

UN ACERCAMIENTO A LA RELACIÓN DE LAS HORMONAS GASTROINTESTINALES CON EL CONSUMO DE ALIMENTO EN RUMIANTES

AN APPROACH TO THE ASSOCIATION BETWEEN GASTROINTESTINAL HORMONES AND DRY MATTER INTAKE IN RUMINANTS

Alejandro Enrique-Relling^{1,2*}, J. Manuel Pinos-Rodríguez³, G. Alberto Mattioli²

¹ IGEVET, CCT-La Plata, CONICET. ² Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Calle 60 y 118, CP B1900AVW. La Plata, Buenos Aires, Argentina. (arelling@fcv.unlp.edu.ar). ³ Instituto de Investigación de Zonas Desérticas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. S.L.P. 78377. México.

RESUMEN

Las hormonas gastrointestinales están relacionadas con el consumo de alimento. A pesar de que el mecanismo de acción de muchas de estas hormonas en animales no rumiantes es relativamente entendido, en rumiantes su función es aún poco comprendida y muchas veces contradictoria. Por ello, en este ensayo se discute la relación de la insulina, ghrelina, colecistoquinina (CCK), péptido tirosina tirosina (PYY) y los péptidos que derivan del gen del proglucagon (oxintomodulina, glicentina y péptidos similares al glucagón 1 y 2 (GLP-1 y GLP-2)) con el consumo de alimento en rumiantes. Estas hormonas también tienen una función en la regulación del metabolismo energético, lo cual se discutirá en otro ensayo. Las evidencias sugieren que en rumiantes, insulina, CCK y el GLP-1 disminuyen el consumo, mientras que ghrelina lo aumenta. La función de oxintomodulina, GLP-2 y PYY se conoce poco en rumiantes.

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

INTRODUCCIÓN

Las hormonas gastrointestinales constituyen un grupo de péptidos secretados por el tubo gastrointestinal, las cuales se han relacionado con el consumo de alimento y la repartición de la energía. Dentro de estas hormonas se encuentran ghrelina, colecistoquinina (CCK), péptido insulínico dependiente de glucosa (IGIP), péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 del inglés glucagon like peptide-1)

ABSTRACT

Gastrointestinal hormones are related to feed intake. Despite the fact that the mechanisms of action of many of these hormones in non-ruminant animals is relatively well known, in ruminants their function is still not understood, and results reported in the literature are often contradictory. For this reason, this essay discusses how insulin, ghrelin, cholecystokinin (CCK), peptide tyrosine tyrosine (PYY) and peptides derived from the proglucagon gene (oxyntomodulin, glicentin and glucagon-like peptides 1 and 2 (GLP-1 and GLP-2)) are related to dry matter intake (DMI) in ruminants. These hormones also have a function in the regulation of metabolism, which will be discussed in another essay. The evidence suggests that in ruminants, insulin, CCK and GLP-1 reduce DMI, while ghrelin increases DMI. The function of oxyntomodulin, GLP-2 and PYY is little known in ruminants.

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

INTRODUCTION

Gastrointestinal hormones constitute a group of peptides secreted by the gastrointestinal tract. These hormones are related to feed intake and energy partitioning. Among these hormones are ghrelin, cholecystokinin (CCK), glucose-dependent insulintrophic peptide (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and 2 (GLP-2), oxyntomodulin (OXM), and peptide tyrosine tyrosine (PYY). Also, in this essay, we will discuss the function of insulin, which, even though it is a hormone secreted by the pancreas, it is closely related to the functions of the gastrointestinal hormones (Rehfeld, 1998; Saltiel, 1996).

* Autor responsable ♦ Author for correspondence.

Recibido: octubre, 2010. Aprobado: mayo, 2011.

Publicado como ENSAYO en *Agrociencia* 45: 561-572. 2011.

y tipo 2 (GLP-2), oxintomodulina (OXM), péptido tirosina tirosina (PYY). También en este ensayo se discutirá la función de la insulina, que a pesar de ser secretada por el páncreas, es una hormona estrechamente relacionada con las funciones de las hormonas gastrointestinales (Rehfeld, 1998; Saltiel, 1996).

ANTECEDENTES

En 1964 se establecieron algunas de las primeras teorías convincentes sobre los factores que regulan el consumo de alimento en rumiantes (Conrad, 1966). En ese estudio se encontró que la digestibilidad del alimento tiene una función primordial en la regulación de consumo; así, con una digestibilidad menor a 67 % el consumo era regulado por factores físicos de la dieta, mientras que con una digestibilidad mayor al 67 % la regulación era quimostática. En ese tiempo el término quimostático era poco claro, pero Conrad (1966) definió que los factores quimostáticos eran metabolitos como glucosa, ácido acético y ácido propiónico. Sin embargo, se ha mostrado que el consumo también se regula por hormonas, entre las que se encuentran la insulina, la leptina y las hormonas gastrointestinales.

Las hormonas gastrointestinales fueron descubiertas en el año 1900 con la identificación de la secretina y en la década de 1960 se entendieron algunas de las funciones que unas cuantas de estas hormonas tenían sobre el apetito y el metabolismo (Rehfeld, 1998). Ghrelina, CCK, GLP-1, OXM y PYY se estudiaron en su mayoría en animales no rumiantes. En rumiantes la función de estas hormonas se ha estudiado muy poco y su entendimiento respecto al consumo de alimento en rumiantes es escaso, aunque en estudios recientes se indica que la concentración plasmática de estas hormonas tiene relación con el consumo (Relling y Reynolds, 2007 y 2008).

INSULINA

En no rumiantes, el principal estímulo para la secreción de insulina es la glucosa, aunque algunos aminoácidos y péptidos gastrointestinales como PIG y GLP-1 estimulan su secreción (Holst, 1997). La función más conocida de la insulina es sobre el metabolismo de la glucosa (Saltiel, 1996), aunque se ha mostrado su relación con el consumo en no rumiantes (Saltiel, 1996). La insulina traspasa la barrera

BACKGROUND

In 1964, some of the first convincing theories on the factors that regulate dry matter in take (DMI) in ruminants were put forward (Conrad, 1966). In this study he found that feed digestibility has a primordial function in regulating DMI; thus, with a digestibility below 67 %, DMI was regulated by physical factors of the diet, while with a digestibility above 67 %, regulation was chemostatic. At that time, the term chemostatic was not totally clear, but Conrad (1966) defined chemostatic factors to be metabolites such as glucose, acetic acid and propionic acid. However, it has been shown that DMI is also regulated by hormones, among which are found insulin, leptin and gastrointestinal hormones.

