

CONOCIMIENTO ACTUAL DE LAS HORMONAS REGULADORAS DE LA INGESTIÓN DE ALIMENTOS EN LA ESPECIE PORCINA

Current knowledge of the regulatory hormones in food intake in swine

S. Martínez^{1*}; C. Campos; J. Madrid; J. J. Cerón; J. Orengo; A. Tvarijonavičiute; L. Valera, F. Hernández

***Autor de referencia:** Silvia Martínez. Tlf: +34 868884934. Fax: +34 868884147.
E-mail: silviamm@um.es

Historial del artículo:

Recibido: 17 julio 2013

Aceptado: 16 diciembre 2013

RESUMEN

Este trabajo es una revisión de los estudios realizados en la especie porcina sobre el comportamiento de la insulina, leptina y grelina, y su implicación en la regulación de la ingestión de alimentos. Desde el punto de vista productivo es de gran interés por constituir una fuente de información importante para conocer el estado metabólico y energético del animal.

Los animales, durante su crecimiento y a lo largo de su vida productiva, pasan por diferentes etapas con necesidades específicas que deben ser cubiertas mediante el aporte de nutrientes a través de la alimentación. La salud de los animales dependen de la habilidad del cuerpo para regular de forma adecuada el equilibrio entre las necesidades y los aportes, y este equilibrio está regulado por del sistema nervioso central mediante señales neuronales o la liberación de hormonas. Las hormonas implicadas en la ingestión de alimentos, es decir, aquellas que ejercen un papel regulador sobre el apetito o la saciedad, pueden clasificarse en orexigénica o anorexigénicas según su capacidad de estimular o inhibir, respectivamente, el consumo de alimentos.

La grelina, también llamada hormona del hambre, es la principal hormona orexigénica, es producida principalmente en el estómago en respuesta al hambre y la inanición. Durante el ayuno, o en estados energéticos insuficientes eleva sus niveles en sangre y tras la alimentación recupera los niveles basales. Entre las hormonas anorexigénicas destaca la leptina secretada principalmente por las células del tejido adiposo, cuya función primordial es la regulación de la ingestión de alimentos y del gasto energético, a largo plazo, para mantener las reservas corporales, de manera que, cuando un individuo está en balance energético positivo los niveles de leptina aumentan presentando un estado de saciedad que provoca la disminución en el consumo alimentos y/o

apetito. Además, tras la ingestión de alimento, se secreta insulina, que es la principal hormona encargada de regular la glucemia y esta implicada en la regulación del apetito por interactuar con otras hormonas. Aunque estas hormonas han sido ampliamente estudiadas en la especie humana y roedores, es de esperar que en las próximas décadas su estudio se extienda a todas las especies domésticas.

Palabras clave: Insulina; leptina; grelina; porcino.

ABSTRACT

This paper is a review about research of insulin, leptin and ghrelin in pigs and their implications in regulation of appetite. Their study could be very important in animal production as they are a source of important information to know metabolic and energetic states of animals. The animals during their growth have different states with their own needs which should be covered with the nutrients intake. The balance between needs and feed nutrient inputs are regulated by central neuronal system through hormones. The hormones involved in feed intake are orexigenic or anorexigenic according their capacity to activate or inhibit feed intake. The most important orexigenic hormone is the ghrelin, which is a «hunger hormone» is high in the fasting state and decreases in serum after feed intake. Leptin, anorexigenic hormone, is thought to be a satiety factor that regulates body weight through modulation of feeding behaviour and energy expenditure and it is directly related to the animals' adiposity degree. Insulin, besides regulating blood glucose levels, is involved in food intake by interacting with other hormones. However, these actions are affected by many factors as the feeding pattern, the diet composition or the productive stage of swine.

Key words: Insulin; leptin; ghrelin; swine

INTRODUCCIÓN

El crecimiento de toda especie animal se caracteriza por una etapa donde los animales utilizan nutrientes y/o energía para la síntesis proteica y de tejido adiposo hasta alcanzar la etapa adulta. Una vez el animal es adulto, la energía se destina al mantenimiento y síntesis de tejidos, o a cubrir las necesidades propias de un estado fisiológico o fase productiva como es la reproducción, la gestación, o la lactación. En función de la especie animal que se trate y/o la situación fisiológica o productiva en que se encuentre, la utilización de los nutrientes y de la energía será diferente (Ferrando y Boza, 1990). Además, el organismo debe mantener un equilibrio entre las necesidades y el aporte de nutrientes para evitar, en la medida de lo posible, la movilización de reservas corporales; esto se logra mediante la ingestión de alimentos, regulada a través del sistema nervioso central, que por medio de señales neuronales controla el metabolismo directamente o mediante la liberación de hormonas, las cuales a su vez transmiten

información a tejidos específicos sobre el aporte o demanda de nutrientes, y en definitiva del estado nutricional del organismo.

En efecto, el aporte de nutrientes se realiza mediante la ingestión de alimentos, y en su regulación están implicados diferentes órganos, como el cerebro, el estómago, el páncreas o el intestino, con sus respectivas secreciones hormonales. Algunas de estas hormonas actúan a nivel del sistema nervioso central, ejerciendo efectos moduladores del apetito y la saciedad, aunque éstos también pueden estar modulados por señales periféricas, como los péptidos liberados desde el estómago o el intestino, que por vía neuronal o sanguínea activan diferentes regiones cerebrales, induciendo el consumo de alimentos o su cese.

Las hormonas implicadas en la ingestión de alimentos pueden clasificarse en orexigénicas o anorexigénicas, según su capacidad de estimular o inhibir, respectivamente, dicha ingestión. La principal hormona orexigénica responsable de producir la sensación de hambre y la ingestión de alimentos es la grelina. Respecto a las

sustancias de actividad anorexigénica, son un grupo mucho más numeroso, en el que destaca la hormona leptina con una función reguladora de la saciedad, además aumenta el gasto energético después del consumo de alimentos. La leptina y grelina circulantes son hormonas complementarias, pero a la vez antagónicas y están implicadas en la regulación central del balance energético a largo plazo. Además, tras la ingestión de alimentos, se produce la liberación de la insulina, que es la principal hormona reguladora del contenido de glucosa en sangre. Se especula que el descenso de la concentración de la insulina pueda ser la señal para el aumento gradual del nivel de grelina y que ambas estén negativamente correlacionadas (Salfen *et al.*, 2004; Govoni *et al.*, 2005a; Reynolds *et al.*, 2010). Sin embargo, otros autores no han encontrado relación entre ellas (Scrimgeour *et al.*, 2008). Por otra parte, parece ser que el aumento en la concentración de leptina sérica está relacionado con altos niveles de insulina, por tanto, la insulina podría ser un regulador de la leptina (Saladín *et al.*, 1995; Spurlock *et al.*, 1998; Govoni *et al.*, 2005b).

En definitiva, existe una gran variabilidad de hormonas y factores que se ven implicados en la regulación del apetito, en este trabajo, nos centraremos en revisar los estudios realizados en la especie porcina en relación a las hormonas insulina, leptina y grelina por su especial interés desde el punto de vista productivo.

INSULINA

Descripción y funciones

La insulina es una hormona polipeptídica formada por 51 residuos de aminoácidos que se disponen formando dos cadenas, la cadena A con 21 aminoácidos, y la cadena B con 30. Ambas cadenas están unidas por dos puentes disulfuro, y con un puente adicional interno en la cadena A (Roben, 1999). Fue descubierta en 1921 por Frederick Grant Bating, quién provo-

có experimentalmente la diabetes en perros, y posteriormente consiguió la reducción o desaparición de los síntomas de la enfermedad tras la administración de extracto de páncreas (Rosenfeld, 2002). Mas tarde, se descubriría que la insulina era liberada de las células beta de los islotes pancreáticos por estímulo de la glucosa en sangre, aunque su liberación también podía estar mediada por otras hormonas y sustancias neuronales (Yada *et al.*, 2008).

