valores normales tras 48 horas de la reanudación del suministro de alimento (Gaylord *et al.*, 2001).

Catecolaminas

Son producidas por las células cromafines situadas en la porción anterior del riñón y liberadas bajo condiciones de estrés. En peces teleósteos tanto la adrenalina como la noradrenalina estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis, y son por tanto hiperglucemiantes (Murat *et al.*, 1981; Le Bail & Boeuf, 1997). Asimismo la potencia relativa de ambas catecolaminas difiere entre especies (Wenderlaar Bonga, 1993). Además se ha asociado a estas hormonas con un aumento en la movilización de los lípidos corporales aunque los datos no son concluyentes (Fabbri *et al.*, 1998). Reid *et al.* (1994) no observaron variaciones en el proceso de liberación de catecolaminas en peces sometidos a un período de dos meses de ayuno.

Cortisol, Corticosterona y Cortisona

Estos corticoesteroides se producen en las células interrenales, que en la mayoría de los teleósteos se ubican en las cercanías de la vena cardinal posterior del pronefros (Bond, 1996). Básicamente presentan un efecto hiperglucemiante ya que promueven la gluconeogénesis hepática a partir de fuentes proteicas y lipídicas (van der Boon *et al.*, 1991; Wenderlaar Bonga, 1993). Los niveles de cortisol plasmático no parecen ser muy afectados por el ayuno (Sumpter *et al.*, 1991).

De acuerdo a lo descrito, durante la respuesta metabólica a condiciones de ayuno, los perfiles hormonales varían en función del tiempo. Así, el glucagón alcanza los niveles máximos durante los primeros 3 a 8 días (Sundby *et al.*, 1991), mientras que la hormona del crecimiento modularía la respuesta frente a ayunos prolongados de meses o incluso años de duración, si bien sus niveles se incrementan ya a partir de la segunda semana de restricción alimentaria (Sumpter *et al.*, 1991; Olivereau & Olivereau, 1997; Small *et al.*, 2002). Por otra parte la somatostatina reforzaría la acción de las dos anteriores, ya que su secreción comienza en los estadios iniciales del ayuno (junto con el glucagón) y se extiende hasta aproximadamente un mes (Pesek & Sheridan, 1996), cuando la hormona de crecimiento ha alcanzado incrementos significativos.

CONCLUSIONES

Si bien es difícil realizar generalizaciones debido a la gran variabilidad en la respuesta metabólica al ayuno de las distintas especies, es claro que durante el mismo se priorizan distintas vías metabólicas en función del tiempo del ayuno y las reservas energéticas previas. Así, durante los primeros días se produce una movilización del glucógeno en todos los órganos, mientras que a medida que aumenta el período de ayuno se utilizan tanto lípidos y proteínas como sustratos energéticos a través de ciclos metabólicos intermediarios como la cetogénesis y la gluconeogénesis. En particular adquiere gran relevancia la utilización de las proteínas endógenas como fuente energética. Asimismo se encuentran disminuidas muchas vías anabólicas como las de síntesis de glucógeno, lípidos, proteínas y precursores de ácidos nucleicos. En la Figura 1 y a modo de resumen se relaciona la actividad metabólica entre los principales órganos.

Durante el período de realimentación, en general, todas estas condiciones se revierten permitiendo una rápida recuperación de las reservas y normalización de las vías metabólicas.

El conocimiento de la dinámica hormonal durante los períodos de ayuno y realimentación, puede resultar de interés económico para la piscicultura ya que el crecimiento compensatorio en respuesta a la restricción de alimento produce una mejora de la tasa de crecimiento y la conversión alimenticia.

