

**DETERMINACION DE NIVELES SERICOS DE GHRELINA, HORMONA DEL  
CRECIMIENTO E INSULINA EN EL PERIODO DE DIFERENCIACION DEL  
TRACTO GASTROINTESTINAL EN BOVINOS DE TRES GRUPOS RACIALES  
EN TROPICO BAJO**

**FERNANDO HEREDIA FERREIRA**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE  
FACULTAD DE SALUD  
POSGRADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS  
ESCUELA DE CIENCIAS BASICAS**

**DETERMINACION DE NIVELES SERICOS DE GHRELINA, HORMONA DEL  
CRECIMIENTO E INSULINA EN EL PERIODO DE DIFERENCIACION DEL  
TRACTO GASTROINTESTINAL EN BOVINOS DE TRES GRUPOS RACIALES  
EN TROPICO BAJO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TITULO DE  
MAGISTER EN CIENCIAS BIOMEDICAS**

**FERNANDO HEREDIA FERREIRA**

**DIRECTOR: RÓMULO CAMPOS GAONA. MV, MSc, DSc.  
PROFESOR ASOCIADO  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
SEDE PALMIRA**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE  
FACULTAD DE SALUD  
POSGRADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS  
ESCUELA DE CIENCIAS BASICAS**

**Cali, Valle del Cauca, septiembre 2011**



*[Handwritten signature of Leonardo Fierro P.]*

Dr. LEONARDO FIERRO P. MD., PhD  
Director Postgrado Ciencias Biomédicas

Jurado *[Handwritten signature of Mildrey Mosquera.]*  
MILDREY MOSQUERA., MSc

Jurado *[Handwritten signature of Hugo Sanchez Guerrero.]*  
HUGO SANCHEZ GUERRERO ., PhD

Jurado *[Handwritten signature of Luis Fernando Uribe Velásquez.]*  
LUIS FERNANDO URIBE ., MSc, PhD  
(Teleconferencia)

El presente trabajo de investigación fue financiado por grupo A1 de Colciencias “Conservación, mejoramiento y utilización del ganado criollo Hartón del Valle y otros recursos genéticos animales en el sur occidente Colombiano”. De la Universidad Nacional de Colombia, sede Palmira.

## DEDICATORIA

**Iod He Vau He**, a quien debemos todo.

A mis amados hijos y esposa, quienes son la razón de todos mis esfuerzos y por quienes lucho cada día de mi existencia.

A mi amada familia, los que están y los que ya partieron. ¡ como los amo !

## **AGRADECIMIENTOS**

A Rómulo Campos Gaona, director del trabajo de investigación y líder, junto con Carlos Vicente Durán Castro, del grupo A1 de Colciencias “Conservación, mejoramiento y utilización del ganado criollo Hartón del Valle y otros recursos genéticos animales en el sur occidente Colombiano”. De la Universidad Nacional de Colombia, sede Palmira.

A los propietarios y trabajadores de las haciendas “La Ondina”, “Hacienda Paso Ancho” y “La Ruiza” que facilitaron los terneros y colaboraron en el manejo de los animales.

A Leonidas Giraldo Patiño, por su incondicional apoyo y trabajo hombro a hombro en la recolección de las muestras; a Daniel Mateus, Raúl Andrés Molina B., Erika Andrea Hernández, Katherine García Alegría y Paola Páez que generosamente colaboraron también en ello.

Agradecimiento especial a Luis Eduardo Zapata Castillo y los miembros de mi familia que fueron un soporte y apoyo permanente.

## CONTENIDO

|   |    |
|---|----|
| RESUMEN.....                            | 12 |
| ABSTRACT .....                          | 14 |
| INTRODUCCION.....                       | 16 |
| 1. ESTADO DEL ARTE .....                | 18 |
| 1.1. GHRELINA.....                      | 18 |
| 1.1.1 ORIGEN.....                       | 19 |
| 1.1.2 ESTRUCTURA.....                   | 19 |
| 1.1.3 BIOQUIMICA.....                   | 20 |
| 1.1.4. DETERMINACION .....              | 21 |
| 1.1.5. FISILOGIA.....                   | 21 |
| 1.1.6. USO Y APLICACIONES.....          | 22 |
| 1.2. HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH) ..... | 24 |
| 1.2.1. ORIGEN.....                      | 24 |
| 1.2.2. ESTRUCTURA.....                  | 25 |
| 1.2.3. BIOQUIMICA.....                  | 25 |
| 1.2.4. DETERMINACION .....              | 26 |
| 1.2.5. FISILOGIA.....                   | 26 |
| 1.2.6 USO Y APLICACIONES.....           | 27 |
| 1.3. INSULINA.....                      | 28 |
| 1.3.1 ORIGEN Y ESTRUCTURA .....         | 28 |
| 1.3.2 BIOQUIMICA.....                   | 29 |
| 1.3.3 DETERMINACION .....               | 29 |
| 1.3.4. FISILOGIA.....                   | 29 |

|   |    |
|---|----|
| 1.4.1. CAMBIOS ANATOMICOS .....   | 30 |
| 1.4.2. CAMBIOS FISIOLÓGICOS .....   | 31 |
| 1.4.3. GÓTERA ESOFÁGICA .....   | 33 |
| 1.5. POTENCIAL DE CRECIMIENTO .....   | 34 |
| 1.5.1. RELACION DE GANACIA DE PESO .....  | 34 |
| 2. MATERIALES Y METODOS.....  | 37 |
| 3. RESULTADOS Y DISCUSION .....   | 42 |
| 3.1 CRECIMIENTO .....   | 42 |
| 3.2 PROTEINA.....   | 52 |
| 3.3 GLUCOSA.....  | 56 |
| 3.4 INSULINA .....  | 60 |
| 3.5 GHRELINA.....   | 66 |
| 3.6 HORMONA DEL CRECIMIENTO.....  | 71 |
| 3.7. INTEGRACION ENTRE CRECIMIENTO, DIFERENCIACION DEL TGI Y<br>LAS HORMONAS GHRELINA, HORMONA DEL CRECIMIENTO E INSULINA.<br>..... | 74 |
| 4. CONCLUSIONES .....   | 79 |
| 5. RECOMENDACIONES.....   | 80 |
| BIBLIOGRAFIA.....   | 81 |