Su estructura está directamente relacionada con su actividad, de manera que cuando es sintetizada y almacenada se encuentra en forma hexamérica y es inactiva, pero cuando se activa, al ser liberada adquiere una forma monomérica (Heinz y Mohr, 2006). Su actividad biológica, depende de los puentes disulfuros, los aminoácidos N-terminal y C-terminal de la cadena A, y los aminoácidos hidrofóbicos de la cadena B (Roben, 1999). En general, la estructura de la insulina apenas sufre variación entre las diferentes especies, tan sólo en algunos aminoácidos (3 entre bovino y humana, y 1 entre porcino y humana) (Delgado Cirilo *et al.*, 2004).

Desde su descubrimiento, la insulina se ha relacionado con la regulación sanguínea de la glucemia; sin embargo, la administración periférica de insulina ha puesto de manifiesto la existencia de receptores ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central, lo que justifica la variedad de acciones en la que se ve involucrada. Sobre el aparato reproductor parece ejercer una acción directa al regular el desarrollo de folículos ováricos en rata (Zhao *et al.*, 2001). En cerdas, el efecto sobre el eje reproductivo no es del todo claro, ya que mientras algunos autores observan como el tratamiento con insulina mejora la fertilidad post-destete (Ramírez *et al.*, 1997), otros sólo han observado un efecto positivo sobre la maduración folicular (Cox *et al.*, 1987), pero no sobre la tasa de ovulación (Rojkittikhun *et al.*, 1993b; Quesnel y Prunier, 1998). También puede actuar como una señal de adiposidad para reducir la ingestión de alimentos y aumentar el gasto energético

co, interviene en la regulación de las respuestas sistémicas de la glucosa, en la alteración de la actividad simpática, y participa en la función cognitiva. Además, también tiene acción a nivel del sistema nervioso central, reduciendo el consumo de alimentos (Begg y Woods, 2013).

Los nutrientes de las dietas porcinas y la respuesta de la insulina

Numerosos estudios realizados en cerdos, ponen de manifiesto que los niveles séricos de insulina se ven influenciados por la composición nutricional de la alimentación recibida. Así, en lechones nacidos de madres alimentadas con piensos con bajos niveles de proteína durante la gestación, o en lechones destetados de cerdas alimentadas con una dieta baja en proteína se han observado bajos niveles de insulina sérica, sin embargo, al elevar la proteína en la dieta, tanto en las madres, como en los lechones (Atinmo *et al.*, 1976a). Resultados similares fueron obtenidos en cerdas y cerdos castrados por McCusker y Wangsness (1979) quienes observaron una disminución del nivel de insulina en sangre al disminuir el contenido proteico de la ración. En cuanto a la ingestión de energía, Atinmo *et al.* (1976a), observaron que cuando la dieta se restringía en energía, los niveles de insulina se elevaban, y descendían hasta niveles normales cuando en la dieta se restablecía su nivel energético. Por otro lado, la restricción total de alimento (energía y proteína) causaba un incremento de sus niveles plasmáticos, los cuales se restablecían cuando los animales recibían la dieta adecuada (Atinmo *et al.*, 1976b). Chen *et al.* (2012) describen un aumento de la insulina plasmática en cerdas primíparas lactantes alimentadas con dietas enriquecidas en grasa y azúcares, observando además un mayor aumento con el enriquecimiento con azúcares en la ración, frente al de la grasa.

La grasa es un nutriente que puede intervenir de diferentes modos en el mecanismo de acción de la insulina. Según algunos estudios,

la suplementación de la dieta con diferentes ácidos grasos, afecta la sensibilidad del tejido adiposo porcino a la insulina, mostrando un efecto significativo sobre la lipogénesis al reducir la biosíntesis de ácidos grasos a partir de glucosa (Smith *et al.*, 1996).

El estado fisiológico y nutricional del cerdo también intervienen en la respuesta de los niveles séricos de insulina provocada por los diferentes nutrientes. En cerdas multíparas en lactación, las concentraciones séricas de insulina eran menores en aquellos animales que recibieron una dieta baja en energía (Koketsu *et al.*, 1996), siendo estas diferencias más marcadas en aquellas cerdas que habían sufrido una mayor pérdida de peso durante la lactación (Einarsson *et al.*, 1992). En este sentido, McCusker *et al.* (1985) mostraban que las concentraciones séricas de insulina estaban influenciadas por el estado nutritivo de los animales. Así, tal y como hemos indicado antes, la insulina tiene acción lipogénica, y en estos estados deficitarios en energía predominaría la lipólisis o catabolismo de las grasas.

Influencia del programa de alimentación porcina sobre la insulina

El programa de alimentación recibido por los animales parece tener una relación directa sobre los niveles plasmáticos de insulina. Scrimgeour *et al.* (2008) en cerdos en crecimiento, observaron diferencias en los niveles séricos de insulina según la forma de administración del alimento a los cerdos: a libre disposición (*ad libitum*), o restringida, en una o dos tomas al día. Así, en los cerdos con mayor acceso a la comida, alimentados *ad libitum*, los niveles de insulina fueron superiores, mientras que en los cerdos alimentados una vez al día, los valores de insulina eran inferiores. De forma similar, en cerdas prepúberes se ha observado que el ayuno bajaba los niveles de insulina sérica, para volver a valores más elevados tras la reintroducción de alimento en las cerdas (Barb *et*

al., 1997; Spurlock *et al.*, 1998; Louveau *et al.*, 2000; Whisnant y Harrell, 2002; Govoni *et al.*, 2005a). Este efecto también ha sido descrito en cerdas multíparas (Rojkittikhun *et al.*, 1993a). Además, se ha observado una relación entre la duración del ayuno y los niveles plasmáticos de insulina. Así, en cerdos en crecimiento alimentados tras un periodo de ayuno de 17 horas, los cambios en la concentración de insulina tras la realimentación eran mucho mayores que si ayunaban por periodos de 5 horas, y éstos a su vez eran mayores que en los animales alimentados *ad libitum* cuyos niveles de insulina permanecían sin cambios (Houpt *et al.*, 1983).

En machos castrados con alimentación restringida administrada una vez al día, las concentraciones plasmáticas de insulina aumentaron tras el consumo de alimento. En cambio, en animales alimentados *ad libitum*, las concentraciones séricas de insulina mostraban fluctuaciones aleatorias que no estaban relacionadas con el momento de la alimentación (Reynolds *et al.*, 2010), sino más bien con cambios en la sensibilidad de los tejidos a la insulina en relación a la actividad animal. Los cerdos tienden a ser más activos durante las horas de la mañana que durante la tarde y esta diferencia puede inducir cambios en las concentraciones de insulina en plasma y/o la sensibilidad del tejido a la insulina bajo la influencia del sistema nervioso central (La Fleur, 2003).