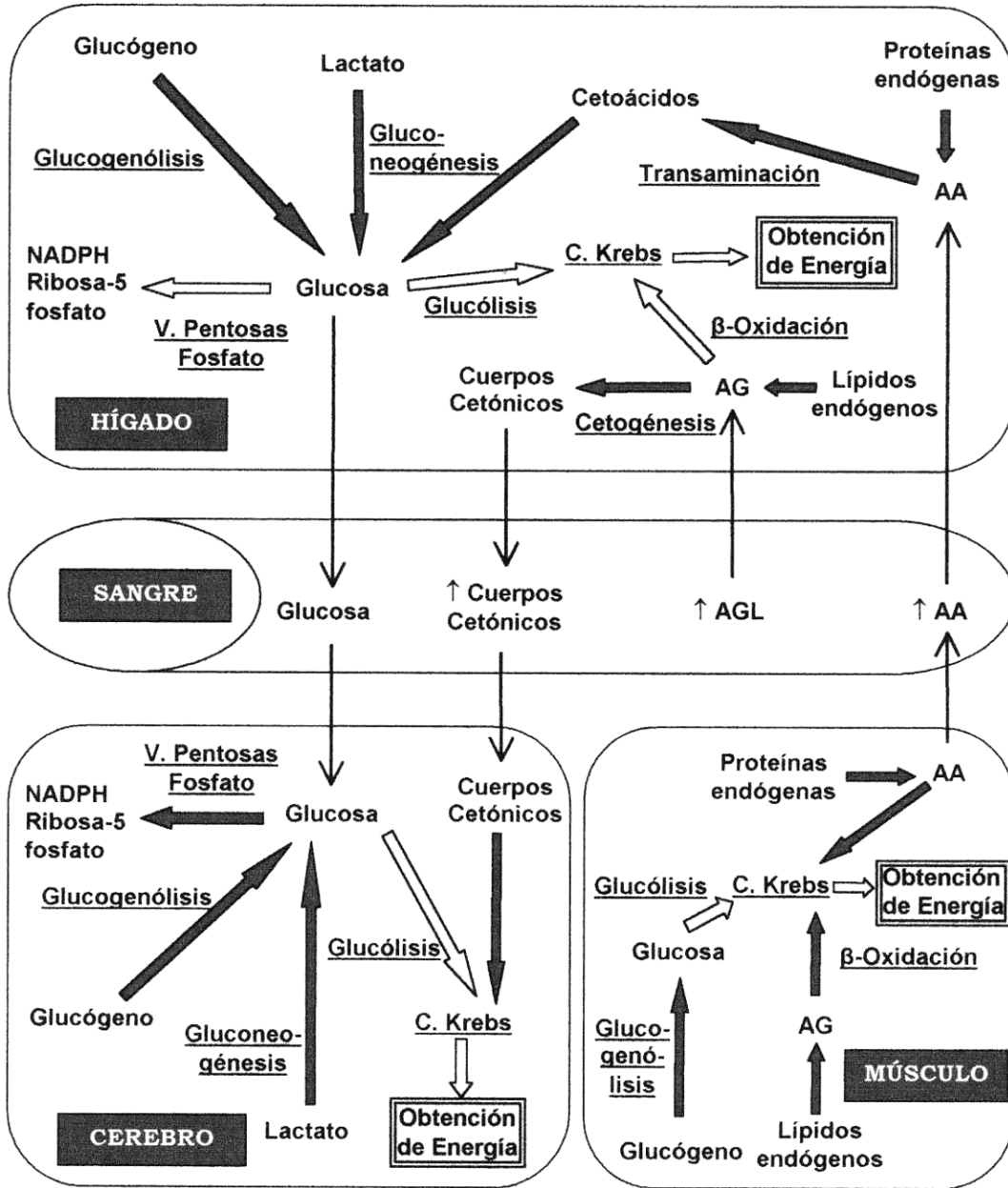


Figura 1. Principales relaciones metabólicas entre órganos de peces durante el ayuno.

AA: aminoácidos. **AG:** ácidos grasos. **AGL:** AG libres.

Transporte de metabolitos →. Vías metabólicas con descenso ⇨ y aumento ⇨ de actividad.