## LISTA DE CUADROS

|  |    |
|--|----|
| <b>Cuadro 1.</b> Desarrollo postnatal del rumen y abomaso en litros totales y en porcentaje respecto de los cuatro divertículos gástricos. ....                | 33 |
| <b>Cuadro 2.</b> Valores de GDP para seis períodos experimentales.....   | 45 |
| <b>Cuadro 3.</b> Valores promedio en ganancia de peso diario en gramos para tres razas.....  | 47 |
| <b>Cuadro 4.</b> Valores de ganancia de peso diario en gramos para seis períodos experimentales. Grupo de terneros de peso bajo .....                          | 48 |
| <b>Cuadro 5.</b> Valores de ganancia de peso diario en gramos para seis períodos experimentales. Grupo de terneros de peso alto.....                           | 49 |
| <b>Cuadro 6.</b> Peso en Kg para los seis períodos experimentales. En los dos grupos de terneros según su peso.....  | 50 |
| <b>Cuadro 7.</b> Peso medio por rangos de edad en tres razas.....  | 52 |
| <b>Cuadro 8.</b> Valores de concentración sérica de proteína (g/dL) para seis períodos experimentales.....   | 54 |
| <b>Cuadro 9.</b> Concentración sérica de proteína en g/dL, por razas.....  | 55 |
| <b>Cuadro 10.</b> Concentración sérica de proteína en g/dL, por rangos de edad ....  | 55 |
| <b>Cuadro 11.</b> Promedios en ganancia de peso diario, niveles séricos de proteína y glicemia para tres razas bovinas en los primeros seis meses de edad..... | 57 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Cuadro 12.</b> Ganancia de peso diario, niveles séricos de proteína y glicemia en distintos rangos de edad.....   | 58 |
| <b>Cuadro 13.</b> Promedios en ganancia de peso diario, niveles séricos de proteína, glucosa, insulina, ghrelina y hormona del crecimiento en los primeros seis meses de vida .....        | 61 |
| <b>Cuadro 14.</b> Promedios en ganancia de peso diario, niveles séricos de proteína, glucosa, insulina, ghrelina y hormona del crecimiento por rangos de edad para tres razas.....         | 63 |
| <b>Cuadro 15.</b> Niveles séricos de insulina, ghrelina y hormona del crecimiento por rangos de edad.....  | 63 |
| <b>Cuadro 16.</b> Coeficientes de correlación de Pearsons. ....  | 65 |
| <b>Cuadro 17.</b> Niveles séricos de insulina, ghrelina y hormona del crecimiento en tres razas.....   | 72 |
| <b>Cuadro 18.</b> Promedios en insulina, ghrelina y hormona del crecimiento por rangos de edad en los primeros seis meses de vida para las raza Brahman, Holstein y Hartón del valle. .... | 76 |

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Promedios de ganancia de peso diario en gramos para cada raza. 464
- Figura 2.** Ganancia de peso diario por rangos de edad para tres grupos raciales en el período predestete..... 46
- Figura 3.** Ganancia de peso diario en gramos para seis períodos experimentales en el grupo de terneros de peso bajo. ....48
- Figura 4.** Ganancia de peso diario en gramos para seis períodos experimentales. en el grupo de terneros de peso alto. ....49
- Figura 5.** Promedios de pesos obtenidos en terneros en tres razas por rangos de edad en los primeros meses de vida.....50

## RESUMEN

Ghrelina, es un péptido de 28 aminoácidos, producido principalmente en el estómago, es una hormona que actúa en el hipotálamo como secretagogo de la hormona del crecimiento, logrando de manera indirecta su liberación, así mismo, aumenta la motilidad del tubo digestivo y tiene actividad orexigénica.

El proceso de transformación de monogástrico a rumiante conlleva cambios y adaptaciones tanto estructurales como fisiológicas. Este proceso involucra secreciones digestivas y hormonas que tienen incidencia en las fases digestivas desde actividad orexigénica preprandial como la ghrelina, hasta el metabolismo y la utilización o disposición final de los nutrientes por parte del organismo en lo cual intervienen directamente la insulina y hormona de crecimiento, cuantificadas en este trabajo.

El bovino presenta características especiales en el desarrollo del tracto gastrointestinal (TGI). En pocas semanas pasa de monogástrico a rumiante, en el cual el rumen se constituirá en la principal cámara fermentativa. Existe un amplio conocimiento sobre diferentes factores que determinan el desarrollo del rumen, entre ellos el efecto de la fibra y la fermentación rápida de carbohidratos solubles. Así mismo, se conocen algunos trabajos que muestran la influencia de varias hormonas, en especial las orexigénicas que modifican el desarrollo del TGI.

El objetivo del trabajo consistió en monitorear el crecimiento y determinar las concentraciones séricas de algunas hormonas (Ghrelina, hormona del crecimiento e insulina), relacionadas con el crecimiento, en tres grupos raciales de bovinos, entre el nacimiento y los seis meses de edad.

Fueron seleccionados ocho animales de cada una de las razas Hartón del Valle, Holstein Friesian y Brahman. Mensualmente se determinó el peso y se colectaron muestras de sangre de las que se obtuvo suero sanguíneo por centrifugación. Mediante refractometría directa se determinó proteína, la glucosa por análisis enzimático colorimétrico, mientras que las hormonas insulina y ghrelina se analizaron por Radioinmunoanálisis de fase sólida (RIA) y la hormona del crecimiento (HG) a través de prueba de Elisa.