Por último, se ha observado que la respuesta de la insulina a una infusión de glucosa en cerdos depende del nivel de alimentación y del peso vivo del animal. Así, en cerdos de 50 a 100 kg de peso vivo, al someterlos a una restricción alimentaria en proteína y energía al 81% de sus necesidades, la secreción de insulina en respuesta a la infusión de glucosa fue menor a la observada en animales alimentados *ad libitum* y sin restricciones en la dieta. En cuanto al efecto del peso vivo, la secreción de insulina en respuesta a la infusión de glucosa, se vio influenciada por el peso de forma significativa, ya que las respuestas fueron mayores conforme

los animales crecían de los 50 a los 100 kg de peso (Vandergrift *et al.*, 1985). Resultados similares habían sido obtenidos con anterioridad por Machlin *et al.* (1968) y Wangsness *et al.* (1977).

Resistencia a la insulina en porcino

De forma similar a lo que ocurre en la especie humana (Carey *et al.*, 1996; Catalano, 2010), durante la gestación y la lactación, las cerdas sufren una resistencia progresiva y reversible a la insulina que conlleva un impedimento para regular la glucosa en sangre (Père y Etienne, 2007), es decir, una hiperglucemia persistente a pesar de una mayor secreción de insulina (Mosnier *et al.*, 2010). Según Père *et al.* (2000) es a partir del día 85 de gestación cuando la sensibilidad a la insulina desciende en cerdas. Además, estos cambios resultan más pronunciados en las cerdas primíparas que en las multíparas. Los tejidos de las cerdas jóvenes se vuelven resistentes a la insulina al final de la gestación, incluso más durante la lactación, pero este proceso es reversible, ya que su sensibilidad al destete es normal. Sin embargo, es posible que la resistencia hacia la insulina persista en aquellas hembras que han movilizado ampliamente reservas durante la lactación (Père y Etienne, 2007). De esta manera, los cambios en la sensibilidad a la insulina que ocurren durante la gestación y la lactación pueden ser un mecanismo de adaptación para mantener las demandas energéticas de los fetos y de la producción láctea durante estas etapas (Père y Etienne, 2007).

Recientemente, en un experimento realizado en cerdos de 11-12 semanas de edad, se observó una resistencia inicial a la insulina cuando los lechones fueron alimentados con dietas ricas en energía, en comparación con los animales alimentados con dietas bajas en energía, siendo este efecto más marcado en las hembras que en los machos (Christoffersen *et al.*, 2013).

En conclusión, la insulina es una hormona con función principalmente reguladora de

la glicemia y del consumo de alimentos. Esta hormona presenta interacciones con otras hormonas y es dependiente de diferentes factores tanto externos: el patrón de alimentación y la composición de la dieta, como internos: la edad, el sexo o el peso de los animales, la condición corporal y la fase productiva, que serán los determinantes de mayores o menores niveles circulantes de insulina en sangre.

LEPTINA

Descripción y funciones

La leptina es una hormona peptídica compuesta por 167 aminoácidos, descubierta en 1994 por Jeffrey Friedman e identificada por primera vez como resultado de una mutación genética en un ratón obeso. Esta hormona es secretada por las células del tejido adiposo y actúa a través de receptores, que se encuentran en múltiples tejidos, tanto periféricos como centrales (sobre todo en el hipotálamo y tronco cerebral), para controlar el apetito y el consumo de alimentos en función de las reservas energéticas corporales (Ramsay *et al.*, 1998; Barb *et al.*, 2001; Kuehn *et al.*, 2009; Baltaci y Mogulkoc, 2012; Schwartz *et al.*, 2013). La leptina presenta una estructura terciaria compuesta por cuatro hélices alfa y un enlace disulfuro intercatenario entre las cisteínas en posición 96 y 146, siendo este puente necesario para la actividad biológica de la hormona. Además, contiene un péptido señal de 21 aminoácidos que se separa de la hormona antes de ser secretada a la sangre. Entre especies destaca un grado de homología de un 84% entre el hombre con el ratón, y de un 83% con la rata (San Miguel *et al.*, 2006).

Una de las funciones más estudiada de la leptina es su implicación en la regulación de la función reproductora, ya que al parecer es la señal que une el estado metabólico con el eje reproductivo. El mecanismo de acción no se conoce con exactitud, si bien parece que es mediado a través de otras hormonas. Así, en la

transición hacia la pubertad, los niveles séricos de leptina aumentan y actúan a nivel central sobre el hipotálamo, regulando la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la sensibilidad hacia ésta. El aumento en la secreción de gonadotropinas determina el inicio y mantenimiento de la función reproductiva (Barb *et al.*, 2005). Por otro lado, la leptina actúa en el ovario para regular la esteroidogénesis folicular y luteal (Hausman *et al.*, 2012). Sin embargo, la relación leptina – GnRH no es del todo conocida, al parecer, durante un balance energético negativo se produce la supresión de la GnRH, que no se restaura aunque los niveles de leptina vuelvan a la normalidad. Esto sugiere que la leptina es una señal permisiva importante para la función reproductora, pero que otros factores deben influir en la inhibición de la reproducción (True *et al.*, 2011).

A pesar de su intervención en la función reproductora, la función primordial de la leptina es la regulación de la ingestión de alimentos y del gasto energético para mantener las reservas corporales. De manera que, cuando un individuo está en balance energético positivo los niveles de leptina aumentan, presentando un estado de saciedad que provoca la disminución de la ingestión de alimentos y/o apetito (Klok *et al.*, 2007). Además de la regulación del apetito y la saciedad, esta hormona juega un papel importante en el metabolismo de la glucosa (Amitani *et al.*, 2013), y se ha observado que anomalías en esta hormona contribuyen al mantenimiento de la obesidad (Klok *et al.*, 2007).

Rol de la leptina en la ingestión de alimentos

El aspecto anorexigénico de la leptina, principalmente ha sido estudiado en roedores y seres humanos. En la especie humana, Montague *et al.* (1997) demostraron su papel regulador en la ingestión de alimentos en individuos que presentaban bajos niveles de esta hormona (debido a una mutación) asociado a la obesidad.

Posteriormente, Licinio *et al.* (2004) comprobaron que el tratamiento con leptina en personas obesas con deficiencia en esta hormona, inducía la pérdida de peso y disminución del apetito. Esta misma respuesta fue observada en roedores, donde la administración central o periférica de la leptina, reducía el consumo de alimentos y aumentaba el gasto energético (Schwartz *et al.*, 1996; Ahima y Flier, 2000; Cohen *et al.*, 2001; McMinin *et al.*, 2005).

La producción de leptina en los tejidos está regulada por la ingestión de energía a dos niveles diferentes:

- un efecto a largo plazo, que depende de la adiposidad, y
- un efecto a corto plazo, relacionado con el nivel y la composición del alimento ingerido (Chilliard *et al.*, 2005).

De esta manera, no sólo el nivel de engrasamiento del individuo, sino que también la ingestión de grasas tiene un efecto potenciador en la producción de leptina. La concentración de leptina en plasma depende de la cantidad de energía almacenada, y se ha visto que tiene correlación con los depósitos de grasa en seres humanos (Ahima y Flier, 2000), ovejas (Delavaud *et al.*, 2000), ganado vacuno (Meikle *et al.*, 2004) y porcino (Salfen *et al.*, 2004). Así pues, estos últimos observaban que, en individuos jóvenes con pocas reservas adiposas, los niveles plasmáticos de leptina eran bajos (Salfen *et al.*, 2004).

Por otra parte, sus niveles séricos también parecen estar influenciados por el sexo, al menos en la especie humana donde se ha visto que en mujeres, sus niveles en sangre son mayores que en hombres (Saad *et al.*, 1997; Randeve *et al.*, 2003).

