

Revisión Bibliográfica

Hormonas gastrointestinales, su rol en la producción animal

Gastrointestinal hormones, their role on animal production. A review

Relling¹, A.E. y Mattioli², G.A.

IGEVET, CCT-La Plata, CONICET. Fac. de Cs. Veterinarias de la UNLP

-
1. Introducción
 2. Insulina
 3. Hormonas gastrointestinales
 - 3.1. Ghrelina
 - 3.2. Colecistoquinina
 - 3.3. Enteroglucagón
 - 3.4. Polipéptido insulínico dependiente de glucosa
 4. Conclusiones
 5. Posibilidades de investigación en el área
 6. Bibliografía

Resumen

Las hormonas gastrointestinales, sumadas a la insulina, regulan el metabolismo energético y el consumo de alimentos, por lo cual han recibido mucha atención en estudios de nutrición humana. Sin embargo, la información disponible es limitada y en algunos casos hasta contradictoria en rumiantes. El presente trabajo revisa esta información, haciendo hincapié en los efectos de cada hormona y en su asociación con la dieta. Las evidencias sugieren que en rumiantes la insulina, la colecistoquinina y el péptido similar al glucagón 1 se asocian con una disminución del consumo, mientras que la ghrelina lo aumentaría. Por otro lado el polipéptido insulínico dependiente de glucosa y el péptido similar al glucagón 1 podrían disminuir la lipólisis y aumentar la lipogénesis. La comprensión del rol de estas hormonas en el metabolismo y su regulación a través de la nutrición son factores importantes a tener en cuenta en la nutrición de rumiantes.

Palabras clave: hormonas gastrointestinales, rumiantes, consumo, metabolismo energético

Summary

Gastrointestinal hormones, plus insulin, regulate energy metabolism and dry matter intake, for that reason they have received a lot of interest in studies in human nutrition. However, there is

Recibido: mayo 2010

Aceptado: octubre 2010

1. IGEVET, CCT-La Plata, CONICET y Departamento de Producción Animal de la Fc. de Ciencias Veterinarias de la UNLP. Calle 60 y 118, CP B1900AVW. La Plata, Bs. As. arelling@fcv.unlp.edu.ar

2. Departamento de Ciencias Básicas de la Fc. de Ciencias Veterinarias de la UNLP. Calle 60 y 118, CP B1900AVW. La Plata, Bs. As. mattioli@fcv.unlp.edu.ar

little information in ruminants and sometimes the data is contradictory. The present manuscript reviews what is known in ruminants, emphasizing the effects of each hormone and their association with the diet. Evidence in ruminants suggests that insulin, cholecystokinin and glucagon-like peptide 1 are associated with a decrease in dry matter intake, while ghrelin increases it. The hormones glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide 1 may decrease lipolysis and increase lipogenesis in ruminant adipose tissue. Therefore, the understanding of the role of these hormones on metabolism and the manipulation of their concentration through nutrition are important factors to consider in ruminant nutrition.

Key words: gastrointestinal hormones, ruminants, intake, energy metabolism.

1. Introducción

El objetivo de esta revisión es exponer la importancia de las hormonas gastrointestinales en la producción de rumiantes, siendo estas las responsables de regular el consumo de materia seca y la redistribución de energía. Las hormonas gastrointestinales son hormonas metabólicas secretadas por el tracto gastrointestinal, y su secreción es estimulada por la presencia o ausencia de determinados nutrientes. Las hormonas que consideramos importantes discutir son la ghrelina, la colecistoquinina (CCK), el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y tipo 2 (GLP-2), y la oxintomodulina (OXM). Esta revisión incluirá también a la insulina, que a pesar de ser secretada por el páncreas, es una hormona estrechamente relacionada con las funciones de las hormonas gastrointestinales (49).

Cabe destacar que pese a que estas hormonas se descubrieron a comienzos del 1900, no fue hasta los '60 donde se comenzó a estudiar su importancia en el metabolismo (49). En esa misma época se estableció en rumiantes que la regulación del consumo dependía de la digestibilidad de los alimentos (13), mientras que cuando la digestibilidad superaba el 67% la regulación del consumo dependía de factores químicos. Conrad (13) definió que los factores químicos eran metabolitos como la glucosa y los ácidos grasos acético y propiónico. Sin embargo, la generación de nuevos conocimientos ha mostrado que el consumo también se regula por hormonas, entre las que se encuentran la insulina, la leptina y las hormonas gastrointestinales.

Hasta la fecha se han hecho muchos trabajos de investigación sobre el efecto de estas hormonas en el metabolismo. Se propone a continuación una revisión de estos trabajos, identificando además las áreas que requieren más investigación.

2. Insulina

El principal estímulo para la secreción de insulina en no-rumiantes es la concentración plasmática de glucosa, aunque algunos aminoácidos y péptidos gastrointestinales como GIP y GLP-1 también estimulan su secreción (29). Aunque la función más conocida de la insulina es sobre el metabolismo de la glucosa (64), su relación con el consumo de alimento ha sido ampliamente evidenciado en no-rumiantes (68, 81). El mecanismo de acción aceptado, en relación a la regulación del consumo, es que al traspasar la barrera hematoencefálica (1) se une a receptores hipotalámicos, y de esta forma inhibe la expresión génica del péptido orexigénico neuropéptido tirosina (NPY) y aumenta la del neuropéptido anorexigénico proopiomelanocortina (POMC; 2, 65).

Los mecanismos que estimulan la secreción de insulina en rumiantes son diferentes. Una diferencia fundamental radica en que la cantidad de glucosa absorbida por el intestino delgado es mucho menor en rumiantes (59), y por otro lado los ácidos butírico y propiónico generados en el rumen también aumentan la concentración plasmática de insulina (25). Se cree que el metabolismo del propionato en el hígado genera un estímulo para la secreción

de insulina por el páncreas (59). De este modo la secreción de insulina podría no estar regulada solo por metabolitos como glucosa o propionato, sino también por estimulación hepática a través del sistema nervioso autónomo (5). El rol de la insulina en el metabolismo de glucosa fue mencionado previamente (51), por lo cual en esta revisión nos enfocaremos más en la insulina como hormona reguladora del consumo.