Se efectuó un diseño factorial con dos efectos principales (raza y mes de muestreo), y un bloqueo final teniendo en cuenta el peso de los animales. Estadísticamente el análisis de varianza mostró diferencia significativa para los efectos principales. Los valores medios encontrados en un total de 141 muestras fueron: ganancia de peso 520 g/día; proteína 5,56 mg/dL; glucosa 89,88 mg/dL; Insulina 41,49  $\mu$ UI/mL; Ghrelina 199,68 pg/mL; HG 12,87 ng/mL. Las conclusiones muestran una relación entre los patrones de crecimiento y los grupos raciales. Se encontraron diferencias en los valores tanto de hormonas como de indicadores asociados al tiempo de muestreo. Los valores presentados para ghrelina, GH e insulina y su relación entre sí, son los primeros informados para bovinos en condiciones de trópico colombiano.

En el análisis de correlación de Pearson, no se encontró correlación entre las variables hormona de crecimiento, ghrelina, insulina, glucosa y proteína.

**PALABRAS CLAVE:** Ghrelina, insulina, hormona del crecimiento, crecimiento, diferenciación tracto gastrointestinal, rumiantes, bovinos.

## ABSTRACT

Ghrelin is a peptide of 28 amino acids, produced mainly in the stomach, a hormone that acts on the hypothalamus as a secretagogue of growth hormone, making his release indirectly, likewise, increased gut motility and has orexigenic activity.

The transformation of monogastric to ruminant involves changes both structural and physiological adaptations. This process involves digestive secretions and hormones that have an impact on the digestive phase from activities orexigenic preprandial such as ghrelin, to the metabolism and utilization or disposal of nutrients by the body which are directly involved insulin and growth hormone quantified in this work.

The veal have special characteristics in the development of gastrointestinal tract (GIT). In a few weeks pass from monogastric to ruminant, in which the rumen will become the main fermentation chamber. There is a wide knowledge about different factors that determine the development of the rumen, including the effect of fiber and rapid fermentation of soluble carbohydrates. Likewise, some works are known that show the influence of some hormones, especially orexigenic amending the development of GIT.

The aim of this study was to monitor growth and determine serum levels of some hormones (Ghrelin, Growth Hormone and Insuline), related to growth in three breeds of cattle, from birth to six months.

Eight animals were selected from each of the races "Hartón del Valle", Holstein Friesian and Brahman. Weight was determined monthly and collected blood samples of blood serum was obtained by centrifugation. Direct refractometric

analyzed for protein, glucose by enzymatic colorimetric analysis, while the hormones insulin and ghrelin were analyzed by solid phase Radioinmunonálisis (RIA) and growth hormone (GH) by ELISA test.

We performed a factorial design and separation in blocks for body weight of the calves, with two main effects (race and month of sampling). Statistically, the ANOVA showed significant difference for main effects. The mean values found in a total of 141 samples were: weight gain 520 g / day, protein 5.56 mg/dL; glucose 89.88 mg/dL; insulin 41.49 mUI/mL, ghrelin 199.68 pg/mL; HG 12.87 ng/mL. The findings show a relationship between growth patterns and racial groups. We found differences in levels of hormones and associated indicators and sampling time. The values presented for ghrelin, insulin, GH and its relationship with it, are the first reported for cattle in tropical conditions in Colombia.

In the analysis of Pearson correlation, there was no correlation between growth hormone, ghrelin, insulin, glucose and protein.

**KEY WORDS:** Ghrelin, insulin, growth hormone, growth, differentiation, gastrointestinal tract, ruminants, cattle.

## INTRODUCCION

Ghrelina, es un péptido de 28 aminoácidos, producido principalmente en las células oxínticas del estómago, es una hormona que actúa en el hipotálamo como ligando natural del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS-R) (Kojima et al, 1999), logrando de manera indirecta su liberación, así mismo, aumenta la motilidad del tubo digestivo y tiene actividad orexigénica. Su conocimiento ha abierto una nueva puerta que conduce a entender con nuevos conceptos la fisiología del anabolismo, alimentación, la conducta, y la homeostasis para la secreción de la hormona del crecimiento por parte de la hipófisis y la motilidad gastrointestinal a través de las interacciones del intestino - cerebro.

En la industria ganadera, la edad y peso al destete y la edad del primer parto, son indicadores de la eficiencia lograda durante la fase de cría, etapa en la que los costos de producción que inciden en el total de costos generales de la industria, son susceptibles de mejorar gracias a la posibilidad de lograr mayor eficiencia nutricional con la intervención sobre el proceso natural de consumo de alimentos y la actividad de las hormonas involucradas en el desarrollo y crecimiento. Actualmente, se considera que se deben redoblar esfuerzos en estudios sobre crecimiento y desarrollo de bovinos con objetivo de potenciar el crecimiento (Campos, 2008).

Los primeros meses de vida de los mamíferos y en especial de los rumiantes, son los que muestran una mejor conversión alimento-incremento de peso y desarrollo y por lo tanto, una etapa en la que el costo-beneficio justifica el suministro de alimento de alta calidad nutricional, a la par que se va desarrollando el rumen. Estos cambios en el desarrollo y capacidad que se dan en el rumen y en el abomaso son de diferente proporción, dándole mayor relevancia al desarrollo del rumen a través del tiempo como principal mecanismo de transformación de monogástrico a rumiante.



El bovino presenta características especiales en el desarrollo del tracto gastrointestinal (TGI). En pocas semanas pasa de monogástrico a rumiante, en el cual el rumen se constituirá en la principal cámara fermentativa. Existe un amplio conocimiento sobre diferentes factores que determinan el desarrollo del rumen, entre ellos el efecto de la fibra y la fermentación rápida de carbohidratos solubles.

El mayor desarrollo del rumen conlleva a poder obtener el beneficio de forrajes y por ende, de alimento de menor costo. Este proceso de transformación de monogástrico a rumiante conlleva cambios y adaptaciones tanto estructurales como fisiológicas (Rotger, 2004). El proceso involucra secreciones digestivas y hormonas que tienen incidencia en las fases digestivas desde actividad orexigénica preprandial como la ghrelina, hasta el metabolismo y la utilización o disposición final de los nutrientes por parte del organismo en lo cual intervienen directamente las hormonas insulina y hormona del crecimiento, cuantificadas en este trabajo.