REFERENCIAS

- BASTROP, R.; R. SPANGENBERG & K. JÜRSS. 1991. Biochemical adaptation of juvenile carp (*Cyprinus carpio* L.) to food deprivation. *Comp. Biochem. Physiol.* 98A(1):143-149.
- BEARDALL, C.H. & I.A. JOHNSTON. 1985. The ultrastructure of myotomal muscles of the saithe *Pollachius virens* L. following starvation and refeeding. *Eur. J. Cell Biol.* 39:105-111.
- BEAULIEU, M.A. & H. GUDERLEY. 1998. Changes in qualitative composition of white muscle with nutritional status of Atlantic cod, *Gadus morhua*. *Comp. Biochem. Physiol.* 121A(2):135-141.
- BLACK, D. & R.M. LOVE. 1986. The sequential mobilization and restoration of energy reserves in tissue of Atlantic cod during starvation and refeeding. *J. Comp. Physiol.* 156B:469-479.
- BLASCO, J.; J. FERNÁNDEZ; & J. GUTIÉRREZ. 1992. Fasting and refeeding in carp, *Cyprinus carpio* L.: the mobilization of reserves and plasma metabolite and hormone variations. *J. Comp. Physiol.* 162B:539-546.
- BOND, C.E. 1996. Nervous and endocrine systems. IN: *Biology of Fishes*. 2nd ed. Bond, C.E (ed), Saunders College Publishing, FortWorth:241-258.
- BRETT, J.R. 1979. Environmental factors and growth. IN: *Fish Physiology*. Hoar, W.S., D.J. Randall & J.R. Brett. (ed.), Vol. 8, Academic Press, New York:599-675.
- BUTLER, D.G. 1968. Hormonal control of gluconeogenesis in the North American eel (*Anguilla rostrata*). *Gen. Comp. Endocrinol.* 10:85-91.
- DE PEDRO, N.; M.V. CESPEDES; M.J. DELGADO & M. ALONSO BEDATE. 1995. The galanin-induced feeding stimulation is mediated via alpha 2-adrenergic receptors in goldfish. *Regul. Peptides.* 57(1):77-84.
- DEROOS, R. 1994. Plasma ketone, glucose, lactate, and alanine levels in the vascular supply to and from the brain of the spiny dogfish shark *Squalus acanthias*. *J. Exp. Zool.* 268:354-363.
- DORASWAMY REDDY, V.; M. BHASKAR & S. GOVINDAPPA. 1988. Influence of starvation and refeeding on hepatic tissue glycogen metabolism of freshwater fish, *Sarotherodon mossambicus* (Trevawas). *J. Environ. Biol.* 9(1):15-20.
- FABBRI, E.; A. CAPUZZO & T.W. MOON. 1998. The role of circulating catecholamines in the regulations of fish metabolism: an overview. *Comp. Biochem. Physiol.* 120C(2):177-192.
- FARBRIDGE, K.J & J.F. LEATHERLAND. 1992. Temporal changes in plasma thyroid hormone, growth hormone and free fatty acid concentrations, and hepatic 5' monodeiodinase activity, lipid and protein content during chronic fasting and re-feeding in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Fish. Physiol. Biochem.* 10:245-257.
- FOSTER, G.D.; J.H. YOUSON & T.W. MOON. 1993. Carbohydrate metabolism in the brain of the adult lamprey. *J. Exp. Zool.* 267:27-32.