El rol de la insulina en la regulación del consumo en los rumiantes se estudió por primera vez por Deetz et al. (17) y más tarde fue confirmado por Grovum (22). En la mayoría de los estudios hay una disminución en el consumo de materia seca asociado con un aumento en las concentraciones plasmáticas de insulina; sin embargo, no siempre es así (30). Una posible explicación de los diferentes resultados podrían deberse a diferencias en la concentración plasmática de glucosa (42). Según lo explicado por Grovum (22) el aumento de la concentración plasmática de insulina con una pequeña disminución en la concentración plasmática de glucosa produce una disminución del consumo. Pero, si este aumento lleva a una baja glucemia el consumo no se ve afectado (22). De esto se desprende que la insulina por sí sola no regularía el consumo, sino su asociación con las concentraciones plasmáticas de insulina y glucosa. Otro punto a tener en cuenta es que muchos de los trabajos que evaluaron el efecto de la insulina, la glucosa u otros metabolitos en el consumo tienen, como se los llama en estadística, factores confundidos, lo cual hace difícil estudiar el rol propio de la insulina en el consumo e incluso su rol en el metabolismo. Un ejemplo de esto es la infusión con propionato, que produjo una disminución del consumo pero asociado con un aumento en las concentraciones plasmáticas de insulina y glucosa (45, 46). Por lo tanto, no se puede garantizar que fue el propionato, la insulina o la glucosa el responsable del menor consumo. Sin embargo, asumimos que la insulina disminuye el consumo, pero interaccionando con otras hormonas o metabolitos como la concentración plasmática de glucosa.

3. Hormonas gastrointestinales

Las hormonas gastrointestinales son un grupo de hormonas peptídicas secretadas por el tracto gastrointestinal. Las que consideramos en esta revisión están relacionadas con el consumo de alimento y/o con efectos en la regulación de la partición o redistribución energética. Estas hormonas son ghrelina, CCK, GLP-1, GLP-2, OXM y GIP

3.1. Ghrelina

La ghrelina es un péptido gastrointestinal descubierto en 1999 por Kojima et al. (37). Este compuesto se definió como el ligando natural para el receptor que estimula la secreción de la hormona de crecimiento (GH). La ghrelina es principalmente secretada por el estómago, pero otras células inmunitarias reactivas a la ghrelina se encontraron en el hipotálamo, el páncreas, las gónadas, los pulmones et al. tejidos (47). El mecanismo celular que regula la secreción de ghrelina no se conoce, pero se demostró que su concentración plasmática aumenta durante el ayuno en animales no-rumiantes (47), por lo cual se la consideró una estimulante del apetito (38). Se ha propuesto que la ghrelina regula el apetito aumentando la actividad vagal (47) o bien la expresión génica del NPY hipotalámico y del "péptido relacionado con el agouti" (AgRP; 38). Sobre el metabolismo energético la ghrelina genera un aumento de la adipogénesis en roedores (11) y en humanos se demostró que favorece la glucogénesis hepática (8).

En los rumiantes la ghrelina ha sido menos investigada que en los no-rumiantes, por tal motivo su rol es menos conocido. En ovinos (56, 69), bovinos de carne (79, 80) y bovinos de leche (6, 7, 57, 61, 62) alimentados *ad libitum*, la concentración plasmática de ghrelina aumenta antes de alimentarse y luego disminuye, en la mayoría de los casos. Este patrón no se observó en animales con balance energético negativo (6, 79, 80), en vacas lecheras con una infusión abomasal de caseína o aceite de soja (57), ni en vacas lecheras alimentadas con dietas con 2,5% de

grasas suplementaria, donde no se registró el incremento pre-consumo de la concentración plasmática de ghrelina. Esto lleva a que no siempre se registre una asociación entre la concentración plasmática de ghrelina y el consumo de materia seca. En los estudios realizados por Bradford et al. (7) y Relling et al. (57), se produjo una disminución en el consumo de materia seca asociada con la falta del aumento pre-consumo de la ghrelina, ya sea cuando las grasas se añadieron a la dieta o fueron infundidas en el abomaso. Por otro lado, cuando se infundió caseína en el abomaso también faltó el aumento pre-consumo de ghrelina, pero no se asoció con una disminución en el consumo de materia seca. Para tener una mejor comprensión del papel de la ghrelina en la regulación del consumo, se realizaron algunos estudios infundiéndola. Wertz-Lutz et al. (79) encontraron en novillos que la infusión intravenosa de ghrelina, con una dosis que imita su concentración plasmática en ayunas, aumentó el consumo durante la primera hora posterior a la infusión, pero no encontraron cambios en el consumo durante períodos mas largos. Resultados similares fueron encontrados por Roche et al. (62) en vacas lecheras, donde implantes subcutáneos de ghrelina no cambiaron a largo plazo el consumo. Vale la pena mencionar que en el experimento realizado por Roche et al. (62) no fue medido el efecto a corto plazo del implante. En un estudio realizado en ovejas (31) no hubo diferencias en el corto o largo plazo en el consumo luego de una infusión de ghrelina central (intraventricular) o periférica (yugular). En este experimento las ovejas fueron alimentadas con heno de alfalfa solamente, por lo tanto, es posible que la regulación de consumo en esas ovejas fuera por llenado del tracto gastrointestinal y no por factores químicos, como fue propuesto previamente (13). Por lo tanto, con la información que nos dan estos estudios es posible suponer que la ghrelina puede jugar un papel en la regulación del consumo a corto plazo (iniciación y terminación de una comida), pero no sobre el total del consumo diario, sobretudo en animales con libre acceso al alimento durante todo el día.