Se hace necesario obtener mayor conocimiento sobre la fisiología del tubo digestivo en este período clave del desarrollo y de los procesos nutricionales, con este propósito es que se busca como objetivo del presente trabajo obtener una plataforma de base en cuanto a información sobre las concentraciones fisiológicas de las hormonas ghrelina, hormona del crecimiento e insulina, como posibles precursoras de este proceso en rumiantes y más concretamente en el período de transición de monogástrico a rumiante. De igual manera, abrir la posibilidad de posteriores investigaciones que conduzcan a una mejor interpretación de los parámetros endocrinos y fisiológicos, relacionados con el crecimiento e incremento de peso.

Se espera, más adelante poder desarrollar procesos de inducción y/o modificación del desarrollo y la capacidad ruminal que conduzcan a mejorar las tasas de crecimiento de bovinos en forma eficiente en producción y reproducción.

## 1. ESTADO DEL ARTE

En diciembre de 1999 fue presentado a la comunidad científica un nuevo descubrimiento, Kojima *et al.*, logaron aislar e identificar un péptido de 28 aminoácidos, producido principalmente en el estómago, al que llamaron ghrelina, una hormona que actúa en el hipotálamo como secretagogo de la hormona del Crecimiento, incrementando de manera indirecta su liberación, aumentando la motilidad del tubo digestivo y con actividad orexigénica. El aislamiento y caracterización de la ghrelina, el ligando natural para el receptor del factor liberador de la hormona del Crecimiento, ha abierto una nueva puerta que conduce a entender con nuevos conceptos la fisiología del anabolismo, alimentación, la conducta y la homeostasis para la secreción de la hormona del crecimiento por parte de la hipófisis y la motilidad gastrointestinal a través de las interacciones del intestino-cerebro. Otros péptidos, como las hormonas [Motilina (Xu, *et al.*, 2005), Obestatina, Hormona Liberadora de la Tirotropina (Taché, 2006), el Polipéptido Activador de la Adenilato Ciclasa de la Pituitaria (PACAP), la Hormona Liberadora de la Gonadotropina (GnRH), la Leptina, la Galanina, Neuropeptido Y, Somatostatina (Schonbrunn, 2008)] del intestino; el cerebro y otros tejidos también juegan un papel en la modulación de la secreción de GH en mamíferos (Anderson *et al.*, 2005).

### 1.1. GHRELINA

Desde 1997, Jeanrenaud (antes de conocer la ghrelina), ya opinaba que la regulación del peso corporal dependía de diversos procesos en los que el sistema nervioso central juega un papel importante. Una de las primeras regiones reconocidas fue el hipotálamo, cuyo núcleo ventromedial se considera el centro de

la saciedad, mientras que en el núcleo hipotalámico lateral radica el centro del hambre.

### **1.1.1 ORIGEN**

La ghrelina (de la raíz proto-indoeuropea *ghre-*, que significa crecer) (Méndez *et al.*, 2006), el nombre también puede indicar la abreviatura de GH, seguido de "*relin*" un sufijo que significa la liberación de la sustancia (Dupont *et al.*, 2010), es un péptido de 28 aminoácidos producido principalmente en las células oxínticas del estómago que actúa como ligando natural del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS-R) (Kojima *et al.*, 1999). Sus lugares de síntesis son principalmente el estómago y el duodeno (Cummings, 2003).

El 90% de la ghrelina del organismo se origina en el *fundus gastricus*. También se encuentra en otros órganos incluido el rumen, intestino, páncreas y sistema inmunológico (Hayashida *et al.*, 2001).

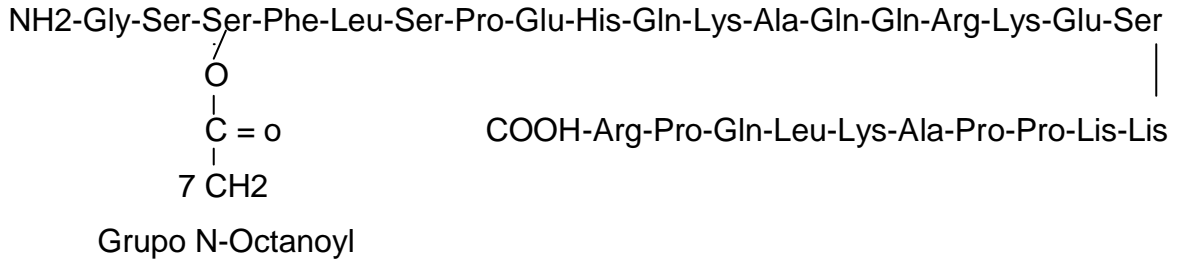
Dos subtipos de receptores de ghrelina se han identificado y se han nombrado GHS-R1a y GHS-R1b (Mazzocchi *et al.*, 2004). Células ghrelina-inmunoreactivas fueron encontradas ampliamente distribuidas del cuello a la base de las glándulas oxínticas del estómago de humanos, bovinos, ovinos, cerdos y caballos (Hashizume *et al.*, 2005).

### **1.1.2 ESTRUCTURA**

La hormona ghrelina es una secuencia peptídica de 28 aminoácidos, con un peso molecular de 3315 daltons (Maes *et al.*, 2001), cuyo tercer residuo, la serina está

unida a un ácido graso, el ácido n-octanoico, indispensable para su actividad biológica.

La siguiente es la secuencia de aminoácidos de la ghrelina de rata (tomado de Anderson *et al.*, 2005):



### 1.1.3 BIOQUIMICA

Un porcentaje mayor de la ghrelina circulante es no acilada pero ésta posee algunas actividades biológicas diferentes a estimular la secreción de hormona del crecimiento, la ghrelina acilada u octanoylizada, lo es gracias a un proceso post-traslacional catalizado por una enzima, la ghrelin O-Acyltransferasa (GOAT) (Castañeda *et al.*, 2010), que ataca el ácido n-octanoico del residuo aminado de la serina 3 en la cadena peptídica (Vizcarra *et al.*, 2006). Esta modificación es esencial para lograr su actividad endocrina. La acilación es necesaria para ligar y la activación de GHS R1 que parece ser esencial para algunas pero no todas las actividades biológicas (Fujimiya *et al.*, 2006), pero ambas formas son importantes para la homeostasis de energía (ThidarMyint *et al.*, 2006); conceptos que fueron reforzados por el mismo autor en 2008 observando en terneros una mayor concentración de ghrelina activa preprandial en alimentación en horarios fijos, lo que sugiere que la ghrelina está involucrada también en la regulación del apetito en rumiantes (ThidarMyint *et al.*, 2008).