- FUNKENSTEIN, B.; A. SILBERGELD; B. CAVARI & Z. LARON. 1989. Growth hormone increases plasma levels of insulin-like growth factor (IGF-I) in a teleost, the gilthead seabream (*Sparus aurata*). *J. Endocrinol.* 120(2):R19-R21.
- GADOMSKI, D.M. & J.H. PETERSEN. 1988. Effects of food deprivation on the larvae of two flatfishes. *Mar. Ecol. Progr. Ser.* 44:103-111.
- GAYLORD, T.G.; D.S. MACKENZIE & D.M. GATLIN. 2001. Growth performance, body composition and plasma thyroid hormone status of channel catfish (*Ictalurus punctatus*) in response to short-term feed deprivation and refeeding. *Fish Physiol. Biochem.* 24:73-79.
- GELINEAU, A. & T. BOUJARD. 2001. Oral administration of cholecystokinin receptor antagonists increase feed intake in rainbow trout. *J. Fish Biol.* 58(3):716-724.
- HARMON, J.S. & M.A. SHERIDAN. 1992. Previous nutritional states and glucose modulate glucagon-mediated hepatic lipolysis in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Zool. Sci.* 9:275-281.
- HAVEL, P.J. 2000. Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *P. Nutr. Soc.* 59:359-371.
- HEMRE, G.I.; O. LIE; G. LAMBERTSEN & A. SUNDBY. 1990. Dietary carbohydrate utilization in cod (*Gadus morhua*). Hormonal response of insulin, glucagon and glucagon-like peptide to diet and starvation. *Comp. Biochem. Physiol.* 97A:41-44.
- HIMICK, B.A. & R.E. PETER. 1995. Neuropeptide regulation of feeding and growth hormone secretion in fish. *Neth. J. Zool.* 45(1-2):3-9.
- HOLMGREN, S.; C. VAILLANT & R. DIMALINE. 1982. VIP-, substance P-, gastrin/CCK-, bombesin-, somatostatin- and glucagon-like immunoreactivities in the gut of the rainbow trout, *Salmo gairdneri*. *Cell Tissue Res.* 223(1):141-153.
- INCE, B.W. & A. THORPE. 1976. The effects of starvation and force-feeding on the metabolism of the Northern pike, *Esox lucius* L. *J. Fish Biol.* 8:79-88.
- JOBLING, M. 1993. Bioenergetics: feed intake and energy partitioning. IN: *Fish Ecophysiology*. Rankin, J.C. & F.B. Jensen (ed.), Chapman & Hall Press, London:1-44.
- JOHNSON, R.M.; T.M. JOHNSON & R.L. LONDRAVILLE. 2000. Evidence for leptin expression in fishes. *J. Exp. Zool.* 286(7):718-724.
- JÜRSS, K.; T. BITTORF & T. VÖKLER. 1986. Influence of salinity and food deprivation on growth, RNA/DNA ratio and certain enzyme activities in rainbow trout (*Salmo gairdneri* Richardson). *Comp. Biochem. Physiol.* 83B:425-433.
- LARSEN, D.A.; B.R. BECKMAN & W.W. DICKHOFF. 2001. The effect of low temperature and fasting during the winter on metabolic stores and endocrine physiology (insulin, insulin-like growth factor-I, and thyroxine) of coho salmon, *Oncorhynchus kisutch*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 123(3):308-323.
- LE BAIL, P.Y. & G. BOEUF. 1997. What hormones may regulate food intake in fish?. *Aquat. Living Resour.* 10(6):371-379.