Otras funciones de la ghrelina están relacionadas con el metabolismo energético. En vacas lecheras en producción la infusión yugular de ghrelina (0,3 nmol/kg de peso corporal) aumentó la concentración plasmática de glucosa, sin embargo, en vacas no lactantes, la infusión con la misma dosis redujo la concentración de glucosa en plasma (32). Algo que vale la pena mencionar es que las variaciones citadas ocurrieron con aumento y disminución de la concentración plasmática de insulina respectivamente. El aumento en la concentración de glucosa plasmática en las vacas lactantes fue causada por un posible aumento en la gluconeogénesis en el hígado causado por la ghrelina, como se demostró en los seres humanos (8). Este aumento de la glucemia por la infusión de ghrelina podría ser la razón del aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina. En ovinos Takahashi et al. (72) mostraron, con una infusión continua de glucosa que produce hiperglucemia, una mayor respuesta en las concentraciones plasmáticas de insulina cuando la ghrelina fue infundida en comparación con los animales no infundidos. Estos dos estudios sobre el efecto de la ghrelina en las concentraciones plasmáticas de la glucosa y el metabolismo de la insulina, (32, 72) y las diferencias en las concentraciones plasmáticas de ghrelina en el ganado en el balance energético negativo mencionadas anteriormente (6, 79, 80), muestran que la hormona puede estar implicada en la regulación del metabolismo energético. Sin embargo, su función no se conoce por completo. Las razones por las que hay diferentes efectos de la ghrelina en las concentraciones plasmáticas de glucosa y el metabolismo de la insulina debido a la etapa de lactancia no se conocen. Es posible que la hormona desempeñe un papel en la regulación de la gluconeogénesis en las vacas lactantes, sin embargo, es un área que necesita mas trabajos de investigación, debido principalmente a la importancia de la disponibilidad de glucosa para apoyar la producción en vacas lecheras.

También es importante investigar la relación de la ghrelina y una hormona que se deriva del mismo prepro péptido, llamada obestatina. Un estudio realizado en ratas demostró que la infusión vía intraperitoneal de obestatina producía una reducción en el consumo de alimentos (82). Sin embargo, en vacas lecheras en producción, la infusión subcutánea de obestatina no cambió el consumo (62). Se necesita más investigación para conocer el papel de la ghrelina y la obestatina como moduladores del consumo, y en el metabolismo de las grasas y los carbohidratos en los rumiantes. En particular, investigando el papel de estos péptidos en la partición de energía y en su redistribución, especialmente en animales con elevados requerimientos de glucosa, como vacas lecheras en producción.

3.2. Colecistoquinina (CCK)

La CCK es una hormona peptídica secretada por las células I en craneal del intestino delgado. Cuenta con seis formas de hormonas, que poseen el mismo segmento terminal de 8 aminoácidos (AA) en el extremo carboxilo de la molécula, el cual es la estructura activa de la hormona. La forma de 33 AA, secretada en el intestino delgado de humanos es la más conocida (78), pero existen otras formas como CCK-83, CCK-58, CCK-39, CCK-22, y CCK-8. La CCK-8 también es producida por el hipotálamo (18). La CCK se secreta en respuesta a la presencia de nutrientes, como grasa o proteína, en el intestino delgado (10, 24). Sus funciones se pueden agrupar en aquellas que incrementan la digestibilidad de los nutrientes y las que disminuyen la ingestión de alimento (44). Las primeras incluyen la contracción de la vesícula biliar, el aumento de la secreción exocrina del páncreas (78) y una disminución en la motilidad del estómago e intestino (78, 39). Las segundas, relacionadas con la disminución del consumo, se deben a que la CCK disminuye la motilidad intestinal (39), disminuye la expresión génica de NPY en el hipotálamo (4) y, finalmente, a una respuesta vagal causada por la unión de la CCK-8 a receptores del nervio vago (50). Dentro de las seis formas de

CCK, la CCK-8 circulante parece ser la forma que regula el consumo en el hipotálamo (18).

El estudio de CCK en la regulación del consumo en rumiantes comenzó a finales de los 70's y principios de los 80's (19, 21). Pese a que es una de las hormonas gastrointestinales que más se estudió en rumiantes con relación al consumo, su función no es del todo clara.

En los primeros estudios realizados en las ovejas, la infusión de CCK disminuyó el consumo de alimento cuando se infundió en la vena yugular (21) o intra cerebralmente (19). Grovum (21) observó una disminución en el consumo con una dosis de CCK de 5 mg por kg de peso corporal por día. Esta respuesta fue aguda, 10 minutos después de la infusión de CCK, en ovejas con restricción alimentaria. En ese estudio no se observaron diferencias en el consumo con dosis más pequeñas, aunque si se usa un modelo de degradación de hormona de compartimento único y una cinética de primer orden como el descrito por Relling et al. (58), las dosis utilizadas por Grovum se considerarían farmacológicas. Además, Grovum (21) no describió la forma activa de la CCK utilizada. Se sabe que la alimentación con grasa aumenta la concentración plasmática CCK en ovejas (56). Este aumento se midió usando un reactivo que se une a la forma sulfatada de la hormona CCK-8, pero que a su vez posee una reacción cruzada con la forma sulfatada de CCK-33. Esto no significa que no haya otras formas de CCK que se secreten en los rumiantes, como ocurre en los seres humanos, donde la forma predominante que circula es la CCK-33 (78) o en los perros, donde la CCK-58 es una forma bioactiva (48). La razón de la disminución en el consumo cuando la CCK-8 fue infundida intracerebralmente (19), y en dosis más pequeñas que las utilizadas en otros estudios (21, 58), puede deberse a la función paracrina de la CCK en el hipotálamo, como un neuro péptido. Aunque la dosis utilizada por Della Ferra y Baile (19) fue menor que la utilizada en otros estudios (21, 58), la concentración final en el ventrículo fue probablemente mayor.

La suplementación de los rumiantes con lípidos aumentó la concentración de CCK circulante y redujo el consumo (10, 26, 53). Sin embargo, cuando los lípidos fueron infundidos en el abomaso, el consumo disminuyó pero los cambios en las concentraciones plasmáticas de CCK no fueron evidentes (3, 41), incluso hubo una reducción en las concentraciones plasmáticas CCK (54). La razón de esta diferencia puede deberse a que durante la infusión abomasal las grasas evitan el pasaje por la boca. En ratas se identificó un receptor oral de grasas que estimulaba las secreciones biliar y pancreática (40). Estos receptores podrían estar encargados de una secreción cefálica de la CCK. Swanson et al. (70) observaron una disminución en la concentración plasmática de la CCK-8 después de la infusión abomasal de 175 g de caseína en novillos. Sin embargo, la concentración plasmática CCK aumentó cuando se infundieron 800 g/d de caseína, casi el doble por kilogramo de peso vivo de la dosis que en el caso anterior, en el abomaso de vacas lecheras (54). Así, las proteínas podrían afectar la secreción de CCK, pero sólo cuando cierto nivel de proteínas alcanza el intestino delgado. Con los resultados de las investigaciones anteriores no podemos concluir sobre la importancia de CCK en la regulación del consumo de alimento. Consideramos que en los rumiantes la CCK disminuye el tamaño de la comida, pero la ingesta diaria se compensaría con un aumento en el número de comidas por día.