La leptina en la especie porcina

En la especie porcina debido a su relación con la función reproductora, se han realizado

numerosos estudios para observar el comportamiento de esta hormona en diferentes estados productivos. En un trabajo realizado por Poore y Fowden (2004) con lechones recién nacidos, observaron, en hembras, que el bajo peso corporal al nacimiento se asociaba con un aumento de la grasa corporal durante el crecimiento del animal y valores elevados de leptina; de esta manera, las hembras que presentaban delgadez al nacer y retraso del crecimiento presentaban niveles de leptina bajos a los 3 meses, pero posteriormente se elevaban a los 12 meses de edad. Sin embargo, en los machos, la recuperación de los niveles de leptina no fue observado, y los machos de bajo peso al nacimiento se asociaron con los bajos niveles de leptina encontrados en adultos (Poore y Fowden, 2004). En otro estudio realizado durante toda la lactación de lechones, no se observó relación entre los niveles de leptina y el peso al nacimiento o al destete, o la ganancia media diaria de los animales, aunque los lechones que mamaban en primer lugar tenían concentraciones de leptina más altas, sin mostrar diferencias entre machos y hembras (Whitley *et al.*, 2009). Sin embargo, estos autores no estudiaron el efecto a largo plazo de los niveles iniciales de leptina.

En cerdos jóvenes, tras el destete a los 18 días de edad, Salfen *et al.* (2004) observaron que la concentración sérica de leptina inicialmente no se veía afectada por el tratamiento con grelina exógena (hormona orexigénica), debido a las escasas reservas adiposas de estos animales; sin embargo, sí observaron un efecto de la edad, así, conforme estos mismos animales ganaron peso, las concentraciones de leptina se incrementaron. Por tanto, de modo similar a lo que ocurre en humanos y roedores, las concentraciones de leptina en cerdos están determinadas por el nivel de adiposidad de los animales.

En condiciones de ayuno, en los lechones destetados, la concentración de leptina descendía a niveles bajos dentro de las primeras 12 horas tras la privación de alimento, y tras la

re-alimentación, en las 12 horas siguientes, se observó una recuperación de sus niveles séricos normales (Salfen *et al.*, 2003). Una respuesta similar se observó en cerdas prepúberes, en las cuales el ayuno (72 h) y la realimentación causaban variaciones en los niveles de esta hormona con el mismo patrón observado anteriormente (Govoni *et al.*, 2005b). Además, Barb *et al.* (2001) en un experimento realizado también en cerdas prepúberes observaron que la administración central de leptina suprimía el consumo de alimento.

En cerdas gestantes, Govoni *et al.* (2007), observaron cómo la leptina puede intervenir en la regulación del metabolismo desde la gestación a la lactación. Así, sus resultados mostraban que las concentraciones plasmáticas de leptina fueron decreciendo conforme avanzaba la gestación hasta la primera semana de lactación, para después retornar a los niveles propios de principio de gestación. Este hecho fue relacionado con la evolución del balance energético y las pérdidas de las reservas corporales que presentaron estas hembras conforme avanzaba la gestación y durante la lactación. De forma similar, Estienne *et al.* (2000) y De Rensis *et al.* (2005), concluyeron que la leptina estaba asociada con el espesor de la grasa dorsal en cerdas lactantes, y su pérdida durante la lactación con el rendimiento reproductivo. Sin embargo, no observaron relación directa entre la leptina plasmática y el rendimiento reproductivo.

Además, en la especie porcina se ha comprobado que existen diferencias raciales, siendo las hembras de razas más grasas las que presentaban niveles de leptina superiores. En este sentido, González-Añóver *et al.* (2012) obtuvieron niveles plasmáticos de leptina significativamente superiores en la raza Ibérica respecto el cruce Large White x Landrace. De forma similar, Alberti *et al.* (2009) observaron como en la raza Berkshire las concentraciones séricas de leptina y el espesor del tocino dorsal eran superiores a los obtenidos en la raza

Hampshire. Incluso, en algunos casos, en las hembras adultas de razas muy grasas, como la Ibérica, en animales muy engrasados los niveles de leptina son tan elevados que se ha llegado a describir un «resistencia a la leptina» (Torres-Rovira *et al.*, 2012).

Por tanto, la leptina es una hormona que aunque interviene en la regulación de la actividad reproductora, principalmente destaca por su función anorexigénica al causar saciedad o disminución del apetito ante un balance energético positivo o posterior al consumo de alimento, aumentando sus niveles en sangre. Además, la leptina está directamente relacionada con el grado de engrasamiento del animal y con la composición de la alimentación, por lo que la fase productiva y su repercusión sobre la condición corporal en el animal son determinantes en la concentración sérica de leptina.

GRELINA

Descripción y funciones

La grelina fue descubierta por Kojima *et al.* (1999) como un péptido de 28 aminoácidos a partir de tejido gástrico en ratas. Es producida fundamentalmente en las glándulas oxínticas del estómago, pero también es producida en otros órganos como intestinos, riñones, hipotálamo y glándula pituitaria (Sugino *et al.*, 2004). La grelina en sangre puede presentarse en dos formas moleculares; una acilada, que muestra una esterificación con una cadena octanoil en el residuo serina de posición 3, y des-acilada sin esta cadena (Kojima *et al.*, 1999). Parece ser que la acilación es necesaria para su actividad biológica (Kojima *et al.*, 1999). Existe un alto grado de similitud entre las secuencias de aminoácidos de la grelina entre diferentes mamíferos; sin embargo, parece haber diferencias entre mamíferos y otras especies de vertebrados. Aunque, según parece, tanto en mamíferos como en el resto

de especies de vertebrados, los 10 aminoácidos N-terminales son idénticos y presentan también acilación del residuo en posición 3 (Kojima y Kangawa, 2005).

Esta hormona participa en diferentes aspectos fisiológicos, entre los que destacan la estimulación de la liberación de la GH, la regulación del apetito, el efecto sobre la motilidad del tracto gastrointestinal, la influencia sobre la liberación de glucosa, las funciones cardiovasculares (Dong *et al.*, 2009) y su papel en la regulación del eje hipotalámico-pituitario-gonadal (Muccioli *et al.*, 2011). De este modo, la grelina puede jugar un papel importante sobre el inicio de la pubertad y la función gonadal. En la actualidad, se desconocen muchos aspectos relacionados con el mecanismo de acción de esta hormona a nivel reproductivo; al parecer, muchas de sus acciones parecen ser inhibitorias, así, podría ser uno de los mediadores metabólicos con efectos negativos sobre la aparición de la pubertad y la fertilidad en hembras con bajas reservas corporales y/o insuficiente estatus energético (Tena-Sempere, 2013).

Rol de la grelina sobre la ingestión de alimentos

La primera evidencia del efecto orexigénico de la grelina fue obtenida por Arvat *et al.* (2000), los cuales en un estudio de liberación de GH en la especie humana, encontraron que en un porcentaje alto de individuos sanos se producía un aumento del apetito como efecto colateral a la inyección de grelina. Estos hallazgos fueron confirmados por estudios posteriores (Nakazato *et al.*, 2001, Wren *et al.*, 2001; Hosoda *et al.*, 2006). La grelina se identificó inicialmente como un compuesto liberado al torrente sanguíneo en condiciones de balance energético negativo, aunque a nivel del sistema nervioso central, actúa principalmente sobre el hipotálamo y el sistema límbico en la regulación de las funciones del apetito. Por otro lado, se siguen identificando nuevas funciones de esta hormona, como su papel clave en los cambios

sobre el metabolismo de los lípidos. La grelina tiene también un papel importante en la regulación del metabolismo energético de los animales (Ariyasu *et al.*, 2001; Shiiya *et al.*, 2002; Miljic *et al.*, 2006; Kursz y Zieba, 2011).