Gastrointestinal hormones were discovered in the year 1900 with the identification of secretin, and in the 1960s some of the effects that a few of these hormones had on appetite and metabolism began to be understood (Rehfeld, 1998). Ghrelin, CCK, GLP-1, OXM and PYY were studied mostly in non-ruminant animals. In ruminants the function of these hormones has not been extensively studied and their relationship with DMI in ruminants is scarcely understood, although recent studies have indicated that plasma concentration of these hormones is implicated (Relling and Reynolds, 2007; 2008).

INSULIN

In non-ruminants, the main stimulus for insulin secretion is glucose, although some amino acids and gastrointestinal peptides, such as glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and GLP-1, also stimulate insulin secretion (Holst, 1997). The most well-known function of insulin is in regulating glucose metabolism (Saltiel, 1996), but its relationship to DMI has been shown in non-ruminants (Saltiel, 1996). Insulin passes through the hematoencephalic barrier and binds onto hypothalamic receptors, thus inhibiting the genetic expression of the orexigenic peptide neuropeptide tyrosin (NPY) and increases that of the neuropeptide anorexigenic proopiomelanocortin (POMC) (Schwartz *et al.*, 1992). In this way insulin has direct effects in regulating appetite in non-ruminants.

The relationship of insulin to DMI in ruminants was studied by Mackle *et al.* (1999), who found a

hematoencefálica y se une a receptores hipotalámicos; así inhibe la expresión génica del péptido orexigénico neuropéptido tirosina (NPY) y aumenta la del neuropéptido anorexigénico proopiomelanocortina (POMC) (Schwartz *et al.*, 1992). De esta forma en no rumiantes la insulina tiene efectos directos en la regulación del apetito.

La relación de la insulina en el consumo en rumiantes fue estudiada por Mackle *et al.* (1999), quienes encontraron una disminución del consumo asociada con un aumento en la concentración plasmática de insulina, pero independiente de la concentración plasmática de glucosa. Según Grovum (1995), no siempre se obtienen estos resultados, lo cual sugiere que el mecanismo de acción de la insulina sobre el consumo podría ser sustancialmente diferente entre rumiantes y no rumiantes. Esto puede deberse a las diferencias en los mecanismos de estimulación de la secreción de insulina entre especies. Una diferencia fundamental radica en que la cantidad de glucosa absorbida por el intestino delgado es mucho menor en rumiantes (Reynolds, 2002) y que los ácidos grasos volátiles generados en el rumen, principalmente el propiónico, aumentan la concentración plasmática de insulina (Reynolds, 2002).

El mecanismo de la secreción de insulina en rumiantes no se conoce del todo; una hipótesis sugiere que se debe al metabolismo del propionato en hígado, el cual genera un estímulo a través del sistema nervioso autónomo (Bloom y Edwards, 1985) para la secreción de insulina por el páncreas (Reynolds, 2002). Por tanto y pese a que no hay resultados científicos que lo ratifiquen, la secreción de insulina podría no estar regulada solamente por metabolitos como glucosa y propionato, sino también por la estimulación hepática a través del sistema autónomo (Friedman y Tordoff, 1986; Reynolds, 2002). Estas diferencias en los mecanismos de secreción de insulina podrían, en parte, influir en los mecanismos por los cuales esta hormona regula el consumo en rumiantes. A la vez, algunas diferencias entre los distintos estudios y la regulación del consumo por insulina se dan principalmente debido a que se infunden concentraciones farmacológicas no siempre acompañadas con la infusión de nutrientes, ya sea propionato o glucosa. Además, para las infusiones totales de algún metabolito no siempre se considera la energía aportada por dicha infusión, por lo que el consumo disminuiría pero la sumatoria de energía del consumo y la infusión no

decrease in DMI associated with an increase in the plasma insulin concentration, but independent of the plasma glucose concentration. According to Grovum (1995), these results, are not always obtained, suggesting that the mechanism of action of insulin on DMI could be substantially different between ruminants and non-ruminants. This may be due to differences among the species in the mechanisms that stimulate insulin secretion. A fundamental difference lies the fact that the quantity of insulin absorbed by the small intestine is much less in ruminants (Reynolds, 2002) and that the volatile fatty acids generated in the rumen, mainly propionic acid, increase plasma insulin concentration (Reynolds, 2002).

The mechanism of insulin secretion in ruminants is not completely known. One theory suggests that it is due to the metabolism of propionate in the liver, which generates a stimulus through the autonomic nervous system (Bloom and Edwards, 1985) for insulin secretion by the pancreas (Reynolds, 2002). Therefore, and despite the fact that there are no scientific results that ratify it, the secretion of insulin may be regulated not only by metabolites such as glucose and propionate, but also by hepatic stimulation through the autonomic system (Friedman and Tordoff, 1986; Reynolds, 2002). These differences in insulin secretion mechanisms could partly influence the mechanisms through which this hormone regulates DMI in ruminants. At the same time, some differences among the different studies on regulation of DMI by insulin exist principally because the pharmacological concentrations infused are not always accompanied by the infusion of nutrients, either propionate or glucose. Moreover, for total infusions of a metabolite, the energy contributed by an infusion is not always considered; thus, DMI would decrease, but the energy sum of DMI and infusion would not change the daily amount of energy the animal received.

Regulation of DMI by insulin is found detailed in a review by Grovum (1995), in which it is clear that the function of insulin does not depend only on the plasma concentration of insulin, but also on the concentration of circulating glucose. In cases of hyperglycemia and hyperinsulinemia DMI is depressed, but if hyperinsulinemia is not accompanied by increases in glucose, DMI may even increase. *In vitro* studies (Relling *et al.*, 2010c) showed that, for changes to occur in the concentration of

cambiaría la cantidad de energía que el animal recibió por día.

La regulación de consumo causada por insulina se encuentra detallada en la revisión hecha por Grovum (1995), donde queda claro que la función de la insulina no depende sólo de ella sino también de la concentración de glucosa circulante; en casos de hiperglucemia e hiperinsulinemia el consumo se reduce, pero si hay una hiperinsulinemia sin aumentos de la concentración de glucosa, el consumo puede incluso aumentar. Estudios *in vitro* (Relling *et al.*, 2010c) mostraron que para que hubiera cambios en la concentración de neuropéptidos en ovinos, POMC en particular, se necesitan cambios en las concentraciones de glucosa e insulina, y que cambios sólo en la concentración de insulina, glucosa o propionato, no modificaron la cantidad de ARNm de los neuropéptidos relacionados con el consumo. Desde una perspectiva fisiológica esto tiene mucho sentido, ya que normalmente las concentraciones de insulina aumentan al aumentar la absorción de nutrientes.