- LEHNINGER, A.L.; D.L. NELSON & M.M. COX. 1993. *Principios de Bioquímica*. 2^a ed., Omega, Barcelona, 1013p.
- LIM, A.L.L. & Y.K. IP. 1989. Effects of fasting on glycogen metabolism and activities of glycolytic and gluconeogenic enzymes in the mudskipper *Boleophthalmus boddarti*. *J. Fish Biol.* 34:349-367.
- LIN, H.; D.R. ROMSOS; P.I. TACK & G.A. LEVEILLE. 1977. Effects of fasting and feeding various diets on hepatic lipogenic enzyme activities in Coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*, Walbaum). *J. Nutr.* 107:1477-1483.
- LIN, X.; C.J. OTTO; R. CARDENAS & R.E. PETER. 2000. Somatostatin family peptides and its receptors in fish. *Can J. Physiol. Pharmacol.* 78(12):1053-1066.
- LOWERY, M.S. & G.N. SOMERO. 1990. Starvation effects on protein synthesis in red and white muscle of the barred sand bass, *Paralabrax nebulifer*. *Physiol. Zool.* 63:630-648.
- LOWERY, M.S.; S.J. ROBERTS & G.N. SOMERO. 1987. Effects of starvation on the activities and localization of glycolytic enzymes in the white muscle of the barred sand bass *Paralabrax nebulifer*. *Physiol. Zool.* 60:538-549.
- MACHADO, C.R.; M.A.R. GAROFALO; J.E.S. ROSELINO; I.C. KETTELHUT & R.H. MIGLIORINI. 1988. Effects of starvation, refeeding, and insulin on energy-linked metabolic processes in catfish (*Rhamdia hilarii*) adapted to a carbohydrate-rich diet. *Gen. Comp. Endocrinol.* 71(3):429-437.
- MÉNDEZ, G. & W. WIESER. 1993. Metabolic responses to food deprivation and refeeding in juveniles of *Rutilus rutilus* (Teleostei: Cyprinidae). *Environ. Biol. Fishes.* 36(1):73-81.
- MOMMSEN, T.P. & T.W. MOON. 1990. Metabolic response of teleost hepatocytes to glucagon-like peptide and glucagon. *J. Endocrinol.* 126(1):109-118.
- MOON, T.W. 1998. Glucagon: from hepatic binding to metabolism in teleost fish. *Comp. Biochem. Physiol.* 121B(1):27-34.
- MORATA, P.; A.M. VARGAS; F. SÁNCHEZ-MEDINA; M. GARCÍA; G. CARDENETE & S. ZAMORA. 1982. Evolution of gluconeogenic enzyme activities during starvation in liver and kidney of the rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Comp. Biochem. Physiol.* 71B:65-70.
- MOSJOV, S. 2000. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the control of glucose metabolism in mammals and teleost fish. *Am. Zool.* 40(2):246-258.
- MURAT, J.C.; E.M. PLISETSKAYA & N.Y.S. WOO. 1981. Endocrine control of nutrition in cyclostomes and fish. *Comp. Biochem. Physiol.* 68A:149-158.
- NARASIMHAN, P.V. & B.I. SUNDARARAJ. 1971. Effects of stress on carbohydrate metabolism in the teleost *Notopterus notopterus* (Pallas). *J. Fish Biol.* 3:441-447
- NARNAWARE, Y.K.; P.P. PEYON; X. LIN & R.E. PETER. 2000. Regulation of food intake by neuropeptide Y in goldfish. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279(3):R1025-1034.

- NARNAWARE, Y.K. & R.E. PETER. 2001a. Effects of food deprivation and refeeding on neuropeptide Y (NPY) mRNA levels in goldfish (*Carassius auratus*). *Comp. Biochem. Physiol.* 129B(2-3):633-637.
- NARNAWARE, Y.K. & R.E. PETER. 2001b. Neuropeptide Y stimulates food consumption through multiple receptors in goldfish. *Physiol. Behav.* 74(1-2):185-190.
- NAVARRO, I.; J GUTIERREZ & J. PLANAS. 1992. Changes in plasma glucagon, insulin and tissue metabolites associated with prolonged fasting in brown trout (*Salmo trutta fario*) during two different seasons of the year. *Comp. Biochem. Physiol.* 102A(2):401-407.
- NICIEZA, A.G. & N.B. METCALFE. 1997. Growth compensation in juvenile Atlantic salmon: responses to depressed temperature and food availability. *Ecology.* 78:2385-2400.
- OLIVEREAU, M. & J.M. OLIVEREAU. 1997. Long-term starvation in the european eel: general effects and responses of pituitary growth hormone (GH) and somatolactin (SL) secreting cells. *Fish Physiol. Biochem.* 17(1-6):261-269.
- PAPATRYPHON, E.; E. CAPILLA; I. NAVARRO & J.H. SOARES Jr. 2001. Early insulin and glucagon response associated with food intake in a teleost, the striped bass (*Morone saxatilis*). *Fish Physiol. Biochem.* 24:31-39.
- PESEK, M.J. & M.A. SHERIDAN. 1996. Fasting alters somatostatin binding to liver membranes of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *J. Endocrinol.* 150(2):179-186.
- PHAN, T.; A. BACH & P. METAIS. 1974. Effects fasting on intermediate hepatic metabolism of rat. *Arch. Int. Physiol. Biochem.* 82(4):603-605.
- PLISETSKAYA, E.M.; N.Y.S. WOO & J.C. MURAT. 1983. Thyroid hormones in cyclostomes and fish and their role in regulation of intermediary metabolism. *Comp. Biochem. Physiol.* 74A(2):179-187.
- REID, S.G.; M. FURIMSKY & S.F. PERRY. 1994. The effects of repeated physical stress or fasting on catecholamine storage and release in the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *J. Fish Biol.* 45(3):365-378.
- RICHARD, P.; J.P. BERGERON; M. BOULHIC; R. GALOIS & J. PERSON-LE RUYET. 1991. Effects of starvation on RNA, DNA and protein content of laboratory-reared larvae and juveniles of *Solea solea*. *Mar. Ecol. Progr. Ser.* 68:269-277.
- ROY, S.S.; M. MUKHERJEE; S. BHATTACHARYA; C.N. MANDAL; L.R. KUMAR; S. DASGUPTA; I. BANDYOPADHYAY & K. WAKABAYASHI. 2003. A new cell secreting insulin. *Endocrinol.* 144(4):1585-1593.
- SAKAMOTO, T.; S.D. McCORMICK. & T. HIRANO. 1993. Osmoregulatory actions of growth hormone and its mode of actions in salmonids: a review. *Fish Physiol. Biochem.* 11(1-6):155-164.