En la especie humana, la secreción de grelina aumenta en condiciones de balance energético negativo, tales como el hambre, la caquexia o la anorexia nerviosa, mientras que, su expresión disminuye en condiciones de balance energético positivo obtenidos después de la alimentación, la hiperglucemia o en la obesidad (Hosoda *et al.*, 2006). Recientemente se ha descubierto que la grelina, entre otras hormonas, están estrechamente asociados con la obesidad en la infancia y pueden tomar parte, en el metabolismo de la glucosa, las grasas y la energía (Arrigo *et al.*, 2012). Al igual que en humanos, se ha comprobado que en roedores, la administración periférica y central de la grelina estimulan el consumo de alimentos (Hosoda *et al.*, 2006; Nesic *et al.*, 2013).

La grelina en diferentes estados fisiológicos de la especie porcina

Aunque esta hormona fue inicialmente descubierta y estudiada en humanos y roedores, posteriormente su estudio se ha extendido a otras especies. En la especie porcina, la grelina es principalmente producida en el cardias y en la región pilórica del estómago en respuesta al hambre y la inanición, circula en la sangre y sirve como una señal periférica, informando al sistema nervioso central para estimular la ingestión (Hayashida *et al.*, 2001).

En un estudio realizado en cerdos machos castrados, Brown (2005) observaba un aumento de los niveles séricos de grelina antes de la ingestión de alimento y un descenso tras la misma. De forma similar, en lechones destetados, Salfen *et al.* (2003; 2004), observaron que tras 36-48 horas de ayuno las concentraciones de grelina en sangre alcanzaban sus niveles máximos. Además, estos mismos autores,

comprobaron que la administración exógena de grelina provocaba un aumento del consumo de alimentos y del peso corporal, junto con el aumento de la grelina en sangre y de otras hormonas asociadas (hormona del crecimiento, insulina y cortisol). Por otra parte, observaron cómo la pérdida de peso inicial provocada por el destete, se restauraba con mayor rapidez si los animales eran tratados con grelina. La secreción de grelina también puede ser estimulada por compuestos externos al animal; así, en lechones recién destetados (28 días), Yin *et al.* (2009) observaron que el óxido de zinc adicionado a la dietas de estos animales incrementaban la secreción de grelina por parte del estómago.

Otro factor relacionado con la alimentación que también parece afectar a los niveles de grelina es el patrón de alimentación que los animales mantienen; así, Reynolds *et al.* (2010) concluyeron que, en cerdos machos castrados con acceso restringido al alimento, la concentración de grelina se elevaba antes de la ingestión para disminuir tras la alimentación, pero por el contrario, en los animales con acceso libre al alimento, no observaron ningún patrón en la concentración de grelina, permaneciendo en niveles más o menos bajos y constantes. Govoni *et al.* (2005a) llegaron a conclusiones similares al trabajar con hembras prepúberes. Estos autores además mostraban que los niveles plasmáticos de grelina aumentaban progresivamente hasta alcanzar su máximo a las 72 h de ayuno y se restauraron a niveles basales tras 6 h del consumo de alimento. De forma similar, Salfen *et al.* (2003) observaron en cerdos recién destetados un aumento significativo de la grelina después de 36-48 h de ayuno.

Sin embargo, Scrimgeour *et al.* (2008) en cerdos en crecimiento, observaron que las concentraciones plasmáticas de grelina estaban más relacionadas con cambios a largo plazo del estatus energético del animal, que con el patrón de alimentación en sí, pues, animales sometidos a

diferentes programas de alimentación (primero *ad libitum*, después dos veces al día, y finalmente una vez al día), no mostraban ningún cambio en la concentración plasmática de grelina, aunque estos autores basaban su estudio en los niveles de grelina total, no de acilada.

Los pocos estudios realizados en hembras reproductoras han sido desarrollados por Govoni *et al.* (2005b, 2007), quienes observaron que la mayor concentración de grelina se producía al comienzo de la gestación, y posteriormente iba descendiendo conforme se acercaba el final de ésta. Este comportamiento ya había sido observado en ratas (Caminos *et al.*, 2003; Shibata *et al.*, 2004; Fuglsan *et al.*, 2005; y Fernández-Fernández *et al.*, 2005) y apoyaba la hipótesis de que la grelina operaría como una señal del estado energético insuficiente al inicio de la gestación para evitar pérdidas metabólicas, y descendería al final de la gestación posiblemente debido a una adaptación fisiológica al balance energético alcanzado o, más probablemente, a la reinversión del estatus energético durante la gestación. Sin embargo, en otro estudio de Govoni *et al.* (2007) no observaron cambios significativos en los niveles plasmáticos de grelina de cerdas durante la lactación y en el día en que las cerdas salían en celo tras el destete. No obstante, los días posteriores al destete son críticos para la recuperación de una cerda y decisivos para la salida en celo, y el comportamiento de la grelina durante esta fase aún no ha sido esclarecido.

En definitiva, la grelina aunque está involucrada en funciones tales como la reproductora, su actividad principal es la orexigénica produciendo la sensación de hambre al elevar sus niveles antes de la ingestión de alimento, durante un periodo de ayuno, o en estados energéticos insuficientes, lo que la convierte en posible indicador del estatus metabólico del animal. Sin embargo, la información de la que disponemos es insuficiente para conocer el comportamiento de esta hormona en los diferentes estados fisiológicos del cerdo.