HORMONAS GASTROINTESTINALES

Las hormonas gastrointestinales son un grupo de hormonas peptídicas secretadas por el tubo gastrointestinal. En este ensayo se discutirán algunas de ellas relacionadas con el consumo: ghrelina, CCK, GLP-1, GLP-2, OXM y PYY.

Ghrelina

La ghrelina es secretada principalmente por el estómago, pero hay otras células inmuno-reactivas a la ghrelina en hipotálamo, páncreas, gónadas y pulmón (Pérez-Tilve *et al.*, 2006) que podrían producirla. En no rumiantes su concentración plasmática aumenta en un período de ayuno (Pérez-Tilve *et al.*, 2006), asociada con el estímulo del apetito (Kojima y Kangawa, 2005). La ghrelina aumenta también la adipogénesis (Choi *et al.*, 2003), la expresión génica de NPY en hipotálamo y del péptido relacionado al agutí (AgRP, del inglés Agouti related peptide; Kojima y Kangawa, 2005).

En rumiantes, también se estudia la ghrelina por su posible función en la regulación del apetito. En vacas lecheras en ayuno la infusión abomasal de caseína o aceite de soya redujo la concentración plasmática de ghrelina (Relling *et al.*, 2010b), aunque

neuropeptides in sheep, POMC in particular, changes in the concentrations of glucose and insulin are needed, and that changes only in the concentration of insulin, glucose or propionate did not modify the amount of neuropeptides mRNA related to DMI. From a physiological perspective, this makes a lot of sense, since normally insulin concentrations increase when nutrient absorption increases.

GASTROINTESTINAL HORMONES

Gastrointestinal hormones are a group of peptide hormones secreted by the gastrointestinal tract. In this essay some of those related to DMI will be discussed: ghrelin, CCK, GLP-1, GLP-2, OXM and PYY.

Ghrelin

Ghrelin is secreted mainly by the stomach, but there are other cells that are immune-reactive to ghrelin in the hypothalamus, pancreas, gonads and lungs (Pérez-Tilve *et al.*, 2006) that may also produce it. In non-ruminants, plasma ghrelin concentration increases during a period of fasting (Pérez-Tilve *et al.*, 2006) and is associated with appetite stimulus (Kojima and Kangawa, 2005). Ghrelin also increases adipogenesis (Choi *et al.*, 2003), the gene expression of NPY in hypothalamus and Agouti related peptide (AgRP) (Kojima and Kangawa, 2005).

In ruminants ghrelin is also studied because of its possible function in regulating appetite. In fasting dairy cows the abomasal infusion of casein or soy oil decreased plasma ghrelin concentration (Relling *et al.*, 2010b), although the decrease in DMI was found only with the oil infusion (Relling and Reynolds, 2008). In steers (Wertz-Lutz *et al.*, 2008), dairy cows (Itoh *et al.*, 2006) and sheep (Relling *et al.*, 2010a), plasma ghrelin concentration was associated inversely with energy balance. Wertz-Lutz *et al.* (2006) infused ghrelin endovenously in steers and observed an immediate increase in DMI that did not persist during the day. But Roche *et al.* (2008) performed subcutaneous infusion of ghrelin with a dose similar to that of Wertz-Lutz *et al.* (2006) and, looking for more chronic responses (weeks instead of hours), found no differences in DMI. It is necessary to clarify that Roche *et al.* (2008) did not observe the preprandial peak of ghrelin that would potentially

la disminución del consumo sólo se encontró con la infusión con aceite (Relling y Reynolds, 2008). En novillos (Wertz-Lutz *et al.*, 2008), vacas lecheras (Itoh *et al.*, 2006) y ovejas (Relling *et al.*, 2010a) la concentración plasmática de ghrelina se asoció inversamente al balance energético. Wertz-Lutz *et al.* (2006) infundieron ghrelina endovenosa en novillos y observaron un aumento inmediato en el consumo, el cual no se prolongó durante el día. Pero Roche *et al.* (2008) hicieron infusión subcutánea de ghrelina con una dosis similar a la de Wertz-Lutz *et al.* (2006) y al buscar respuestas más crónicas (semanas en lugar de horas), no encontraron diferencias en el consumo. Hay que aclarar que Roche *et al.* (2008) no observaron el pico preprandial de ghrelina que, potencialmente, estimularía a los animales a comer y, además, las concentraciones diarias de ghrelina no aumentaron respecto al grupo testigo. Por tanto, con base en estos resultados, no se puede confirmar que la ghrelina regule el consumo. Debido a estos resultados contradictorios, la función de la ghrelina en la regulación de consumo no está definida, pero es posible que regule sólo el inicio de una comida en particular y determine el volumen a consumir, por lo cual no sería importante en animales con libre acceso al alimento. Un punto a considerar es que ghrelina es la única hormona conocida hasta ahora que aumenta el apetito, a diferencia de las otras hormonas mencionadas en este ensayo, que lo disminuyen. Entender la función y la regulación de ghrelina como estimulador de apetito implica que se pueda utilizar este conocimiento para aumentar la producción, debido a la alta asociación entre ambos.

Colecistoquinina (CCK)

Colecistoquinina es una hormona peptídica intestinal secretada por las células I en la parte craneal del intestino delgado. La CCK cuenta con seis formas que poseen el mismo segmento terminal de ocho 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 (Walsh, 1994) es la más conocida, 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 (De Fanti *et al.*, 1998). La CCK se secreta en respuesta a la presencia de nutrientes (i.e., grasa y proteína) en el intestino

stimulate the animals to feed, nor did they find increases in daily ghrelin concentration relative to the control animals. Therefore, based on these results, it cannot be confirmed that ghrelin regulates DMI. Because of these contradicting results, the function of ghrelin in regulating DMI has not been defined, but it is possible that it regulates only the beginning of a particular feeding and determines the volume to be consumed, and thus it would not be important for animals with free access to feed. A point to consider is that to date ghrelin is the only hormone known to increase appetite, unlike the other hormones mentioned in this essay that reduce appetite. Because of this strong association, understanding the function and regulation of ghrelin as an appetite stimulator implies the use of this knowledge to increase production.