#### 1.1.4. DETERMINACION

Para la determinación de hormonas y sus metabolitos pueden utilizarse diversos métodos: químicos, espectrofotométricos, cromatográficos. Los más utilizados para la ghrelina son las técnicas inmunoquímicas: radioinmunoanálisis (RIA), enzimoimmunoanálisis (EIA), fluoroinmunoanálisis (FIA) y quimioluminoinmunoanálisis.

#### 1.1.5. FISILOGIA

En el trabajo de Rincón (2007) sobre la ghrelina, como péptido modulador del metabolismo energético y la homeostasis de la glucosa, menciona que al igual que los secretagogos de GH sintéticos, la ghrelina aumenta potentemente la liberación de hormona de crecimiento (GH) (Rincón, 2007), actuando en la glándula pituitaria (Takahashi *et al.*, 2009) y en el hipotálamo lateral. También teóricamente inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias y antagoniza a la leptina. La ghrelina puede atravesar la barrera hematoencefálica (Banks *et al.*, 2002) y ligarse a los receptores en el cerebro. Los receptores de ghrelina son principalmente expresados en el núcleo *arcuato* del hipotálamo donde ellos son asociados localmente con la expresión del neuropéptido Y (NPY) (Olszewski *et al.*, 2008). Los efectos estimulatorios de la hormona ghrelina, en la secreción de la hormona de crecimiento (GH), se han informado en los animales domésticos, en ratas y, en humanos (ThidarMyint *et al.*, 2006).

Desde el descubrimiento y caracterización de la ghrelina como un liberador de la hormona del crecimiento y como un factor orexigénico en su forma acilada, ésta ha sido conocida como una molécula pleiotrópica, con efectos neuroendocrinos, no endocrinos y metabólicos que no necesariamente requiere la presencia del receptor GHS-R1a (Gauna, 2006), en donde especifica la actividad secretagoga

de la ghrelina de manera independiente del receptor del factor liberador de la hormona del crecimiento tipo 1. Un número creciente de reportes sobre la presencia de sitios obligatorios específicos reconocidos por ghrelina acilada y no acilada, sugiere que GHS-R1a, no sea el único receptor de ghrelina. El GHS-R es un receptor huérfano, es decir, no conoce ligando natural (Kojima *et al.*, 2001). El GHS-R1a, es expresado en muchos tejidos centrales y periféricos, pero predominantemente en la unidad hipotálamo-pituitaria y su distribución está perfectamente encuadra en los primeros reportes de la regulación inducida por ghrelina sobre el balance de energía (Wierup, 2004) y liberación de hormona del crecimiento. Además varios estudios *in vivo* muestran una acción de ghrelina acilada en el metabolismo de la glucosa (Gauna, 2006).

#### **1.1.6. USO Y APLICACIONES**

La ghrelina fisiológicamente aumenta el consumo de alimentos y estimula la adipogénesis, la motilidad gastrointestinal, la motilidad del yeyuno (Zhang *et al.*, 2005), la secreción ácida gástrica y tiene otras funciones hormonales, cardiovasculares, pulmonares y sobre la función inmune (Soares, 2008), adicionalmente, disminuye la oxidación de las grasas (Bradford, 2008). La actividad de la ghrelina requiere de la presencia de asparagina, aminoácido que interviene en los procesos metabólicos del sistema nervioso central y de residuos de histidina (Jang *et al.*, 2008). La producción de ghrelina depende del contacto de las células estomacales con los alimentos, siendo inversamente proporcional a la cantidad de ingesta alimenticia. Se ha demostrado que el estómago regula de manera independiente la producción de ghrelina no solo al comer sino también cuando el individuo recibe estímulos externos como olores y sabores y que la expresión de la ghrelina puede estimularse por la hipoglucemia (Broglio *et al.*, 2004) y suprimirse por hiperglicemia (Nakagawa *et al.*, 2002) e ingestión de azúcar (Tschöp, 2000).

Diversas informaciones sugieren que la ghrelina integra la respuesta hormonal y metabólica tras el ayuno previo de alimento, mecanismo que podría involucrar la insulina y la activación de otros mecanismos dedicados a mantener las concentraciones de glucosa (Vizcarra *et al.*, 2007), es así como en el transcurso del día, los niveles de ghrelina en plasma se elevan en ausencia de ingesta y disminuyen rápidamente en forma postprandial. Esto sugiere que el péptido juega un papel en la regulación de corto plazo y así se ha observado en diferentes trabajos publicados (ThidarMyint *et al.*, 2006, Greca, 2006), que la ghrelina administrada en forma exógena a roedores y en bovinos tiene vida media corta, produce aumento de la ingesta de alimentos y disminuye el catabolismo del tejido graso (Greca, 2006).

Itoh *et al.*, (2005), realizaron un trabajo con 20 bovinos Holstein, los cuales recibieron inyecciones intravenosas de ghrelina y GHRH encontrando que las concentraciones de GH eran más altas en animales en crecimiento como los terneros y que estas decaen gradualmente con el paso de los meses y la maduración consecuente.

Un experimento del grupo encabezado por Miura *et al.*, (2004), en el que evalúan cambios en las concentraciones plasmáticas de ghrelina y GH en tres vacas Holstein maduras y tres terneras de tres meses de edad con alimentación a tiempos fijos, presentaron resultados similares en cuanto al decrecimiento de las concentraciones de ghrelina después de alimentarlos, hubo diferencias significativas entre los adultos y los terneros. La actividad mediadora de la liberación de hormona del crecimiento es debida a GHS-R 1a y la actividad orexigénica debida a la ghrelina acilada (Sun *et al.*, 2003, Gauna, 2006).