BIBLIOGRAFÍA

- AHIMA, R. S., FLIER, J. S. 2000. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol. Metab.* 11: 327-332.
- ALBERTI, K. A., ESTIENNE, M. J., HARPER, A. F. 2009. Concentrations of leptin in serum of gilts and barrows sired by boars of different breeds and adiposity. *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.* 7: 23-26.
- AMITANI, M., ASAKAWA, A., AMITANI, H., INUI, A. 2013. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Front. Neurosci.* Doi: 10.3389/fnins.2013.00051.
- ARIYASU, H., TAKAYA, K., TAGAMI, T., OGAWA, Y., HOSODA, K., AKAMIZU, T., AKAMIZU, T., SUDA, M., KOH, T., NATSUI, K., TOYOOKA, S., SHIRAKAMI, G., USUI, T., SHIMATSU, A., DOI, K., HOSODA, H., KOJIMA, M., KANGAWA, K., NAKAO, K. 2001. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 4753-4758.
- ARRIGO, T., GITTO, E., FERRAÙ, V., MUNAFÒ, C., ALIBRANDI, A., MARSEGLIA, G. L., SALPIETRO, A., MIRAGLIA DEL GIUDICE, M., LEONARDI, S., CIPRANDI, G., SALPIETRO, C. 2012. Effect of weight reduction on leptin, total ghrelin and obestatin concentrations in prepubertal children. *J. Biol. Regul. Homeostat. Agents* 26: 95-103.
- ARVAT, E., DI VITO, L., BROGLIO, F., PAPPOTTI, M., MUCCIOLI, G., DIEGUEZ, C., CASANUEVA, F. F., DEGHENGI, R., CAMANNI, F., GHIGO, E. 2000. Preliminary evidence that ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)- receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J. Endocrinol. Invest.* 23: 493- 495.
- ATINMO, T., BALDIJÃO, C., POND, W. G., BARNES, R. H. 1976a. Maternal protein malnutrition during gestation alone and its effects on plasma insulin levels of the pregnant pig, its fetuses and the developing offspring. *J. Nutr.* 106: 1647-1653.
- ATINMO, T., BALDIJÃO, C., POND, W. G., BARNES, R. H. 1976b. Plasma insulin levels in weaned pigs fed protein or energy restricted diets. *J. Nutr.* 106: 1654-1658.
- BALTACI, A. K., MOGULKOC, R. 2012. Leptin and zinc relation: In regulation of food intake and immunity. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 16: 611-616.
- BARB, C. R., KRAELING, R. R., RAMPACEK, G. B., DOVE, C. R. 1997. Metabolic changes during the transition from the fed to the acute feed-deprived state in prepuberal and mature gilts. *J. Anim. Sci.* 75: 781-789.
- BARB, C. R., HAUSMAN, G. J., HOUSEKNECHT, K. L. 2001. Biology of leptin in the pig. *Domest. Anim. Endocrinol.* 21: 297-317.
- BARB, C. R., HAUSMAN, G. J., CZAJA, K. 2005. Leptin: a metabolic signal affecting central regulation of reproduction in pig. *Domest. Anim. Endocrinol.* 29: 186- 192.
- BEGG, D.P., WOODS, S. C. 2013. Interactions between the central nervous system and pancreatic islet secretions: a historical perspective. *Adv. Physiol. Educ.* 37: 53-60.
- BROWN, C. 2005. Effects of feeding pattern on plasma ghrelin concentrations in pigs. Tesis doctoral. North Carolina State University.
- CAMINOS, J. E., TENA- SEMPERE, M., GAYTÁN, F., SÁNCHEZ-CRIADO, J. E., BARREIRO, M. L., NOGUEIRAS, R., CASANUEVA, F. F., AGUILAR, E., DIÉGUEZ, C. 2003. Expression of ghrelin in the cyclic and pregnant rat ovary. *Endocrinology* 144: 1594-1602.
- CAREY, D., JENKINS, J., CAMPBELL, L., FREUND, J., CHISHOLM, D. 1996. Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 45: 633-638.
- CATALANO, P. M. 2010. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 140: 365-371.

- CHEN, T. Y., STOTT, P., O'LEARY, S., ATHORN, R. Z., BOUWMAN, E. G., LANGENDIJK, P. 2012. Effects of pre-weaning dietary substitutions on plasma insulin and glucose profiles in primiparous sows. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* Doi: 10.1111/j.1439-0396.2012.01321.x.
- CHILLIARD, Y., DELAUAUD, C., BONNET, M. 2005. Leptin expression in ruminants: nutritional and physiological regulations in relation with energy metabolism. *Domest. Anim. Endocrinol.* 29: 3-22.
- CHRISTOFFERSEN, B., GOLOZOUBOVA, V., PACINI, G., SVENDSEN, O., RAUN, K. 2013. The young Göttingen minipig as a model of childhood and adolescent obesity: influence of diet and gender. *Obesity (Silver Spring)* 21: 149-158.
- COHEN, P., ZHAO, C, CAI, X., MONTEZ, J. M., ROHANI, S. C., FEINSTEIN, P., MOMBAERTS, P., FRIEDMAN, J. M. 2001. Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J. Clin. Invest.* 108: 1113-1121.
- COX, N.M., STUART, M.J., ALTHEN, T.G., BENNETT, W.A., MILLER, H.W. 1987. Enhancement of ovulation rate in gilts by increasing dietary energy and administering insulin during follicular growth. *J. Anim. Sci.* 64, 507-516.
- DE RENSIS, F., GHERPELLI, M., SUPERCHI, P., KIRKWOOD, R. N. 2005. Relationships between backfat depth and plasma leptin during lactation and sow reproductive performance after weaning. *Anim. Reprod. Sci.* 90: 95-100.
- DELAUAUD, C., BOCQUIER, F., CHILLIARD, Y., KEISLER, D., HGERTLER, A., KANN, G. 2000. Plasma leptin determination in ruminants: effect of nutritional status and body fatness on plasma leptin concentration assessed by a specific RIA in sheep. *J. Endocrinol.* 165: 519-526.
- DELGADO CIRILO, A., MINGUILLÓN LLOMBART, C., JOGLART TAMARGO, J. 2004. Otros fármacos moduladores de la acción hormonal. Introducción a la química terapéutica. Segunda edición. Díaz de Santos. Madrid. 389-390 pp.
- DONG, X. Y., XU, J., TANG, S. Q., LI, H. Y., JIANG, Q. Y., ZOU, X. T. 2009. Ghrelin and its biological effects on pigs. *Peptides* 30: 1203-1211.
- EINARSSON, S., ROJKITTKHUN, T., UVNÄS-MOBERG, K. 1992. Metabolic and reproductive hormones during lactation and the post-weaning period in sows. *J. Physiol. Pharmacol.* 43: 207-213.
- ESTIENNE, M. J., HARPER, A. F., BARB, C R., AZAIN, M. J. 2000. Concentrations of leptin in serum and milk collected from lactating sows differing in body condition. *Domest. Anim. Endocrinol.* 19: 275-280.
- FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, R., NAVARRO, V. M., BARREIRO, M. L., VIGO, E M., TOVAR, S., SIROTKIN, A. V., CASANUEVA, F. F., AGUILAR, E., DIEGUEZ, C., PINILLA, L., TENA-SEMPERE, M. 2005. Effects of chronic hyperghrelinemia on puberty onset and pregnancy outcome in the rat. *Endocrinology* 146: 3018-3025.
- FERRANDO, G; BOZA, J. 1990. Participación hormonal en el metabolismo energético. <http://www.insacan.org/racvao/anales/1990/articulos/02-1990-05.pdf>. [Consultado mayo 2013].
- FUGLSAN, J., SKJAERBAEK, C., ESPELUND, U., FRYSTYK, J., FISKER, S., FLYVNBJERG, A., OVESEN, P. 2005. Ghrelin and its relationship to growth hormones during normal pregnancy. *Clin. Endocrinol.* 62: 554-559.
- GONZÁLEZ-AÑÓVER, P., VIGO, E., ENCINAS, T., TORRES-ROVIRA, L., PALLARES, P., GÓMEZ-IZQUIERDO, E., SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, R., MALLO, F., GONZÁLEZ-BULNES, A. 2012. Prepubertal evolution of plasma leptin levels in gilts of thrifty genotype (Iberian pig) and lean commercial crosses (Large White x Landrace). *Res. Vet. Sci.* 93: 100-102.