Colecistokinin (CCK)

Colecistokinin is a gut peptide hormone secreted by the I cells in the cranial part of the small intestine. Colecistokinin has six forms that have the same terminal segment of eight amino acids (AA) on the carboxyl end of the molecule, which is the active structure of the hormone. The AA-33 form, secreted in the small intestine of humans (Walsh, 1994), is the best known, but there are other forms, such as CCK-83, CCK-58, CCK-39, CCK-22, and CCK-8. The form CCK-8 is also produced by the hypothalamus (De Fanti *et al.*, 1998). Colecistokinin is secreted in response to the presence of nutrients (i.e., fats and protein) in the small intestine (Benson and Reynolds, 2001). The functions of CCK can be grouped into those that increase nutrient digestibility and those that reduce feed intake (Walsh, 1994). The first group of functions include contraction of the gall bladder, an increase in exocrine secretion of the pancreas (Walsh, 1994), and a reduction in stomach and intestine motility (Walsh, 1994; Kumar *et al.*, 2004). The latter group reduce intake due to the fact that CCK decreases intestinal motility (Kumar *et al.*, 2004) and regulates the gene expression of NPY in the hypothalamus (Bi *et al.*, 2004), or as a vagal response caused by the union of CCK-8 to receptors in the vagus nerve (Reidelberger *et al.*, 2004). Of the six forms of CCK, circulating CCK-8 seems to be the form that regulates intake in the hypothalamus (De Fanti *et al.*, 1998).

delgado (Benson y Reynolds, 2001). Las funciones de la CCK se pueden agrupar en aquellas que aumentan la digestibilidad de nutrientes y las que reducen el consumo (Walsh, 1994). Las primeras incluyen la contracción de la vesícula biliar, el aumento de la secreción exocrina del páncreas (Walsh, 1994) y una disminución en la motilidad del estómago e intestino (Walsh, 1994; Kumar *et al.*, 2004). Las segundas reducen el consumo, lo cual se debe a que CCK disminuye la motilidad intestinal (Kumar *et al.*, 2004) y regula la expresión génica de NPY en el hipotálamo (Bi *et al.*, 2004), o bien a una respuesta vagal causada por la unión de la CCK-8 a receptores en el nervio vago (Reidelberger *et al.*, 2004). De las seis formas de CCK, la CCK-8 circulante parece ser la que regula el consumo en el hipotálamo (De Fanti *et al.*, 1998).

El estudio de CCK en la regulación del consumo en rumiantes comenzó al final de la década de 1970 e inicio de la de 1980 (Grovm, 1981). Pese a estos esfuerzos, la función de CCK en el consumo es poco clara. Kumar *et al.* (2004) señalan que la infusión intravenosa de devazepide, un antagonista de los receptores de CCK, aumentó la motilidad retículo-rumen pero no cambió el consumo. En rumiantes, un suplemento con lípidos aumentó la concentración plasmática de CCK-8 y redujo el consumo (Relling y Reynolds, 2007). Sin embargo, cuando los lípidos fueron infundidos en abomaso el consumo disminuyó pero los cambios en las concentraciones plasmáticas de CCK-8 no fueron evidentes (Benson y Reynolds, 2001) e incluso se redujeron en las concentraciones plasmáticas de CCK-8 (Relling y Reynolds, 2008). Es importante mencionar que no sólo la cantidad de ácidos grasos que llegan al intestino delgado tienen importancia en la secreción de CCK-8, sino también el grado de saturación de esos ácidos grasos. En vacas lecheras alimentadas con grasas insaturadas se observó una mayor concentración plasmática de CCK-8 que en vacas alimentadas con grasas saturadas (Relling y Reynolds 2007b). A su vez, el aumento en la concentración plasmática de CCK-8 se asoció con una disminución del consumo. Swanson *et al.* (2004) observaron una disminución en la concentración plasmática de CCK-8 después de una infusión abomasal de caseína en novillos. Sin embargo, cuando 800 g d⁻¹ de caseína, casi el doble de la dosis previa, fueron infundidos en el abomaso de vacas lecheras, la concentración plasmática de CCK-8 aumentó (Relling y Reynolds, 2008). Así, las

The study of CCK in DMI regulation in ruminants began in the late 1970s and early 1980s (Grovm, 1981). Despite these efforts, the function of CCK in DMI is still not very clear. Kumar *et al.* (2004) highlight that intravenous infusion of devazepide, a CCK receptor antagonist, increased reticulorumen motility, but there was no change in DMI. In ruminants, lipid supplementation increased the plasma CCK-8 concentration and reduced DMI (Relling and Reynolds, 2007). However, when the lipids were infused in the abomasum, DMI decreased, but there were no evident changes in plasma CCK-8 concentration (Benson and Reynolds, 2001), and moreover, there was a decrease in plasma CCK concentration (Relling and Reynolds, 2008). It should be mentioned that not only the amount of fatty acids that reach the small intestine is important in CCK-8 secretion, but also the degree of saturation of these fatty acids. In dairy cows fed unsaturated fats, a higher plasma CCK-8 concentration was found than in cows fed saturated fats (Relling and Reynolds, 2007b). In turn, the increase in plasma CCK-8 concentration was associated with a decrease in DMI. Swanson *et al.* (2004) observed a decreased plasma CCK-8 concentration after an abomasal infusion of casein in steers. However, when 800 g d⁻¹ of casein, almost double the dosage of the previous case, was infused in the abomasum of dairy cows, plasma CCK-8 concentration increased (Relling and Reynolds, 2008). Thus, proteins may have an influence on CCK-8 secretion, but only when a certain level of proteins reaches the small intestine.

With the results of the above studies it is not possible to reach conclusions on the importance of CCK in regulating DMI. It could be said that CCK-8 reduces the amount of feed ingested at each feeding in ruminants, but this would be compensated by the number of feedings per day (Moran, 2004) without affecting total daily DMI. For this reason an experiment was conducted (Relling *et al.*, 2011) in which sheep were infused endovenously with increasing dosages of CCK-8 to reach plasma CCK-8 concentration similar to those observed with the fat supplement. In this experiment, a decrease in daily DMI was observed during the first hour after offering feed to sheep fed with fat, but there were no changes in those infused with CCK-8 despite the similar plasma CCK concentration (Relling *et al.*, 2011). These results make the function of CCK in

proteínas podrían influir en la secreción de CCK-8, pero sólo cuando cierto nivel de proteínas alcanza el intestino delgado.