Algo a considerar y que no ha sido plenamente estudiado, es el rol de la CCK en el aumento de la digestibilidad de los alimentos. Nuestra hipótesis es que la CCK debe aumentar la digestibilidad del alimento al disminuir la motilidad gastrointestinal (39), al aumentar la secreción pancreática exocrina (71) y al aumentar la contracción de la vesícula biliar (63). Kumar et al. (39) demostraron que la infusión intravenosa de devazepide, un antagonista del receptor de CCK, aumentó la motilidad del rumen, aunque esto no cambió el consumo. A pesar de que las dosis utilizadas por Tachibana et al. (71) y Romański (63) fueron farma-

cológicas, y Kumar et al. (39) utilizaran un antagonista de la CCK, suponemos que la hormona CCK puede jugar un papel importante en el aumento de la absorción de alimentos, y por lo tanto de la digestibilidad, pero no existen hasta ahora estudios que lo confirmen.

3.3. Enteroglucagón

El término enteroglucagón hace referencia a los productos derivados del gen del glucagón en las células L, ubicadas en el intestino delgado caudal y parte del intestino grueso. El gen del glucagón se expresa también en las células A del páncreas y en algunas zonas del cerebro. Los productos de las células L asociados con la regulación del consumo son GLP-1, GLP-2, glicentina y OXM.

El GLP-1 deriva del gen enteroglucagón (28). En cerdos es secretado en respuesta a la presencia de nutrientes en el lumen del intestino delgado, especialmente por la presencia duodenal de grasas, o bien la mezcla de grasas y glucosa (23, 35). En humanos, en cambio, la glucosa es el principal estímulo para su secreción (36), lo cual sugiere una variación entre especies. Los efectos del GLP-1 han sido clasificados como: (a) efectos incretinas, es decir que estimulan al páncreas para secretar insulina, y preparan a los tejidos periféricos, como el adiposo y el muscular, para la utilización de los nutrientes; (b) efecto de "freno-ileal", término usado para indicar que una señal ileal disminuye la motilidad gastrointestinal; y (c) efecto inhibitor del apetito desde el sistema nervioso central (SNC) (28, 66, 77). La función incretina es muy importante en la regulación del metabolismo, no solo por la estimulación de la secreción de insulina, sino también por estimular la lipogénesis independiente de la insulina (43).

En rumiantes, los conocimientos sobre la hormona GLP-1 son limitados. Se han informado mayores valores de GLP-1 asociados con la lactancia, tanto en ovejas (20) como en vacas (52) y con el consumo o la infusión abomasal con lípidos en bovinos (3, 41, 53). Hay que recalcar que no solo la cantidad de grasa influyó en la concentración de GLP-1, sino que también el grado de saturación

tiene un papel importante, en asociación directa con el grado de dobles enlaces de los ácidos grasos (6, 53). La mayoría de los estudios evaluaron el efecto del aporte de grasas sobre los niveles plasmáticos de GLP-1, pero no hay estudios que evalúen el efecto del largo de la cadena del ácido graso sobre su concentración. Así como podemos decir que las grasas estimulan la secreción de GLP-1, en los casos donde proteínas o carbohidratos fueron suplementados post-ruminalmente, no hubo cambios en las concentraciones de GLP-1 con respecto a vacas sin infundir (54).

Salvo en rumiantes al comienzo de la lactancia (52), los aumentos en la concentración plasmática de GLP-1 se asociaron a disminuciones del consumo de alimento (3, 6, 53, 54, 56). Esto hace presumir que el GLP-1 juega un papel importante en la regulación de consumo.

De las otras funciones del GLP-1, hasta la fecha no hay estudios que evalúen su influencia en la motilidad gastrointestinal de los rumiantes, y muy pocos evaluaron su función como incretina. En estos últimos se observó que la estimulación de la secreción de insulina solo ocurre cuando la glucemia llega a 4.5 mM (20), concentración solo esperable en rumiantes terminados con alta cantidad de alimentos concentrados. Esto explicaría porqué en muchos estudios no se obtuvo asociación alguna entre las concentraciones plasmáticas de GLP-1 y de insulina (3, 7, 41, 52, 53, 53, 56). Otra función de incretina del GLP-1 en rumiantes es la de disminuir la lipólisis en el tejido subcutáneo de ovinos (43). En un estudio donde se infundió con concentraciones farmacológicas de GLP-1 y la lipólisis se midió indirectamente midiendo las concentraciones plasmáticas de glicerol, metabolito de la lipólisis que puede ser metabolizado solamente en el hígado. Pese a que estos resultados sugieren que el GLP-1 juega un papel importante en la regulación del metabolismo energético, hay muy pocos trabajos que evalúen su importancia en sistemas productivos.

El GLP-2 es otra hormona que deriva del gen del glucagón. Se asume que es co-secretado con GLP-1 por las células L del intestino,

por lo tanto los mecanismos que estimulan su secreción deberían ser similares (28). Su principal función es aumentar la absorción de nutrientes, aumentando el flujo sanguíneo y la actividad de enzimas digestivas y del crecimiento intestinal, mientras disminuye la motilidad del intestino (9). El efecto del GLP-2 en la regulación del consumo es incierto, ya que la infusión de este péptido en ratones no siempre modificó el consumo de alimento (73, 76).

En rumiantes no hay trabajos en donde se haya medido la concentración plasmática de GLP-2. Esto es debido a la falta de metodología analítica para la medición de esta hormona. De todas formas se han realizado dos estudios con infusión de GLP-2 en rumiantes. Estos trabajos demostraron que su infusión aumenta el flujo sanguíneo en las venas del tracto gastrointestinal, tanto en forma aguda como crónica (74), y a su vez aumenta tanto el tamaño del intestino delgado en su masa total como la profundidad de las criptas intestinales (75). Estos resultados sugieren que la función del GLP-2 en rumiantes es similar a la establecida para no-ruminantes.