- GOVONI, N., DA LASIO, R., COCCO, C., PARMEGGIANI, A., GALEATI, G., PAGOTTO, U., BRANCIA, C., SPINACI, M., TAMANINI, C., PASQUALI, R., FERRI, G. L.; SEREN, E. 2005a. Gastric immunolocalization and plasma profiles of acyl ghrelin in fasted and fasted-refed prepuberal gilts. *J. Endocrinol.* 188: 505-513.
- GOVONI, N., GALEATI, G., CASTELLANI, G., TAMANINI, C. 2005b. Leptin concentrations in plasma and follicular fluid from prepubertal gilts as influenced by fasting, refeeding and insulin. *Horm. Metab. Res.* 37: 152-158.
- GOVONI, N., DA LASIO, R., PARMEGGIANI, A., GALEATI, G., PAGOTTO, U., BRANCIA, C., SPINACI, M., PENAZZI, P., TAMANINI, C., PASQUALI, R.; SEREN, E. 2007. Acyl ghrelin and metabolic hormones in pregnant and lactating sows. *Reprod. Domest. Anim.* 42: 39-43.
- HAUSMAN, G. J., BARB, C. R., LENTS, C. A. 2012. Leptin and reproductive function. *Biochimie* 94: 2075-2081.
- HAYASHIDA, T., MURAKAMI, K., MOGI, K., NISHIHARA M., NAKAZATO, M., MONDAL, M. S., HORII, Y., KOJIMA, M., KANGAWA, K., MURAKAMI, N. 2001. Ghrelin in domestic animals: distribution in stomach and its possible role. *Domest. Anim. Endocrinol.* 21: 17-24.
- HEINZ, L; MOHR, K. 2006. Atlas de Farmacología. Elsevier. España. 264 pp.
- HOSODA, H., KOJIMA, M., KANGAWA, K. 2006. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *J. Pharmacol. Sci.* 100: 398-410.
- HOUPTE, K. A., BALDWIN, B. A., HOUPTE, T. R., HILLS, F. 1983. Humoral and cardiovascular responses to feeding in pigs. *Am. J. Physiol.* 244: 279-284.
- KLOK, M. D., JAKOBSDOTTIR, S., DRENT, M. L. 2007. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes. Rev.* 8: 21-34.
- KOJIMA, M., HOSADA, H., DATE, Y., NAKAZATO, M., MATSUO, H., KANGAWA, K. 1999. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-600.
- KOJIMA, M., KANGAWA, K. 2005. Ghrelin: structure and function. *Physiological Reviews* 85: 495-522.
- KOKETSU, Y., DIAL, G. D., PETTIGREW, J. E., MARSH, W. E., KING, V.L. 1996. Influence of imposed feed intake patterns during lactation on reproductive performance and on circulating levels of glucose, insulin, and luteinizing hormone in primiparous sows. *J. Anim. Sci.* 74:1036-1046.
- KUEHN, L. A., NONNEMAN, D. J., KLINDT, J. M., WISE, T. H. 2009. Genetic relationships of body composition, serum leptin, and age at puberty in gilts. *J. Anim. Sci.* 87: 477-483.
- KURSZ, K., ZIEBA, D. A. 2011. Ghrelin-mediated appetite regulation in the central nervous system. *Peptides* 32: 2256-2264.
- LA FLEUR, S. E. 2003. Daily rhythms in glucose metabolism: suprachiasmatic nucleus output to peripheral tissue. *J. Endocrinol.* 15: 315-322.
- LICINIO, J., CAGLAYAN, S., OZATA, M., YILDIZ, B. O., DE MIRANDA, P.B., O'KIRWAN, F., WHITBY, R., LIANG, L., COHEN, P., BHASIN, S., KRAUSS, R. M., VELDHIJIS, J. D., WAGNER A. J., DE PAOLI, A. M., MCCANN, S. M., WONG, M. L. 2004. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 4531-4536.
- LOUVEAU, I., QUESNEL, H., PRUNIER, A. 2000. GH and IGF-I binding sites in adipose tissue, liver, skeletal muscle and ovaries of feed-restricted gilts. *Reprod. Nutr. Dev.* 40: 571-578.
- MACHLIN, L. J., HORINO, M., HERTELENDY, F., KIPNIS, D. M. 1968. Plasma growth

- hormone and insulin levels in the pig. *Endocrinology* 82: 369-376.
- McCUSKER, R. H. y P. J. WANGSNES. 1979. Plasma insulin in lean and obese pigs during fasting, feeding and refeeding. *J. Anim. Sci.* 49:135.
- McCUSKER, R. H., WANGSNES, P. J., GRIEL, L. C. Jr., KAVANAUGH, J. F. 1985. Effects of during feeding, fasting and refeeding on growth hormone and insulin in obese pigs. *Physiol. Behav.* 35: 383-388.
- McMINN, J. E., LIU, S. M., LIU, H., DRAGATSIS, I., DIETRICH, P., LUDWIG, T., BOOZER, C. N., CHUA, S. C. Jr. 2005. Neuronal deletion of *Lepr* elicits diabetes in mice without affecting cold tolerance or fertility. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 289: E403-E411.
- MEIKLE, A., KULCSAR, M., CHILLIARD, Y. 2004. Effects of parity and body condition at parturition on endocrine and reproductive parameters of the cow. *Reproduction* 127: 727-737.
- MILJIC, D., PEKIC, S., DJUROVIC, M., DOKNIC, M., MILIC, N., CASANUEVA, F. F., GHATEI, M., POPOVIC, V. 2006. Ghrelin has partial or no effect on appetite, growth hormone, prolactin, and cortisol release in patients with anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 1491-1495.
- MONTAGUE, C. T.; FAROOQI, I. S., WHITEHEAD, J. P., SOOS, M. A., RAU, H., WAREHAM, N. J., SEWTER, C. P., MOHAMMED, S. N., HURST, J. A., CHEETMAN, C. H., EARLEY, A. R., BARNETT, A. H., PRINS, J. B., O'RAHILLY, S. 1997. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387: 903-908.
- MOSNIER, E., LE FLOCH, N., ETIENNE, M., RAMAEKERS, P., SEVE, B., PERE, M. C. 2010. Reduced feed intake of lactating primiparous sows is associated with increased insulin resistance during the peripartum period and is not modified through supplementation with dietary tryptophan. *J. Anim. Sci.* 88: 612-625.
- MUCCIOLI, G., LORENZI, T., LORENZI, M., GHÈ, C., ARNOLETTI, E., RASO, G. M., CASTELLUCCI, M., GUALILLO, O., MELI, R. 2011. Beyond the metabolic role of ghrelin: a new player in the regulation of reproductive function. *Peptides* 32: 2514-2521.
- NAKAZATO, M., MURAKAMI, N., DATE, Y., KOJIMA, M., MATSUO, H., KANGAWA, K., MATSUKURA, S. A. 2001. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409: 194-198.
- NESIC, D. M., STEVANOVIC, D. M., STANKOVIC, S. D., MILOSEVIC, V. L., TRAJKOVIC, V., STARCEVIC, V. P., SEEVERS, W. B. 2013. Age-dependent modulation of central ghrelin effects on food intake and lipid metabolism in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 710: 85-91.
- PÈRE, M. C., ETIENNE, M., DOURMAD, J. Y. 2000. Adaptations of glucose metabolism in multiparous sows: effects of pregnancy and feeding level. *J. Anim. Sci.* 78: 2933-2941.
- PÈRE, M. C., ETIENNE, M. 2007. Insulin sensitivity during pregnancy, lactation, and postweaning in primiparous gilts. *J. Anim. Sci.* 85:101-110.
- POORE, K. R., FOWDEN, A. L. 2004. The effects of birth weight and postnatal growth patterns on fat depth and plasma leptin concentrations in juvenile and adult pigs. *J. Physiol.* 558: 295-304.
- RAMÍREZ, J. L., COX, N. M., MOORE, A. B. 1997. Influence of exogenous insulin before breeding on conception rate and litter size of sows. *J. Anim. Sci.* 75- 1893-1898.
- RAMSAY, T. G., YAN, X., MORRISON, C. 1998. The obesity gene inswine: sequence and expression of porcine leptin. *J. Anim. Sci.* 76:484-490.
- RANDEVA, H. S., KARTERIS, E., LEWANDOWSKI, K. C., SAILESH, S., O'HARE,