Con los resultados de los estudios anteriores no se puede concluir sobre la importancia de CCK en la regulación del consumo. Se podría considerar que CCK-8 reduce la cantidad de alimento ingerida en cada comida en los rumiantes, pero esto se compensaría con un aumento en el número de comidas por día (Moran, 2004), sin afectar el consumo total diario. Por tal motivo se realizó un experimento (Relling *et al.*, 2011) donde se infundieron por vía endovenosa dosis crecientes de CCK-8 en ovinos para alcanzar concentraciones plasmáticas de CCK-8 similares a las observadas al dar un suplemento con grasa. En ese experimento se observó una disminución del consumo diario y en la primera hora después de ofrecer el alimento en los corderos alimentados con grasa, pero no hubo cambios en los infundidos con CCK-8, pese a que la concentración plasmática de esta hormona fue similar (Relling *et al.*, 2011). Estos resultados dejan menos clara la función de CCK en la regulación del consumo. Es posible que en rumiantes la CCK circulante no sea sólo la de 8 AA, sino que haya otras formas circulantes no detectables con las técnicas de laboratorio disponibles. Otro punto a tener en cuenta es que al llegar los alimentos al intestino delgado inducen la secreción de varias de estas hormonas, pero también inhiben la secreción de la ghrelina en muchos casos (Relling *et al.*, 2010b). Por tanto podría esperarse que la regulación de consumo sea dependiente de varios factores y no sólo de los cambios en las concentraciones plasmáticas de una sola hormona, similar a lo observado con la función de insulina que depende de la concentración de glucosa para regular el consumo.

Entero-proglucagón

El término entero-proglucagón se refiere a los productos derivados del gen del glucagón en las células L del intestino delgado. El gen del glucagón se expresa en las células A del páncreas, las células de L en la parte caudal del intestino delgado y parte del intestino grueso, y en algunas zonas del cerebro. Los productos de las células L asociados con la regulación del consumo son glicentina, OXM, GLP-1, y GLP-2 (Holst, 1997).

El GLP-1 deriva del gen entero-proglucagón (Holst, 1997). En cerdos, GLP-1 es secretado en

regulating DMI even less clear. It is possible that in ruminants circulating CCK is not only that of AA-8, but that there may be other circulating forms that are not detectable with available laboratory techniques. Another point to keep in mind is that when food reaches the small intestine, they induce secretion of several of these hormones, but they also inhibit the secretion of ghrelin in many cases (Relling *et al.*, 2010b). Thus, it could be expected that regulation of DMI is dependent on several factors and not only on changes in plasma concentration of a single hormone, like that observed as the function of insulin that depends on the concentration of glucose to regulate DMI.

Entero-proglucagon

The term entero-proglucagon refers to the products derived from the glucagon gene in the L cells of the small intestine. The glucagon gene is expressed in the A cells of the pancreas, the L cells in the lower part of the small intestine and part of the large intestine, and in some areas of the brain. The products of the L cells associated with DMI regulation are glicentin, OXM, GLP-1, and GLP-2 (Holst, 1997).

Glucagon-like peptide-1 is derived from the entero-proglucagon gene (Holst, 1997). In pigs, GLP-1 is secreted in response to the presence of nutrients at the beginning of the small intestine, especially by duodenal infusion of fats, or rather a mixture of fat and glucose (Knapper *et al.*, 1996). Contradictorily, in humans GLP-1 is mostly stimulated by glucose (Knapper *et al.*, 1996); this suggests that its secretion varies among species. The effects of GLP-1 are classified as 1) incretin effect, that is, it stimulates the pancreas to secrete insulin and tissues such as the adipose and muscular tissue to use the nutrients; 2) ileal brake effect, which reduces motility of the ileum; and 3) appetite inhibitor effect from the central nervous system (Holst, 1997). Another function of GLP-1, which is not related to DMI regulation but is related to regulation of metabolism, is stimulation of insulin secretion, which will be discussed at another time.

In ruminants, knowledge about GLP-1 is limited, but high plasma GLP-1 concentrations have been observed in lactating ewes (Faulkner and Martin, 1999). There are also increases in plasma GLP-1 concentration associated with a reduction in DMI of cows infused with fats in the abomasum (Benson

respuesta a la presencia de nutrientes en el intestino delgado, especialmente por la infusión duodenal de grasas, o bien la mezcla de grasa y glucosa (Knapper *et al.*, 1996). Contrariamente, GLP-1 es mayormente estimulada por glucosa en humanos (Knapper *et al.*, 1996), lo cual sugiere que su secreción varía entre especies. Los efectos del GLP-1 se clasifican como: 1) efecto incretina, es decir que estimula al páncreas para secretar insulina, y a tejidos como el adiposo y muscular para la utilización de los nutrientes; 2) efecto freno-ileal, que disminuye la motilidad del íleon; 3) efecto inhibitor del apetito desde el sistema nervioso central (Holst, 1997). Otra función de GLP-1, que no está relacionada con la regulación del consumo pero sí con la regulación del metabolismo, es la estimulación de la secreción de insulina que será discutida en otro momento.

En rumiantes, los conocimientos sobre GLP-1 son limitados, pero se han observado concentraciones plasmáticas altas de GLP-1 en ovejas lactantes (Faulkner y Martin, 1999). También hay aumentos en las concentraciones plasmáticas de GLP-1 asociadas con una disminución del consumo en vacas infundidas con grasas en abomaso (Benson y Reynolds, 2001; Relling y Reynolds, 2007). Contrariamente, infusiones abomasales de almidón disminuyeron la concentración plasmática de GLP-1 (Relling y Reynolds, 2008). En un estudio realizado por Relling y Reynolds (2007) se observó que grasas insaturadas aumentaron la concentración plasmática de GLP-1 en mayor grado que las saturadas, lo cual también estaba asociado con una reducción de consumo. El único estudio donde GLP-1 fue infundido endovenoso para observar su efecto en la regulación de consumo se realizó en ovejas (Relling *et al.*, 2010c); se observó que la infusión de dosis crecientes de GLP-1 aumentaron la concentración plasmática de GLP-1 en forma similar que un suplemento de grasas. Los corderos infundidos con GLP-1 tuvieron una disminución en el consumo similar a los que recibieron un suplemento con grasas. Así esta hormona es un buen posible blanco para manipular el consumo en rumiantes a través de la dieta. Por tanto, con base en estos resultados se podría concluir que la reducción de consumo causada por un suplemento con grasas en la dieta de los rumiantes está mediada por los cambios en la concentración plasmática de GLP-1.

El péptido similar al glucagón 2 (GLP-2, del inglés glucagon-like peptide-2) es otra hormona que

and Reynolds, 2001; Relling and Reynolds, 2007). Contrarily, abomasal infusions of starch decreased plasma GLP-1 concentration (Relling and Reynolds, 2008). In a study conducted by Relling and Reynolds (2007), it was observed that unsaturated fats increased plasma GLP-1 concentration to a higher degree than saturated fats; this was also associated with a reduction in DMI. The only study in which GLP-1 was infused endovenously to observe its effect on DMI regulation was done with sheep (Relling *et al.*, 2010c). It was observed that infusion in increasing doses of GLP-1 increased plasma GLP-1 concentration in a fashion similar to a supplement of fats. The lambs infused with GLP-1 had a reduction in DMI similar to those that received a supplement of fats. Thus, GLP-1 could be a good target for manipulating DMI through the diet. Therefore, based on these results it could be concluded that a reduction in DMI caused by a supplement of fats in the diet of ruminants is mediated by changes in plasma GLP-1 concentration.