Similares resultados en cuanto a la fluctuación de la concentración de ghrelina pre y postprandial se ha encontrado en terneros castrados del cruce racial simmenthal x angus (Wertz-Lutz *et al.*, 2006).

Hay evidencias probadas de que la ghrelina en ambos subtipos (acilada y no acilada) al igual que sus receptores son expresados en la zona glomerular de las glándulas adrenales. También se ha investigado el posible papel del sistema de la ghrelina en la regulación funcional de la corteza suprarrenal en humanos, encontrándose que la ghrelina no afecta significativamente ni estimula la secreción basal de aldosterona de las células de la zona glomerular (ZG) cultivadas, sin embargo, si incrementa la actividad proliferativa y disminuye la proporción de muerte por apoptosis de células de la zona glomerular (Mazzocchi *et al.*, 2004).

## **1.2. HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)**

### **1.2.1. ORIGEN**

En los mamíferos, la hormona del crecimiento, además de ser secretada por la glándula pituitaria, es sintetizada por linfocitos, la placenta, la glándula mamaria, la glándula pineal y el cerebro, lo cual sugiere efectos tanto paracrinos como autocrinos (Lílido, 2007). Las células endocrinas de la adenohipófisis segregan seis hormonas peptídicas o polipeptídicas (Hormona del crecimiento (GH); Prolactina (PRL); Hormona estimulante de la tiroides o tirotrópina (TSH); Hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH); Hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH)) que se almacenan en gránulos secretores hasta que se recibe el factor de liberación y se produce la exocitosis a la sangre; entre ellas está la hormona del crecimiento (GH), producida por células acidófilas que forman el 50% de todas las células de la adenohipófisis. El hipotálamo es el encargado de controlar la secreción hipofisaria de GH. La regulación hipotalámica de la actividad endocrina de la adenohipófisis se realiza por vía hormonal a través del sistema porta hipofisario. El hipotálamo secreta neurohormonas que llegan hasta la adenohipófisis vía sanguínea, somatostatina (GHIH) y hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH). Cuando segrega sobre la hipófisis una



cantidad de somatostatina, provoca un efecto inhibitor tónico, que evita la formación de GH. Sin embargo, no es el cese del vertido de somatostatina lo único necesario para que tenga lugar la producción de GH, sino que el hipotálamo, también tiene que secretar la neurohormona liberadora de GH (GHRH) (Guyton, 1996).

### **1.2.2. ESTRUCTURA**

La hormona del crecimiento posee una secuencia de aminoácidos producida en la hipófisis anterior por células acidófilas o somatotrofos, está constituida por una cadena polipeptídica de 190-191 aminoácidos y tiene un peso molecular de 22.000 daltons (Kopchick, 2001).

### **1.2.3. BIOQUIMICA**

La secreción de la hormona del crecimiento es controlada por la hormona liberadora de la somatotrofina (Guyton, 1996) que es liberada en el núcleo ventromedial del hipotálamo y su hormona antagónica, la somatostatina también llamada hormona Inhibidora de la somatotrofina que es secretada en el núcleo preóptico del hipotálamo.

La vida media en sangre de la hormona del crecimiento puede tener una duración de 6 a 20 minutos, se une específicamente a receptores ubicados en la membrana celular y, mediante el mecanismo del AMP cíclico desencadena las funciones celulares respectivas. Su secreción está bajo el control de factores hipotalámicos (Blum *et al.*, 2007), como la hormona liberadora de la somatotropina (GH-RH), la hormona Inhibidora de la liberación de somatotropina (GH-IH) o somatostatina

(SST) y la ghrelina que como ya se ha mencionado (Kojima *et al.*, 1999), actúa como ligando del receptor natural de secretagogos de la hormona liberadora de GH y tiene actividad estimulante de la liberación de hormona del crecimiento, hormona anabólica crucial para el crecimiento del hueso largo, crecimiento del músculo, homeostasis de energía y el metabolismo de proteínas, azúcares, grasas y minerales en los mamíferos (Anderson *et al.*, 2005). Además, es influenciada indirectamente por el grupo de hormonas que controlan el metabolismo y la homeostasis de energía.

#### **1.2.4. DETERMINACION**

Para determinar los niveles de GH en suero se utilizan inmunoanálisis no isotópicos automatizados que han hecho asequible a los laboratorios y público en general su determinación. Hoy en día se utilizan más comúnmente los reactivos comerciales para radioinmunoanálisis (Matamoros, 2002).

#### **1.2.5. FISIOLOGIA**

La hormona del crecimiento se encuentra en la glándula hipófisis de todos los mamíferos, reptiles, batracios, aves y peces y ejerce su acción en todos los tejidos del organismo con la excepción del sistema nervioso, glándulas tiroideas, adrenales y retina.

Es bien sabido que la hormona GH ejerce influencia sobre el metabolismo de las proteínas y muy especialmente en el sentido de aumento de la retención de nitrógeno por el organismo. Disminuye la pérdida de nitrógeno en la orina en forma de urea o de otros productos de desecho nitrogenados lo que indica retención de los mismos. Adicionalmente, otro efecto quizá más importante de GH se refiere al

aumento de la permeabilidad de las células a los aminoácidos con lo que se favorece la formación de las masas musculares, acciones que desde la década de los 80 son bien conocidas (McDonald, 1987).

La GH ejerce su acción directa afectando el metabolismo de las proteínas, lípidos, hidratos de carbono y otras funciones. La acción indirecta de la GH sobre el crecimiento la realiza estimulando la secreción y liberación por el hígado de polipéptidos, factores de crecimiento denominados somatomedina C y somatomedina A, sustancias estas también llamadas factores de crecimiento (Lílido y Ramirez, 2007).

La hormona del crecimiento actúa en los huesos largos, estimulando la condrogénesis a nivel de la placa epifisaria hasta lograr la completa fusión y osificación de la epífisis y la diáfisis en el animal adulto y en los huesos planos promueve la acción combinada de los osteoblastos sobre la superficie y cavidades para promover el depósito de proteínas (células condrocíticas y osteogénicas), además, estimula la multiplicación de las células óseas y transforma condrocitos en células osteogénicas y también estimula a los osteoclastos que eliminan el hueso viejo; el resultado es el crecimiento en grosor del hueso. Esta acción de la GH sobre los huesos planos se mantiene durante toda la vida (Frandsen, 1996).