- SÁNCHEZ MUROS, M.J.; L. GARCÍA REJÓN; L. GARCÍA SALGUERO; M. DE LA HIGUERA & J. LUPIÁÑEZ. 1998. Long-term nutritional effects on the primary liver and kidney metabolism in rainbow trout. Adaptative response to starvation and a high-protein, carbohydrate-free diet on glutamate dehydrogenase and alanine aminotransferase kinetics. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 30(1):55-63.
- SEGENER, H. & T. BRAUNBECK. 1988. Hepatocellular adaptation to extreme nutritional conditions in ide, *Leuciscus idus melanotus* L. (Cyprinidae). A morphofunctional analysis. *Fish Physiol. Biochem.* 5(2):79-97.
- SHAMBLOTT, M.J.; C.M. CHENG; D. BOLT & T.T. CHEN. 1995. Appearance of insulin-like growth factor mRNA in the liver and pyloric ceca of a teleost in response to exogenous growth hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92(15):6943-6946.
- SHIMENO, S.; D. KHEYALI & M. TAKEDA. 1990. Metabolic adaptation to prolonged starvation in carp. *Nippon Suisan Gakkaishi.* 56(1):35-41.
- SILVERSTEIN, J.T. & E.M. PLISETSKAYA. 2000. The effects of insulin on food intake regulation in fish. *Am. Zool.* 40(2):296-308.
- SMALL, B.C.; J.H.Jr. SOARES; L.C. WOODS & G.E. DAHL. 2002. Effect of fasting on pituitary growth hormone expression and circulating growth hormone levels in striped bass. *N. Am. J. Aquacult.* 64(4):278-283.
- SOENGAS, J.L.; E.F. STRONG; J. FUENTES; M. ALDEGUNDE & M.D. ANDRÉS. 1996a. Post-feeding carbohydrate and ketone bodies metabolism in brain and liver of Atlantic salmon. *Rev. Esp. Fisiol.* 52(3):131-142.
- SOENGAS, J.L.; E.F. STRONG; J. FUENTES; J.A.R. VEIRA & M.D. ANDRÉS. 1996b. Food deprivation and refeeding in Atlantic salmon, *Salmo salar*: effects on brain and liver carbohydrate and ketone bodies metabolism. *Fish Physiol. Biochem.* 15(6):491-511.
- SOENGAS, J.L.; E.F. STRONG & M.D. ANDRÉS. 1998. Glucose, lactate, and β -Hydroxybutyrate utilization by rainbow trout brain: changes during food deprivation. *Physiol. Zool.* 71(3):285-293.
- SOENGAS, J.L. & M. ALDEGUNDE. 2002. Energy metabolism of fish brain. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 131(3):271-296.
- STIMPSON, J.H. 1965. Comparative aspects of the control of glycogen utilization in vertebrate liver. *Comp. Biochem. Physiol.* 15:187-197.
- SUMPTER, J.P.; P.Y. LE BAIL; A.D. PICKERING; T.G. POTTINGER & J.F. CARRAGHER. 1991. The effect of starvation on growth and plasma growth hormone concentrations of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 83(1):94-102.
- SUNDBY, A.; G.I. HEMRE; B. BORREBAEK; B. CHRISTOPHERSEN & A.K. BLOM. 1991. Insulin and glucagon family peptides in relation to activities of hepatic hexokinase and other enzymes in fed and starved Atlantic salmon (*Salmo salar*) and cod (*Gadus morhua*). *Comp. Biochem. Physiol.* 100B(3):467-470.
- TILDON, J.T.; M.C. MCKENNA; J. STEVENSON & R. COUTO. 1993. Transport of L-lactate by cultured rat brain astrocytes. *Neurochem. Res.* 18:177-184.