Glucagon-like peptide 2 (GLP-2) is another hormone that derives from the glucagon gene. It is believed to be co-secreted, together with GLP-1, by the L cells of the intestine. Therefore, the mechanisms that stimulate secretion of GLP-2 should be similar to those for GLP-1 (Holst, 1997). Its principal function is to increase absorption of nutrients by increasing intestinal blood flow, reducing intestinal motility, increasing both the activity of digestive enzymes and intestinal growth (Burrin *et al.*, 2003). The effect of GLP-2 on DMI regulation is uncertain since the infusion of the peptide in rats does not always modify DMI (Tang-Christensen *et al.*, 2000). In ruminants, plasma GLP-2 concentration has not been measured; also the effect of GLP-2 infusion and its role in DMI regulation has not been studied. Thus, its function from this perspective is unknown.

Glicentin is another peptide that derives from the glucagon gene. It contains the hormone OXM in its structure (Holst, 1997). Little is known about the function of glicentin, although it is considered that in some species, such as pigs, it is the active form of the hormone instead of OXM (Holst, 1997). To date, there are no studies conducted in ruminants that measure plasma glicentin concentration, nor have infusions of this hormone been performed.

Oxyntomodulin is a peptide whose chemical structure contains the AA sequence of glucagon and

deriva del gen del glucagón. Se considera que es co-secretado con GLP-1 por las células L del intestino; por tanto, los mecanismos que estimulan la secreción de GLP-2 deberían ser similares que para GLP-1 (Holst, 1997). Su principal función es aumentar la absorción de nutrientes a través del aumento en el flujo sanguíneo intestinal, disminución de la motilidad intestinal, aumento de la actividad de las enzimas digestivas y del crecimiento intestinal (Burrin *et al.*, 2003). El efecto de GLP-2 en la regulación del consumo es incierto, ya que la infusión de este péptido en ratones no siempre modifica el consumo de alimento (Tang-Christensen *et al.*, 2000). En rumiantes no se ha medido la concentración plasmática de GLP-2 ni se ha estudiado el efecto de la infusión de GLP-2 y su rol en la regulación del consumo, por lo que se desconoce su función desde esta perspectiva.

La glicentina es otro péptido que deriva del gen del glucagón, el cual contiene en su estructura a la hormona OXM (Holst, 1997). La función de la glicentina se conoce muy poco, aunque se considera que en algunas especies, como el cerdo, es la forma activa de la hormona en lugar de OXM (Holst, 1997). A la fecha, no hay estudios realizados en rumiantes para medir las concentraciones plasmáticas de la glicentina, ni tampoco se ha infundido esta hormona.

La OXM es un péptido cuya estructura química contiene la secuencia de AA del glucagón y ocho AA más en el extremo carboxilo de la molécula (Holst, 1997). Estudios realizados en humanos y ratas mostraron que la infusión de OXM disminuye el consumo (Dakin *et al.*, 2004). 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 (Small y Bloom, 2004).

En rumiantes, la concentración plasmática de OXM se midió en ovejas (Relling *et al.*, 2010a) y en vacas lactantes (Relling *et al.*, 2010b), aunque no se observaron cambios debido a la dieta o la cantidad de energía consumida, ni se asoció la concentración plasmática de OXM con el consumo de alimento.

Péptido tirosina tirosina (PYY)

El PYY es un polipéptido secretado por las células L en el intestino delgado en respuesta a la presencia de nutrientes en su luz (Onaga *et al.*, 2000 y 2002; Batterham *et al.*, 2003). La principal forma de esta hormona contiene 36 AA (PYY 1-36), pero

eight AA more in the carboxyl end of the molecule (Holst, 1997). Studies conducted in humans and rats show that the infusion of OXM decreases DMI (Dakin *et al.*, 2004). The effects of OXM on DMI regulation seem to be mediated by its union to the receptor of GLP-1; however, this union is of low affinity (Small and Bloom, 2004).

In ruminants, plasma OXM concentration was measured in lactating ewes (Relling *et al.*, 2010a) and in cows (Relling *et al.*, 2010b), but no changes due to the diet or the amount of energy consumed were observed, nor was plasma OXM concentration associated with feed DMI.

Peptide tyrosine tyrosine (PYY)

Peptide YY is a polypeptide secreted by L cells in the small intestine in response to the presence of nutrients (Onaga *et al.*, 2000 and 2002; Batterham *et al.*, 2003). The main form of this hormone contains 36 AA (PYY1-36), but there is also a truncate form PYY 3-36 (Onaga *et al.*, 2002). Both forms reduced feed intake in non-ruminants when they were infused intravenously, but PYY 3-36 was more potent (Pérez-Tilve *et al.*, 2006). In non-ruminants, the nutrients that most stimulate PYY secretion are lipids (Onaga *et al.*, 2002). Peptide YY regulates feed intake through two mechanisms: 1) ileal brake, and 2) on the center of appetite in the hypothalamus. The ileal brake is the mechanism explained for GLP-1 (Spiller *et al.*, 1984), although, according to Onaga *et al.* (2002), this mechanism induced by PYY does not occur in all species. Therefore, the reduction in feed intake would be mediated by inhibition of NPY (Batterham *et al.*, 2003).

The molecular structure of PYY in ruminants differs from that in non-ruminants. In non-ruminants the PYY structure possesses two tyrosines as terminal amino acids, while in ruminants PYY possesses one tyrosine and a phenylalanine as terminal amino acids, thus making it difficult to quantify plasma PYY concentration. There have been attempts to measure PYY in ruminants using methods used on humans, mice and rats (unpublished studies conducted by Relling and Reynolds), but the results reveal that there is no crossed reaction between the antibodies of the commercial kits and bovine PYY. Despite this, Onaga *et al.* (2000) quantified PYY in sheep using an anti-porcine antibody of PYY, but they did not

también hay una forma truncada PYY 3-36 (Onaga *et al.*, 2002). Ambas formas redujeron el consumo de alimento en no rumiantes cuando se infundieron intravenosamente, pero PYY 3-36 fue más potente (Pérez-Tilve *et al.*, 2006). En no rumiantes, los nutrientes que estimulan mayormente la secreción de PYY son los lípidos (Onaga *et al.*, 2002). El PYY regula el consumo de alimentos por dos mecanismos: 1) freno ileal, y 2) sobre el centro del apetito en el hipotálamo. El freno ileal es el mecanismo explicado para GLP-1 (Spiller *et al.*, 1984), aunque según Onaga *et al.* (2002) este mecanismo inducido por PYY no ocurre en todas las especies. Por tanto, la reducción de consumo estaría mediada por la inhibición del NPY (Batterham *et al.*, 2003).