### **1.2.6 USO Y APLICACIONES**

“La GH es una clásica hormona anabólica, única hormona capaz de estimular un crecimiento rápido e integral del organismo animal, incrementa la absorción de aminoácidos por las células de todos los tejidos, la retención de nitrógeno por incremento de la síntesis de proteínas por los ribosomas, disminuye la proteólisis celular utilizando el adipocito como fuente energética, promueve el crecimiento

muscular magro del organismo al estimular la proteosíntesis, moviliza el tejido graso y estimula la secreción de leche (efecto galactopoyético)” (Lílido, 2007).

### **1.3. INSULINA**

#### **1.3.1 ORIGEN Y ESTRUCTURA**

La insulina (del latín *insula*, "isla") es una hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, producida y segregada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, en forma de precursor inactivo llamado proinsulina (entre un 10 al 15% de la insulina detectada por radioinmunoensayo, corresponde a proinsulina). Ésta pasa al aparato de Golgi, donde se modifica, eliminando una parte y uniendo los dos fragmentos restantes mediante puentes disulfuro. Las células beta de los islotes de Langerhans producen en los humanos cerca de cincuenta unidades por día de insulina; el páncreas secreta cantidades equimolares de insulina y péptido C, regulado por el sistema nervioso autónomo, pero básicamente es activada la producción y liberación por la interacción de sustratos, hormonas y señales intercelulares (paracrinas); ésta liberación de insulina se realiza en dos fases: la primera fase de liberación se desencadena en respuesta al aumento de los niveles de glucosa en la sangre, la cual ocurre en forma inmediata; la segunda fase, produce una liberación sostenida y lenta de las recién formadas vesículas que se activan independientemente de la cantidad de azúcar circulante en la sangre, es así como la concentración de insulina determinada mediante radioinmunoensayo es entre 5 y 15 uU / mL en ayuno y entre 30 y 75 uU / mL después del consumo de alimentos (Kumar *et al.*, 2005).

### **1.3.2 BIOQUIMICA**

En mamíferos, la insulina se libera bajo la influencia de varios estímulos, entre ellos, la ingesta de proteínas y glucosa y su paso a la sangre a partir de los alimentos digeridos. Algunos carbohidratos producen glucosa, aumentando sus niveles en el plasma sanguíneo y estimulando de inmediato la liberación de insulina a la circulación portal (Eyzaguirre *et al.*, 2006) para ir a actuar en las células diana principalmente en el hígado, músculo y tejido adiposo, iniciándose una transducción de señales, cuyo efecto es el incremento en la captación de glucosa y su posterior almacenamiento, evitando así un ascenso excesivo de la glicemia postprandial (Baynes, 2005). Con la reducción de la concentración circulante de glucosa, se degrada la insulina secretada, finalizando así la respuesta unas 2 o 3 horas después de la ingesta (Eyzaguirre *et al.*, 2006).

### **1.3.3 DETERMINACION**

Para la determinación de insulina, gracias a los avances en la lucha por el manejo de la diabetes humana, existen modernos y asequibles métodos, pero el radioinmunoensayo (RIA) es el más universal debido a su precisión.

### **1.3.4. FISILOGIA**

El efecto más obvio de la falta de insulina es la elevación súbita del azúcar en la sangre (hiperglicemia), que pronto rebasa el umbral renal (alrededor de 160 a 180 mg/dL) y la glucosa pasa a la orina (glucosuria) (Zárate, 2008). La insulina interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo con el metabolismo de los carbohidratos; la insulina y la hormona del crecimiento influyen en la masa grasa, en su distribución y en la composición corporal (Molero *et al.*,

2006). El estímulo de concentración de insulina en suero como factor de crecimiento se cree que media algunos de los efectos de GH por lo menos en el crecimiento (Feng *et al.*, 2009).

## **1.4. MODIFICACIONES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS DEL TRACTO DIGESTIVO EN BOVINOS DEL NACIMIENTO AL DESTETE**

### **1.4.1. CAMBIOS ANATOMICOS**

El desarrollo del tracto digestivo en rumiantes, es el proceso mediante el cual la digestión pasa de una actividad similar a la de los mamíferos monogástricos a depender de las enzimas producidas de la relación simbiótica que se establece con los microorganismos ruminales, determinando el momento en que el ternero inicialmente monogástrico se convierte en rumiante potencial (Recalde, 2007).

Al nacer, el rumen no es un órgano funcional y el sistema digestivo y metabólico del rumiante no se diferencia de cualquier otro mamífero recién nacido (Rotger, 2004). Los divertículos pregástricos de los rumiantes (rumen, retículo, omaso) derivan del equivalente a un estómago simple y muestran el máximo desarrollo evolutivo de todas las especies de mamíferos.

A partir de la cuarta semana de desarrollo embrionario, los estómagos del bovino aparecen como una dilatación fusiforme del pre-intestino primitivo de los animales monogástricos y a partir de esa dilatación se desarrollan los pre-estómagos y el abomaso. El rumen (considerando también retículo y omaso) y el abomaso, ambas superficies, se desarrollan a partir de la curvatura dorsal del estómago fusiforme primitivo (Reyes, 2008). Las tres primeras divisiones son consideradas como proventrículos, pues están revestidas por una membrana mucosa cubierta de epitelio escamoso estratificado y desprovisto de glándulas, condición que existe

cuando adopta su forma primaria. El abomaso, por otra parte, posee una membrana glandular y de ahí que se designa como “estómago verdadero” (Nusshag *et al.*, 1967).