- P., HILLSOUSE, E. W. 2003. Circadian rhythmicity of salivary leptin in healthy subjects. *Mol. Genet. Metab.* 78: 229-235.
- REYNOLDS, C. B., ELIAS, A. N., WHISNANT, C. S. 2010. Effects of feeding pattern on ghrelin and insulin secretion in pigs. *Domest. Anim. Endocrinol.* 39: 90-96.
- ROBEN, R. 1999. The structure of insulin. http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathophys/endocrine/pancreas/insulin_struct.html. [Consultado junio 2013].
- ROJKITTIKHUN, T., UVNÄS-MOBERG, K., EINARSSON, S. 1993a. Plasma oxytocin, prolactin, insulin and LH after 24 h of fasting and after refeeding in lactating sows. *Acta Physiol. Scand.* 148: 413-419.
- ROJKITTIKHUN, T., EINARSSON, S., ZILINSKAS, H., EDQVIST, L. E., UVNAS-MOBERG, K., LUNDEHEIM, N. 1993 b. Effects of insulin administration at weaning on hormonal patterns and reproductive performance in primiparous sows. *J. Vet. Med. A.* 40: 161-168.
- ROSENFELD, L. 2002. Insulin: discovery and controversy. *Clin. Chem.* 48: 2270-2288.
- SAAD, M. F., SAMANI, S., GINGERICH, R. L., RIAD-GABRIEL, M. G., KHAN, A., BOYADJIAN, R., JINAGOUDA, S D., ELTAWIL, K., RUDE, R. K., KAMDAR, V. 1997. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 579-84.
- SALADIN, R., DE VOS, P., GUERRE-MILLO, M., LETURQUE, A; GIRAD, J., STAEELS, B., AUWERX, J. 1995. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 377: 527-529.
- SALFEN, B. E., CARROLL, J. A., KEISLER, D. H. 2003. Endocrine responses to short-term feed deprivation in weaning pigs. *J. Endocrinol.* 178: 541-551.
- SALFEN, B. E., CARROLL, J. A., KEISLER, D. H., STRAUCH, T. A. 2004. Effects of exogenous ghrelin on feed intake, weight gain, behavior, and endocrine. *J. Anim. Sci.* 84: 1957-1966.
- SAN MIGUEL. A., DEL CAMPO, F., MAZÓN, M. A., ALONSO, N., CALVO, B., MARTÍN-GIL, F. J., AGUADO, P., ARRANZ, M. L. 2006. Estructura, funciones e importancia clínica de la leptina. *Química Clínica* 25: 5-9. <http://www.seqc.es/es/Publicaciones/1002/7/93/>. [Consultado junio 2013].
- SCHWARTZ, G. J., SEELEY, R. J., CAMPFIELD, L. A., BURN, P., BASKIN, D. G. 1996. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J. Clin. Invest.* 98: 1101-1106.
- SCHWARTZ, G. J., AZZARA, A. V., HEANER, M. K. 2013. Roles for central leptin receptors in the control of meal size. *Appetite*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2013.04.017>. [Consultado junio 2013].
- SCRIMGEOUR, K., GRESHAM, M. J., GILLES, L. R; THOMSON, P. C. T., WYNN, P. C., NEWMAN, R. E. 2008. Ghrelin secretion is more closely aligned to energy balance than with feeding behaviour in the grower pig. *J. Endocrinol.* 198: 135-145.
- SHIBATA, K., HOSODA, H., KOJIMA, M., KANGAWA, K., MAKINO, Y., MAKINO, I., KAWARABAYASHI, T., FUTAGAMI, K., GOMITA, T. 2004. Regulation of ghrelin secretion during pregnancy and lactation in the rat: possible involvement of hypothalamus. *Peptides* 25: 279-287.
- SHIYA, T., NAKAZATO, M., MIZUTA, M., DATE, Y., MONDAL, M. S., TANAKA, M., NOZOE, S., HOSODA, H., KANGAWA, K., MATSUKURA, S. 2002. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: 240-244.
- SMITH, D. R., KNABE, D. A., SMITH, S. B. 1996. Depression of lipogenesis in swine adipose tissue by specific dietary fatty acids. *J. Anim. Sci.* 74: 975-983.

- SPURLOCK, M. E., RANALLETA, M. A., CORNELIUS, S. G., FRANK, G. R., WILLIS, G. M., JI, S., GRANT, A. L., BIDWELL, C. A. 1998. Leptin expression in porcine adipose tissue is not increased by endotoxin but is reduced by growth hormone. *J. Interferon Cytokine R.* 18: 1051-1058.
- SUGINO, T., HASEGAWA, Y., KUROSE, Y., KOJIMA, K., KANGAWA, K., TERASHIMA, Y. 2004. Effects of ghrelin on food intake and neuroendocrine function in sheep. *Anim. Reprod. Sci.* 82: 183-194.
- TENA-SEMPERE, M. 2013. Ghrelin, the gonadal axis and the onset of puberty. *Endocr. Dev.* 25: 69-82.
- TORRES-ROVIRA, L., ASTIZ, S., CARO, A., LOPEZ-BOTE, C., OVILO, C., PALLARES, P., PÉREZ-SOLANA, M. L., SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, R., GÓNZALEZ-BULNES, A. 2012. Diet-induced swine model with obesity/leptin resistance for the study of metabolic syndrome and type 2 diabetes. *ScientificWorldJournal*. Doi:10.1100/2012/510149.
- TRUE, C., GROVE, K. L., SMITH, M. S. 2011. Beyond leptin: emerging candidates for the integration of metabolic and reproductive function during negative energy balance. *Front. Endocrinol.* Doi:10.3389/fendo.2011.00053.
- VANDERGRIFT, W. L., GIRAUDO, S. Q., CAMPION, D. R., SEERELEY, R. W. 1985. Growth, carcass composition and selected hormone concentrations of restricted-and *ad libitum*-fed pigs. *J. Anim. Sci.* 61: 1454-1459.
- WANGSNESS, P. J., MARTIN, R. J., GAHAGAN, J. H. 1977. Insulin and growth hormone in lean and obese pigs. *Am. J. Physiol.* 233: E104- E108.
- WHISNANT, C. S HARRELL, R. J. 2002. Affect of short-term feed restriction and re-feeding on serum concentrations of leptin, luteinizing hormone and insulin in ovariectomized gilts. *Domest. Anim. Endocrinol.* 22: 3-80.
- WHITLEY, N. C., O'BRIEN, D. J., QUINN, R. W., KEISLER, D. H., WALKER, E. L., BROWN, M. A. 2009. Milk leptin in sows and blood leptin and growth of their offspring. *J. Anim. Sci.* 87: 1659-1963.
- WREN, A. M., SEAL, L. J., COHEN, M. A., BRYNES, A. E., FROST, G. S., MURPHY, K. G., DHILLO, W. S., GHATEI, M. A., BLOOM, S. R. 2001. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 5992-5995.
- YADA, T., DEZAKI, K., SONE, H., KOIZUMI, M., DAMDINDORI, B., NAKATA, M., KAKEI, M. 2008. Ghrelin regulates insulin release and glycemia: physiological role and therapeutic potential. *Curr. Diabetes Rev.* 4:18-23.
- YIN, J., LI, X., LI, D., YUE, T., FANG, Q., NI, J., ZHOU, X., WU, G. 2009. Dietary supplementation with zinc oxide stimulates ghrelin secretion from stomach of young pigs. *J. Nutr. Biochem.* 20: 783-790.
- ZHAO, J., TAVERNE, M. A., VAN DER WEJIDEN, G. C., BEVERS, M. M., VAN DEN HURK, R. 2001. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) stimulates the development of cultured rat-antral follicles. *Mol. Reprod. Dev.* 58: 287-296.