Glicentina es un péptido de 69 AA, que incluye las secuencias de OXM y glucagón, los cuales son las secuencias de AA del 33 al 69, y del 33 al 61, respectivamente (28). Estudios realizados en humanos y ratas mostraron que la infusión de OXM disminuye el consumo (12, 14). Los efectos de la OXM en la regulación del consumo parecen estar mediados por su unión al receptor de GLP-1, sin embargo, esta unión es de baja afinidad (67).

En rumiantes los únicos estudios donde se midió la concentración plasmática de OXM fue en ovejas (56) y en vacas lactantes (57), y no se observaron cambios debido a la dieta o a la cantidad de energía consumida, así como tampoco se asoció la concentración plasmática de OXM con el consumo de alimento. Por lo tanto es posible que no sea la OXM sino la glicentina la molécula activa en rumiantes. Lamentablemente no hay a la fecha métodos analíticos para medir las concentraciones plasmáticas de glicentina en rumiantes.

3.4. Polipéptido insulínotropico dependiente de glucosa (GIP)

Aunque el GIP es un péptido intestinal que no tiene un efecto directo sobre los mecanismos de regulación del consumo, tiene importancia en los mecanismos de regulación de la lipogénesis en el tejido adiposo, y como secretagogo de insulina, GLP-1 y GLP-2. Inicialmente se llamó "péptido inhibidor gástrico" debido a su efecto inhibitorio de la secreción de ácido gástrico. Actualmente se define como polipéptido insulínotropico dependiente de glucosa, que coincidentemente mantiene las mismas siglas. Se trata de un polipéptido de 42 AA secretado por las células K, que se encuentran principalmente en el duodeno y en la parte craneal del intestino delgado (78). Como ocurre con otros péptidos intestinales, la secreción del GIP es estimulada por la presencia de nutrientes en el intestino delgado, especialmente grasas e hidratos de carbono (35). La hormona GIP aumenta la secreción de insulina en animales no-rumiantes pero este mecanismo, al igual que para GLP-1, es dependiente de la concentración plasmática de glucosa (28). Otra función importante del GIP es que aumenta la actividad de las lipoproteínas lipasa en el tejido adiposo, con lo cual disminuye la concentración de triglicéridos en plasma (34) y aumenta la formación de nuevo tejido adiposo (27). A su vez posee otra función que parece ser especie-específica, que es la estimulación de la secreción del GLP-1 (16). Esta estimulación de GLP-1 por GIP se observó en caninos (15) y ratas, pero no en humanos y porcinos (16).

En ovinos, Martin et al. (43) mostraron que el GIP disminuyó la lipólisis en el tejido adiposo. En cabritos (43) y vacas lecheras (53, 54) la presencia de grasas en la dieta y la infusión abomasal de almidón y caseína aumentó la concentración plasmática de GIP. Reynolds et al. (60) observaron que la concentración de GIP en la vena porta no se alteró por la infusión abomasal durante 4 días de 800g/d de caseína o de una mezcla de AA esenciales. Sin embargo, cuando se infundieron durante 6 días 800 g/d de caseína en vacas lecheras en lactancia, la concentración plas-

mática del GIP aumentó (54). Un dato que no está aclarado en el estudio realizado por Reynolds et al. (60) es la diferencia del consumo de energía entre los animales infundidos con proteínas y los animales control. En el estudio de Relling y Reynolds (54), la infusión de caseína aumentó el consumo de energía neta. Por lo tanto la concentración plasmática de GIP podría variar como mecanismo de adaptación en el tiempo a dietas o al consumo de distinta cantidad de energía. Esto se pudo comprobar en el estudio realizado en ovejas (56) donde después de un mes de consumo de distintas cantidades de energía neta y con distintas dietas las concentraciones de GIP tendieron a ser iguales, pese a que durante la primera semana las concentraciones plasmáticas de GIP fueron distintas. En otro estudio (55) donde se asociaron las concentraciones plasmáticas de GIP y el metabolismo energético de rumiantes, se observó una correlación negativa entre el coeficiente respiratorio y la concentración plasmática de GIP, y una correlación positiva entre producción de leche y GIP. Esto no demuestra causa y efecto de la función del GIP, pero si una asociación que debe tenerse en cuenta para futuros trabajos en el área.

4. Conclusiones

El conocimiento de la función de las hormonas gastrointestinales en rumiantes es aun escaso. La insulina, además de regular el metabolismo de la glucosa, también regula el consumo de alimento y el metabolismo de lípidos. La ghrelina está asociada al balance energético del animal, por lo que en vacas lecheras con balance negativo reviste vital importancia por su relación con la movilización de ácidos grasos y el metabolismo de la glucosa. La CCK disminuye la movilidad gastrointestinal y aumenta la producción de enzimas pancreáticas, lo cual podría modificar positivamente la digestibilidad del alimento, pero se necesita más investigación al respecto. La hormona GLP-1 está asociada con la disminución del consumo, y posiblemente con el metabolismo de los lípidos, por lo que su

estudio en animales de producción de leche y su rol en la distribución de energía al tejido adiposo en vacas lecheras es de suma importancia. Por su parte, OXM y GLP-2 se conocen poco en rumiantes. La función del GIP en el metabolismo de tejido adiposo podría tener mucha importancia en vacas lecheras, pero se conoce poco.

5. Posibilidades de investigación en el área

En esta sección nombraremos algunas de las áreas en las cuales consideramos que es importante la investigación sobre la función de las hormonas gastrointestinales. Como se habrá notado durante la revisión hemos remarcado lo poco que se sabe de la función de estas hormonas en el metabolismo energético, y pese a que hay indicios de que ghrelina, GLP-1 y GIP tienen un papel importante en esta regulación, no hay datos que terminen de afirmar esta teoría. Estos conocimientos adquieren importancia en la redistribución de la energía consumida para mantenimiento y para producción, y la posibilidad de conocer sus asociaciones con la dieta permitirá ajustar esta última para modificar el uso de la energía consumida. Por otro lado los trabajos que evalúan el rol de estas hormonas en la regulación de consumo se basan en asociaciones, y en la mayoría de los casos se miden variaciones de varias hormonas, por lo cual sería importante entender si es la asociación de todas las que regulan el consumo o si es alguna en particular. Por último se debe resaltar que la mayoría de los estudios se realizaron en animales en confinamiento y con dietas con alta cantidad de concentrado, por lo cual resultaría importante estudiar el efecto de estas hormonas en animales en pastoreo.