La estructura molecular del PYY difiere entre rumiantes y no rumiantes. En no rumiantes la estructura del PYY posee dos tirosinas como aminoácidos terminales, y en rumiantes el PYY posee una tirosina y una fenilalanina como aminoácidos terminales; por tanto es difícil cuantificar las concentraciones plasmáticas de PYY. Se ha intentado medir PYY en rumiantes usando métodos para humanos, ratones y ratas (estudios realizados por Relling y Reynolds no publicados), pero los resultados revelan que no hay reacción cruzada entre los anticuerpos de los kits comerciales y el PYY bovino. A pesar de ello, Onaga *et al.* (2000) cuantificaron PYY en ovinos usando un anticuerpo anti-porcino de PYY, aunque no observaron ningún efecto de la dieta sobre las concentraciones de este péptido (Onaga *et al.*, 2000).

CONCLUSIONES

El conocimiento de la función de las hormonas gastrointestinales en rumiantes es aún escaso, sobre todo su función en la regulación del consumo. La insulina regula el metabolismo de la glucosa y también el consumo de alimento, pero su rol no depende sólo de su concentración plasmática sino también de la glucemia. Las concentraciones plasmáticas de ghrelina están asociadas al balance energético del animal y al tiempo de iniciación de cada comida. En rumiantes con balance energético negativo y antes de una comida, las concentraciones plasmáticas de ghrelina aumentan. Sin embargo, su función de aumentar apetito parece estar asociada sólo a estímulos breves, como el inicio de una comida. La hormona CCK disminuye la movilidad gastrointestinal y aumenta la

observe any effect of diet on the concentration of this peptide (Onaga *et al.*, 2000).

CONCLUSIONS

Knowledge of the function of gastrointestinal hormones in ruminants is still scarce, especially of their function in DMI regulation. Insulin regulates glucose metabolism and also DMI, but its role does not depend only on its plasma concentration but also on glycemia. Plasma ghrelin concentration is associated with the animal's energy balance and with the time each feeding begins. In ruminants with a negative energy balance before feeding, plasma ghrelin concentration increases. However, its function of increasing appetite seems to be associated only with brief stimuli, such as at the beginning of a feeding. The hormone CCK decreases gastrointestinal mobility and increases production of pancreatic enzymes; this could positively modify feed digestibility. The increases in plasma CCK concentration are not always associated with a decrease in DMI. In addition, when it is infused in the central nervous system, CCK reduces DMI, but the same was not observed when the infusion was endovenous. Even though CCK is the gastrointestinal hormone most studied in ruminants, it is still not possible to confirm its function in DMI regulation. More research is needed to fully understand its function. Glucagon-like peptide 1 is the only hormone that always shows associations between the increase in its concentration and a decrease in DMI. Moreover, the infusion of this single hormone is associated with tendencies similar to those of feeding fats in decreasing DMI. Therefore, it is considered a hormone potentially important in manipulation and regulation of DMI. As for OXM, GLP-2 and PYY, little is known of their functions in ruminants.

IMPLICATIONS

This essay highlights the fact that the results of research in ruminants are not definite and are, in some cases, contradictory. Little is known of the role of these hormones in the regulation of DMI, and their evaluation is based on associations and variations in several hormones, complicating the analysis of the function of one hormone in particular and of all of them as a set. However, most of the studies show

producción de enzimas pancreáticas, lo cual podría modificar positivamente la digestibilidad del alimento. Los aumentos de las concentraciones plasmáticas de CCK no siempre están asociados con una disminución del consumo. Además, cuando es infundida en el sistema nervioso central la CCK disminuye el consumo, pero no se observó lo mismo cuando la infusión fue endovenosa. Pese a que en rumiantes la CCK es la hormona gastrointestinal más estudiada, todavía no es posible confirmar su función en la regulación del consumo, por lo que se necesita más investigación para entender completamente su función. La hormona GLP-1 es la única que siempre muestra asociaciones entre el aumento de su concentración con la reducción del consumo. Además, la infusión de esta sola hormona se asoció con tendencias similares a la de alimentación con grasas en la disminución de consumo. Por tanto, se considera una hormona potencialmente importante para manipular y regular el consumo. Por su parte, de OXM, GLP-2 y PYY se conoce escasamente sus funciones en rumiantes.

IMPLICACIONES

Este ensayo denota que los resultados de las investigaciones en rumiantes no son definitivos y en algunos casos son contradictorios. Se sabe poco del rol de estas hormonas en la regulación del consumo y su evaluación se basa en asociaciones y variaciones de varias hormonas, lo cual complica analizar la función de una hormona en particular y de todas ellas en conjunto. Sin embargo, en la mayoría de los estudios se muestra que los aumentos en las concentraciones de estas hormonas se asocian con cambios en el consumo, lo que las convierte en compuestos potenciales para aumentar el consumo con fines de interés zootécnico.

LITERATURA CITADA

Batterham R. L., M. A. Cohen, S. M. Ellis, C. W. Le Roux, D. J. Withers, G. S. Frost, M. A. Ghatei, and S. R. Bloom. 2003. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N. Engl. J. Med.* 349:941-948.

Benson, J. A., and C. K. Reynolds. 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.

Bi, S., K. A. Scott, A. S. Kopin, and T. H. Moran. 2004. Differential roles for cholecystokinin receptors in energy balance in rats and mice. *Endocrinology* 145:3873-3880.

that increases in concentrations of these hormones are associated with changes in DMI, making them compounds that can potentially be manipulated to increase DMI for purposes of animal production.

—End of the English version—



Bloom, S. R., and A. V. Edwards. 1985. Pancreatic neuroendocrine responses to butyrate in conscious sheep. *J. Physiol.* 364:281-288.

Burrin, D. G., B. Stoll, and X. Guan. 2003. Glucagon-like peptide 2 function in domestic animals. *Domest. Anim. Endocrinol.* 24:103-122.

Choi, K., S. G. Roh, Y. H. Hong, Y. B. Shrestha, D. Hishikawa, C. Chen, M. Kojima, K. Kangawa, and S. Sasaki. 2003. The role of ghrelin and growth hormone and growth hormone secretagogues receptor on rat adipogenesis. *Endocrinology* 144:754-759.