- THORPE, A. & B.W. INCE. 1976. Plasma insulin levels in teleosts determined by a charcoal-separation radio-immunoassay technique. *Gen. Comp. Endocrinol.* 30:332-339.
- TRANULIS, M.A.; B. CHRISTOPHERSEN; A.K. BLOM & B. BORREBAEK. 1991. Glucose dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and hexokinase in liver of rainbow trout (*Salmo gairdneri*). Effects of starvation and temperature variations. *Comp. Biochem. Physiol.* 99B(3):687-691.
- UCHIDA, K.; S. KAJIMURA; L.G. RILEY; T. HIRANO; K. AIDA & E.G. GRAU. 2003. Effects of fasting on growth hormone/insulin-like growth factor I axis in the tilapia, *Oreochromis mossambicus*. *Comp. Biochem. Physiol.* 134A(2):429-439.
- VAN DER BOON, J.; G.E.E.J.M. VAN DER THILLART & A.D.F. ADDINK. 1991. The effects of cortisol administration on intermediary metabolism in teleost fish. *Comp. Biochem. Physiol.* 100A(1):47-53.
- VOLKOFF, H.; J.M. BJORKLUND & R.E. PETER. 1999. Stimulation of feeding behavior and food consumption in the goldfish, *Carassius auratus*, by orexin A and orexin B. *Brain Res.* 846(2):204-209.
- VOLKOFF, H. & R.E. PETER. 2001. Interactions between orexin A, NPY and galanin in the control of food intake of the goldfish, *Carassius auratus*. *Regul. Peptides.* 101(1-3):59-72.
- WALTON, M.J. & C.B. COWEY. 1982. Aspects of intermediary metabolism in salmonid fish. *Comp. Biochem. Physiol.* 73B(1):59-79.
- WEATHERLEY, A.H. & H.S. GILL. 1981. Recovery growth following periods of restricted rations and starvation in rainbow trout *Salmo gairdneri* Richardson. *J. Fish Biol.* 18:195-208.
- WENDERLAAR BONGA, S.E. 1993. Endocrinology. IN: *The Physiology of Fishes*. Evans, D.H (ed). CRS Press, Florida:469-502.
- WIESER, W.; G. KRUMSCHNABEL & J.P. OJWANG-OKWOR. 1992. The energetics of starvation and growth after refeeding in juveniles of three cyprinid species. *Environ. Biol. Fishes.* 33:63-71.
- ZAMMIT, V.A. & E.A. NEWSHOLME. 1979. Activities of fat and ketone-bodies metabolism and effects of starvation on blood concentrations of glucose and fat fuels in teleosts and elasmobranch fish. *Biochem. J.* 184:313-322.