6. Bibliografía

1. Baura, G.D., Foster, D.M., Porte Jr, D., Kahn, S.E., Bergman, R.N., Cobelli, C. and Schwartz, M.W. 1993. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *J Clin Invest.* 92:1824-1830.
2. Benoit, S. C., Air, E.L., Coolen, L.M., Strauss, R., Jackman, A., Clegg, D.J., Seeley, R.J. and Woods, S.C. 2002. The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J. Neurosci.* 22:9048-9052.
3. Benson, J.A. and Reynolds, C.K. 2001. Effects of abomasal infusion of long-chain fatty acids on splanchnic metabolism of pancreatic and gut hormones in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 84:1488-1500.
4. Bi, S., Scott, K.A., Kopin, A.S. and Moran, T.H. 2004. Differential roles for cholecystokinin receptors in energy balance in rats and mice. *Endocrinology.* 145:3873-3880.
5. Bloom, S.R. and Edwards, A.V. 1985. Pancreatic neuroendocrine responses to butyrate in conscious sheep. *J. Physiol.* 364:281-288.
6. Bradford, B.J. and Allen, M.S. 2008. Negative energy balance increases preprandial ghrelin and growth hormone concentrations in lactating dairy cows. *Domest. Anim. Endocrinol.* 34:196-203.
7. Bradford, B.J., Harvatine, K.J. and Allen, M.S. 2008. Dietary unsaturated fatty acids increase plasma glucagon-like peptide-1 and cholecystokinin and may decrease premeal ghrelin in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 91:1443-1450.
8. Broglio, F., Arvat, E., Benso, A., Gottero, C., Muccioli, G., Papotti, M., van der Lely, A.J., Deghenghi, R. and Ghigo, E. 2001. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:5083-5086.
9. Burrin, D.G., Stoll, B. and Guan, X. 2003. Glucagon-like peptide 2 function in domestic animals. *Domest. Anim. Endocrinol.* 24:103-122.
10. Choi, B.R. and Palmquist, D.L. 1996. High fat diets increase plasma cholecystokinin and pancreatic polypeptide, and decrease plasma insulin and feed intake in lactating cows. *J. Nutr.* 126:2913-2919.
11. Choi, K., Roh, S.G., Hong, Y.H., Shrestha, Y.B., Hishikawa, D., Chen, C., Kojima, M., Kangawa, K. and Sasaki, S. 2003. The role of ghrelin and growth hormone and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis. *Endocrinology.* 144:754-759.
12. Cohen, M.A., Ellis, S.M., Le Roux, C.W., Batterham, R.L., Park, A., Patterson, M., Frost, G.S., Ghatei, M.A. and Bloom, S.R. 2003. Oxyntomodulin suppresses appetite and

- reduces food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88:4696-4701.
13. Conrad, H.R. 1966. Symposium on factors influencing the voluntary intake of herbage by ruminants: physiological and physical factors limiting feed intake. *J. Anim. Sci.* 25:227-235.
 14. Dakin, C.L., Small, C.J., Batterham, R.L., Neary, N.M., Cohen, M.A., Patterson, M., Ghatei, M.A. and Bloom, S.R. 2004. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology.* 145:2687-2695.
 15. Damholt, A.B., Buchan, A.M. and Kofod, H. 1998. Glucagon-like-peptide-1 secretion from canine L-cells is increased by glucose-dependent-insulinotropic peptide but unaffected by glucose. *Endocrinology.* 139:2085-2091.
 16. Deacon, C.F. 2005. What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones? *Regul. Pept.* 128:117-124.
 17. Deetz, L.E., Wangsness, P.J., Kavanaugh, J.F. and Griel Jr, L.C. 1980. Effect of intraportal and continuous intrajugular administration of insulin on feeding in sheep. *J. Nutr.* 110:1983-1991.
 18. De Fanti, B.A., Backus, R.C., Hamilton, J.S., Gietzen, D.W. and Horwitz, B.A. 1998. Lean (Fa/Fa) but not obese (fa/fa) Zucker rats release cholecystokinin at PVN after a gavaged meal. *Am. J. Physiol.* 275:E1-E5.
 19. Della Fera, M.A. and Baile, C.A. 1979. CCK-octapeptide injected in CSF causes satiety in sheep. *Ann. Rech. Vet.* 10:234-236.
 20. Faulkner, A. and Martin, P.A. 1999. Insulin secretion and intestinal peptides during lactation in sheep. *J. Dairy Res.* 66:45-52.
 21. Grovum, W.L. 1981. Factors affecting the voluntary intake of food by sheep. 3. The effect of intravenous infusions of gastrin, cholecystokinin and secretin on motility of the reticulorumen and intake. *Br. J. Nutr.* 45:183-201.
 22. Grovum, W.L. 1995. Mechanisms explaining the effects of short chain fatty acids on feed intake in ruminants-osmotic pressure, insulin and glucagon. Pages 173-197 in *Ruminant Physiology: Digestion, Metabolism, Growth and Reproduction*, W. v. Englehardt, S. Leonhard-Marek, G. Breves, D. Geisecke, ed. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, Germany.
 23. Hansen, L., Hartmann, B., Mineo, H. and Holst, J.J. 2004. Glucagon-like peptide-1 secretion is influenced by perfusate glucose concentration and by a feedback mechanism involving somatostatin in isolated perfused porcine ileum. *Regul. Pept.* 118:11-18.
 24. Hara, H., Ohyama, S. and Hira, T. 2000. Luminal dietary protein, not amino acids, induces pancreatic protease via CCK in pancreaticobiliary-diverted rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 278:G937-G945.
 25. Harmon, D.L. 1992. Impact of nutrition on pancreatic exocrine and endocrine secretion in ruminants: a review. *J. Anim. Sci.* 70:1290-1301.
 26. Harvatine, K.J. and Allen, M.S. 2005. The Effect of production level on feed intake, milk yield, and endocrine responses to two fatty acid supplements in lactating cows. *J. Dairy Sci.* 88:4018-4027.
 27. Hauner, H., Glatting, G., Kaminska, D. and Pfeiffer, E.F. 1988. Effects of gastric inhibitory polypeptide on glucose and lipid metabolism of isolated rat adipocytes. *Ann. Nutr. Metab.* 32:282-288.
 28. Holst, J.J. 1997. Enteroglucagon. *Annu. Rev. Physiol.* 59:257-271.
 29. Holst, J.J. 2004. On the physiology of GIP and GLP-1. *Horm. Metab. Res.* 36:747-754.
 30. Ingvarsen, K.L. and Andersen, J.B. 2000. Integration of metabolism and intake regulation: a review focusing on periparturient animals. *J. Dairy Sci.* 83:1573-97.
 31. Iqbal, J., Kurose, Y., Canny, B. and Clarke, I.J. 2006. Effects of central infusion of ghrelin on food intake and plasma levels of growth hormone, luteinizing hormone, prolactin, and cortisol secretion in sheep. *Endocrinology.* 147:510-9.
 32. Itoh, F., Komatsu, T., Kushibiki, S. and Hodate, K. 2006. Effects of ghrelin injection on plasma concentrations of glucose, pancreatic hormones and cortisol in Holstein dairy cattle. *Comp. Biochem. Physiol. A.* 143:97-102.
 33. Kojima, M., and Kangawa, K. 2005. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev.* 85:495-522.
 34. Kieffer, T.J. 2003. GIP or not GIP? That is the question. *Trends Pharmacol. Sci.* 24:110-112.
 35. Knapper, J.M., Heath, A., Fletcher, J.M., Morgan, L.M. and Marks, V. 1995. GIP and GLP-1(7-36) amide secretion in response to intraduodenal infusions of nutrients in pigs. *Comp. Biochem. Physiol. C. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* 111:445-450.
 36. Knapper, J.M., Morgan, L.M. and Fletcher, J.M. 1996. Nutrient-induced secretion and metabolic effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1. *Proc Nutr Soc.* 55:291-305.

37. Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H. and Kangawa, K. 1999. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 402:656-660.
38. Kojima, M. and Kangawa, K. 2005. Ghrelin: structure and function. *Physiol. Rev.* 85:495-522.
39. Kumar, D., Foetschel, M.A., Pringle, T.D. and Keisler, D.H. 2004. Cholesystokinin mediates intake regulation of high fat diets in ruminants by acting on the reticulo-omasal sphincter. *J. Dairy Sci.* 87:309 S1 (abstract).
40. Laugerette, F., Passilly-Degrace, P., Patris, B., Niot, I., Febbraio, M., Montmayeur, J.P. and Besnard, P. 2005. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest.* 115:3177-84.
41. Litherland, N.B., Thire, S., Beaulieu, A.D., Reynolds, C.K., Benson, J.A. and Drackley, J.K. 2005. Dry matter intake is decreased more by abomasal infusion of unsaturated free fatty acids than by unsaturated triglycerides. *J. Dairy Sci.* 88:632-643.
42. Mackle, T.R., Dwyer, D.A., Ingvarsten, K.L., Chouinard, P.Y., Lynch, J.M., Barbano, D.M. and Bauman, D.E. 1999. Effects of insulin and amino acids on milk protein concentration and yield from dairy cows. *J. Dairy Sci.* 82:1512-1524.
43. Martin, P.A., Faulkner, A. and Thompson, G.E. 1993. Effects of gut hormones on ovine adipose metabolism *in vivo* using microdialysis. *Biochem. Soc. Trans.* 21:443S.
44. Moran, T.H. 2004. Gut peptides in the control of food intake: 30 years of ideas. *Physiol. Behav.* 82:175-180.
45. Oba, M. and Allen, M.S. 2003. Dose-response effects of intrauminal infusion of propionate on feeding behavior of lactating cows in early or midlactation. *J Dairy Sci.* 86:2922-2931.
46. Oba, M. and Allen, M.S. 2003. Extent of hypophagia caused by propionate infusion is related to plasma glucose concentration in lactating dairy cows. *J Nutr.*; 133:1105-1112.
47. Perez-Tilve, D., Nogueiras, R., Mallo, F., Benoit, S.C. and Tschoep, M. 2006. Gut hormones ghrelin, PYY, and GLP-1 in the regulation of energy balance and metabolism. *Endocrine* 29:61-71.
48. Reeve Jr, J.R., Keire, D.A., Coskun, T., Green, G.M., Evans, C., Ho, F.J., Lee, T.D., Davis, M.T., Shively, J.E. and Solomon, T.E. 2003. Synthesis of biologically active canine CCK-58. *Regul Pept.* 113:71-7.
49. Rehfeld, J.F. 1998. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol. Rev.* 78:1087-1107.
50. Reidelberger, R.D., Hernandez, J., Fritsch, B. and Hulce, M. 2004. Abdominal vagal mediation of the satiety effects of CCK in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 286:R1005-R1012.
51. Relling A.E. y G.A. Mattioli, 2002. Fisiología digestiva y metabólica de los rumiantes. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata.
52. Relling A.E. and Reynolds, C.K. 2007. Plasma concentrations of gut peptides in dairy cattle increase after calving. *J. Dairy Sci.* 90:325-330.
53. Relling A.E. and Reynolds, C.K. 2007. Feeding rumen-inert fats differing in their degree of saturation decreases intake and increases plasma concentrations of gut peptides in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 90:1506-1515.
54. Relling A.E. and Reynolds, C.K. 2008. Abomasal infusion of casein, starch and soybean oil differentially affect plasma concentrations of gut peptides and feed intake in lactating dairy cows. *Domest. Anim. Endocrinol.* 35:35-45.
55. Relling, A.E., Crompton, L.A., Loerch, S.C. and Reynolds, C.K. 2009. Plasma concentration of glucose-dependent insulinotropic polypeptide is negatively correlated with respiratory quotient in lactating dairy cows. *J Dairy Sci.* 92:470-471 S1 (abstract).
56. Relling A.E., Pate, J.L., Reynolds, C.K. and Loerch, S.C. 2010. Effect of feed restriction and supplemental dietary fat on gut peptide and hypothalamic neuropeptide mRNA concentrations in growing wethers. *J. Anim. Sci.* 88:737-748.
57. Relling A.E., Loerch, S.C. and Reynolds, C.K. 2010. Plasma ghrelin and oxyntomodulin concentrations in lactating dairy cows receiving abomasal soybean oil, corn starch and casein infusions. *Domest. Anim. Endocrinol.* 38:284-288.
58. Relling, A.E., Reynolds, C.K. and Loerch, S.C. Effect of intra-jugular infusion of glucagon-like peptide-1 and cholecystokinin on dry matter intake, digestibility, and digesta rate of passage in growing wethers. *En prensa en J Anim. Sci.*
59. Reynolds, C.K. 2002. Economics of visceral energy metabolism in ruminants: Toll keeping or internal revenue service? *J. Anim. Sci.* 80 (E. Suppl. 2):E74-E84.
60. Reynolds C.K., Benson, J.A. and Faulkner, A. 2002. Effects of abomasal casein or essential