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.

Dakin, C. L., C. J. Small, R. L. Batterham, N. M. Neary, M. A. Cohen, M. Patterson, M. A. Ghatei, and S. R. Bloom. 2004. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology* 145:2687-2695.

De Fanti, B. A., R. C. Backus, J. S. Hamilton, D. W. Gietzen, and B. A. Horwitz. 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.

Faulkner, A., and P. A. Martin. 1999. Insulin secretion and intestinal peptides during lactation in sheep. *J. Dairy Res.* 66:45-52.

Friedman, M. I., and M. G. Tordoff. 1986. Fatty acid oxidation and glucose utilization interact to control food intake in rats. *Am. J. Physiol.* 51:R840-845.

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.

Grovum, W. L. 1995. Mechanisms explaining the effects of short chain fatty acids on feed intake in ruminants—osmotic pressure, insulin and glucagon. *In: Englehardt, W. V., S. Leonhard-Marek, G. Breves, and D. Geisecke (eds). Ruminant Physiology: Digestion, Metabolism, Growth and Reproduction, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, Germany.* pp: 173-197.

Holst, J. J. 1997. Enteroglucagon. *Annu. Rev. Physiol.* 59:257-271.

Itoh, F., T. Komatsu, S. Kushibiki, and K. Hodate. 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.

Knapper, J. M., L. M. Morgan, and J. M. Fletcher. 1996. Nutrient-induced secretion and metabolic effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1. *Proc. Nutr. Soc.* 55:291-305.

- Kojima, M., and K. Kangawa. 2005. Ghrelin: structure and function. *Physiol. Rev.* 85:495-522.
- Kumar, D., M. A. Foetschel, T. D. Pringle, and D. H. Keisler. 2004. Cholestykinin mediates intake regulation of high fat diets in ruminants by acting on the reticulo-omasal sphincter. *J. Dairy Sci.* 87:309 S1 (abstract).
- Mackie, T. R., D. A. Dwyer, K. L. Ingvarsen, P. Y. Chouinard, J. M. Lynch, D. M. Barbano, and D. E. Bauman. 1999. Effects of insulin and amino acids on milk protein concentration and yield from dairy cows. *J. Dairy Sci.* 82:1512-1524.
- Moran, T. H. 2004. Gut peptides in the control of food intake: 30 years of ideas. *Physiol. Behav.* 82:175-180.
- Onaga, T., M. Yoshida, H. Inoue, and H. Yokota. 2000. Regional distribution and plasma concentration of peptide YY in sheep. *Peptides* 21:655-667.
- Onaga, T., R. Zabielski, and S. Kato. 2002. Multiple regulation of peptide YY secretion in the digestive tract. *Peptides* 23:279-290.
- Pérez-Tilve, D., R. Nogueiras, F. Mallo, S. C. Benoit, and M. Tschöp. 2006. Gut hormones ghrelin, PYY, and GLP-1 in the regulation of energy balance and metabolism. *Endocrine* 29:61-71.
- Rehfeld, J.F. 1998. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol. Rev.* 78:1087-1107.
- Reidelberger, R. D., J. Hernandez, B. Fritsch, and M. Hulce. 2004. Abdominal vagal mediation of the satiety effects of CCK in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 286:R1005-R1012.
- Relling A. E., and C. K. Reynolds. 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.
- Relling, A. E., and C. K. Reynolds. 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.
- Relling A. E., J. L. Pate, C. K. Reynolds, and S. C. Loerch. 2010a. 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.
- Relling A. E., S. C. Loerch, and C. K. Reynolds. 2010b. Plasma ghrelin and oxyntomodulin concentrations in lactating dairy cows receiving abomasal soybean oil, corn starch and casein infusions. *Domest. Anim. Endocrinol.* 38 (2010) 284-288.
- Relling A. E., K. Lee, S. C. Loerch, and C. K. Reynolds. 2010c. Effects of glucose, propionate, insulin and gut peptides on neuropeptide mRNA concentrations in the ovine hypothalamus. *J. Anim. Sci.* 88(E. Suppl. 2):713.
- Relling A. E., C. K. Reynolds, and S. C. Loerch. 2011. 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. *J. Animal Sci.* 89:168-178.
- 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.
- Roche, J. R., Sheahan, A. J., Chagas, L. M., Blache, D., Berry, D. P, and J. K. Kay. 2008. Long-term infusions of ghrelin and obestatin in early lactation dairy cows. *J. Dairy Sci.* 91:4728-40.
- Saltiel, A. R. 1996. Diverse signaling pathways in the cellular actions of insulin. *Am. J. Physiol.* 270:E375-85.
- Schwartz M. W., A. J. Sipols, J. L. Marks, G. Sanacora, J. D. White, A. Scheurink, S. E. Kahn, D. G. Baskin, S. C. Woods, D. P. Figlewicz, and D. Porte. 1992. Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology* 130:3608-3616.
- Small C. J., and S.R. Bloom. 2004. Gut hormones and the control of appetite. *Trends Endocrinol. Metab.* 15:259-63.
- Spiller R. C., I. F. Trotman, B. E. Higgins, M. A. Ghatei, G. K. Grimble, Y. C. Lee, S. R. Bloom, J. J. Misiewicz, and D. B. Silk. 1984. The ileal brake--inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. *Gut* 25:365-374.
- Swanson K. C., J. A. Benson, J. C. Matthews, and D. L. Harmon. 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.
- Tang-Christensen, M., P. J. Larsen, J. Thulesen, J. Romer, and N. Vrang. 2000. The proglucagon-derived peptide, glucagon-like peptide-2, is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake. *Nat. Med.* 6:802-807.
- Walsh, J. 1994. Gastrointestinal hormones. *In:* Johnson, L. R., D. H. Alpers, J. Christensen, E. D. Jacobson, and J. H. Walls (eds). *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Vol. 1. 3rd ed. Raven Press, New York, NY, USA. pp: 1-129.
- Wertz-Lutz, A. E., T. J. Knight, R. H. Pritchard, J. A. Daniel, J. A. Clapper, A. J. Smart, A. Trenkle, and D. C. Beitz. 2006. Circulating ghrelin concentrations fluctuate relative to nutritional status and influence feeding behavior in cattle. *J. Anim. Sci.* 84:3285-300.
- Wertz-Lutz, A. E., J. A. Daniel, A. Clapper, A. Trenkle, and D. C. Beitz. 2008. Prolonged, moderate nutrient restriction in beef cattle results in persistently elevated circulating ghrelin concentrations. *J. Anim. Sci.* 86:564-75.