- amino acids infusion on splanchnic hormone metabolism in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 85:135 S1 (abstract).
61. Roche, J.R., Sheahan, A.J., Chagas, L.M. and Berry, D.P. 2006. Short communication: genetic election for milk production increases plasma ghrelin in dairy cows. *J Dairy Sci.* 89:3471-5.
 62. Roche, J.R., Sheahan, A.J., Chagas, L.M., Blache, D., Berry, D.P., and Kay, J.K. 2008. Long-term infusions of ghrelin and obestatin in early lactation dairy cows. *J Dairy Sci.* 91:4728-40.
 63. Romański, K.W. 2004. Ovine model for clear-cut study on the role of cholecystokinin in antral, small intestinal and gallbladder motility. *Pol J Pharmacol.* 56:247-56.
 64. Saltiel, A.R. 1996. Diverse signaling pathways in the cellular actions of insulin. *Am. J. Physiol.* 270:E375-85.
 65. Schwartz, M.W., Sipols, A.J., Marks, J.L., Sanacora, G., White, J.D., Scheurink, A., Kahn, S.E., Baskin, D.G., Woods, S.C., Figlewicz, D.P. and Porte, D. 1992. Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology* 130:3608-3616.
 66. Shimizu, I., Hirota, M., Ohboshi, C. and Shima, K. 1987. Identification and localization of glucagon-like peptide-1 and its receptor in rat brain. *Endocrinology* 121:1076-1082.
 67. Small, C.J. and Bloom, S.R. 2004. Gut hormones and the control of appetite. *Trends Endocrinol. Metab.* 15:259-63.
 68. Stanley, S., Wynne, K., McGowan, B. and Bloom, S.R. 2005. Hormonal regulation of food intake. *Physiol. Rev.* 85:1131-58.
 69. Sugino, T., Hasegawa, Y., Kikkawa, Y., Yamaura, J., Yamagishi, M., Kurose, Y., Kojima, M., Kangawa, K. and Terashima, Y. 2002. A transient ghrelin surge occurs just before feeding in a scheduled meal-fed sheep. *Biochem Biophys Res Commun.* 295:255-60.
 70. Swanson K.C., Benson, J.A., Matthews, J.C. and Harmon, D.L. 2004. Pancreatic exocrine secretion and plasma concentration of some gastrointestinal hormones in response to abomasal infusion of starch hydrolyzate and/or casein. *J. Anim. Sci.* 82:1781-1787.
 71. Tachibana, S., Onaga, T., Mineo, H. and Kato, S. 1995. Role of endogenous CCK in regulation of interdigestive pancreatic exocrine secretion in sheep (*Ovis aries*). *Comp Biochem Physiol A Physiol.* 112:103-9.
 72. Takahashi, H., Kurose, Y., Kobayashi, S., Sugino, T., Kojima, M., Kangawa, K., Hasegawa, Y. and Terashima, Y. 2006. Ghrelin enhances glucose-induced insulin secretion in scheduled meal-fed sheep. *J Endocrinol.* 189:67-75.
 73. Tang-Christensen, M., Larsen, P.J., Thulesen, J., Romer, J. and Vrang, N. 2000. The proglucagon-derived peptide, glucagon-like peptide-2, is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake. *Nat. Med.* 6:802-807.
 74. Taylor-Edwards C.C., Burrin, D.G., Holst, J.J., McLeod, K.R. and Harmon, D.L. 2009. Glucagon-like peptide-2 increases splanchnic blood flow acutely in calves but loses effectiveness with chronic exposure. *J. Anim. Sci.* Vol. 87: 234. S1 (abstract).
 75. Taylor-Edwards C.C., Burrin, D.G., McLeod, K.R. and D. L. Harmon. 2009. Glucagon-like peptide-2 increases small intestinal mass of calves. *J. Anim. Sci.* Vol. 87: 234. S1 (abstract).
 76. Tsai, C.H., Hill, M., Asa, S.L., Brubaker, P.L. and Drucker, D.J. 1997. Intestinal growth-promoting properties of glucagon-like peptide-2 in mice. *Am J Physiol.* 273:E77-84.
 77. Turton, M.D., O'Shea, D., Gunn, I., Beak, S.A., Edwards, C.M., Meeran, K., Choi, S.J., Taylor, G.M., Heath, M.M., Lambert, P.D., Wilding, J.P., Smith, D.M., Ghatei, M.A., Herbert, J. and Bloom, S.R. 1996. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379:69-72.
 78. Walsh, J. 1994. Gastrointestinal hormones. *In: Physiology of the Gastrointestinal Tract.* Vol. 1. 3rd ed. L. R. Johnson, D. H. Alpers, J. Christensen, E. D. Jacobson, and J. H. Walsh, eds. Raven Press, New York, NY, USA. pp; 1-129.
 79. Wertz-Lutz, A.E., Knight, T.J., Pritchard, R.H., Daniel, J.A., Clapper, J.A., Smart, A.J., Trenkle, A. and Beitz, D.C. 2006. Circulating ghrelin concentrations fluctuate relative to nutritional status and influence feeding behavior in cattle. *J Anim Sci.* 84:3285-300.
 80. Wertz-Lutz, A.E., Daniel, J.A., Clapper, A., Trenkle, A. and Beitz, D.C. 2008. Prolonged, moderate nutrient restriction in beef cattle results in persistently elevated circulating ghrelin concentrations. *J. Anim. Sci.* 86:564-75.
 81. Woods, S. C., Lotter, E.C., McKay, L.V. and Porte, D. Jr. 1970. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 282.
 82. Zhang, J.V., Ren, P.G., Avsian-Kretchmer, O., Luo, C.W, Rauch, R., Klein, C. and Hsueh, A.J. 2005. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science.* 310:996-9.