#### **1.4.2. CAMBIOS FISIOLÓGICOS**

Como todos los mamíferos, el ternero nace con un aparato digestivo preparado para recibir la inmunidad pasiva por parte de la madre y realizar la digestión enzimática de la leche, razón por la cual el abomaso duplica en tamaño al rumen que inicialmente es rudimentario y la función digestiva es exclusiva del abomaso, donde se secretan las enzimas (renina, pepsinógeno) y el ácido clorhídrico necesario para coagular y degradar la caseína. Para evitar el ingreso del alimento al rumen se vale de la gotera esofágica; así el suero lácteo pasará al duodeno con la lactosa disuelta, que será absorbida a nivel intestinal.

La capacidad de aprovechar otros alimentos y sobre todo el forraje requiere del desarrollo del rumen, donde se realizará la colonización por microorganismos encargados de la digestión del alimento, colonización que se da de manera espontánea y gradual gracias al contacto con bovinos adultos o por pastoreos comunes.

Los estadios del desarrollo indican que el surco reticular y el omaso corresponden a la curvatura menor del estómago de los animales monocavitarios. Retículo y rumen representan dilataciones del cuerpo o fondo del estómago primitivo, en tanto que el abomaso se desarrolla a partir de la porción caudal de la dilatación fusiforme del estómago primitivo. Este concepto está basado en el curso que toman las raíces abdominales de los nervio vagos o neumogástricos en ruminantes, las cuales son esencialmente similares a las del hombre y perro, con la diferencia

de suministrar ramificaciones en mayor cantidad y longitud a los proventrículos ( Pochón, 2002).

Durante la fase de lactancia, las pautas de crecimiento de los distintos compartimentos son similares y al iniciarse el consumo de alimento sólido, comienza el rápido crecimiento del retículo-rumen, cambiando la relación de capacidad en volumen entre rumen y omaso (Rotger, 2004). Esta relación de tamaño y capacidad entre los divertículos pregástricos y el abomaso, va cambiando hasta aproximadamente el año y medio de vida en que el rumen alcanza su máximo desarrollo (Cunningham, 1999); al ir creciendo los compartimentos gástricos, irán acomodándose y adquiriendo las posiciones que tendrán en el adulto dentro de la cavidad abdominal y los otros órganos abdominales se redistribuirán, para dar espacio al rápido desarrollo del rumen que finalmente llegará a ocupar gran parte de la cavidad abdominal desde el esternón, por el lado izquierdo, hasta cerca de la tuberosidad coxal (Rotger, 2004).

A medida que se va desarrollando el rumen, las proporciones relativas de los compartimentos gástricos irán cambiando (cuadro 1) hasta los diez y ocho meses aproximadamente, en que acompañándose de una diferenciación de los tejidos, habrá un aumento de las capas musculares y de la mucosa interna donde se desarrollaran las papilas. También en el epitelio interno se producirán diversos cambios metabólicos encaminados a modificar el substrato de oxidación: de glucosa se pasará a los productos de fermentación microbiana, como el butirato y se desarrollará la capacidad de cetogénesis de los rumiantes adultos (Rotger, 2004).



**Cuadro 1.** Desarrollo postnatal del rumen y abomaso en litros totales y en porcentaje respecto de los cuatro divertículos gástricos (Recalde, 2007).

| Edad en semanas | Capacidad del rumen en litros | Capacidad del abomaso en litros | Proporción rumen / abomaso |
|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 0               | 0.5 – 0.6 (38 %)              | 1 – 3 (49%)                     | 1:2 – 5                    |
| 6               | 4.0 – 6.0 (52%)               | Aprox. 5 (36%)                  | 1:1                        |
| 12              | 10 – 15 (60%)                 | Aprox. 5 (36%)                  | 3:1                        |
| 16              | 30 (67%)                      | Aprox. 5 (15%)                  | 6:1                        |

### 1.4.3. GOTERA ESOFAGICA

El surco rumino-reticular (escotadura o gotera esofágica), se extiende del cardias al omaso, está formado por dos resistentes pliegues o labios que al cerrarse, pueden dirigir de manera directa las materias desde el esófago hacia el omaso; o abrirse para dejar que dichas materias entren en el rumen o en el retículo (Sisson y Grossman, 1986). La mucosa del surco esofágico (reticular) es semejante a la del retículo en su parte ventral, y a la del rumen en la dorsal. La porción inferior de la escotadura esofágica conecta el atrio ventricular con el omaso (Frandsen, 1996).

El epitelio de los divertículos pre-gástricos (rumen, retículo y omaso), no es glandular y es queratinizado, lo que ofrece protección frente a la abrasión por los materiales de la ingesta y en el rumiante adulto está cubierto de grandes papilas, que amplían la superficie de absorción, ya que su función es absorber y metabolizar ácidos grasos volátiles (AGV). El epitelio es muy complejo con distintas capas musculares que se van diferenciando y ascendiendo hacia la luz ruminal. Las células del estrato basal tienen gran capacidad metabólica con grandes vesículas, ribosomas, mitocondrias y las células superficiales están

queratinizadas (Rotger, 2004). La activación del surco reticular es un acto reflejo cuyo principal estímulo lo constituye la presencia de leche en la boca (Recalde, 2007).

## **1.5. POTENCIAL DE CRECIMIENTO**

En la explotación ganadera, bien sea para producir carne o para producir leche, la cría de terneros es una actividad que representa uno de los mayores desafíos (Gonzales *et al.*, 2006), puesto que es en ese momento cuando se deben sentar las bases para un correcto crecimiento y desarrollo del animal y principalmente del rumen. Los procesos de cría eficientes o deficientes, se traducen en diferentes tasas de crecimiento, producción cárnica o láctea y reproducción oportuna (Recalde, 2007). De ahí la importancia de conocer los factores fisiológicos que intervienen en el crecimiento y desarrollo de los rumiantes en los primeros meses de vida, como son las diferentes interacciones hormonales que llevan a una mejor conversión y consecuentemente una mayor rentabilidad en la industria de producción bovina.

### **1.5.1. RELACION DE GANACIA DE PESO**

El potencial de crecimiento que indica que tan grande va a llegar a ser un animal adulto y el tiempo que va tardar en obtener el peso requerido, tiene una relevancia enorme en la planeación de la ganadería bajo la premisa que dentro de la misma raza los animales que hacen más rápidamente ganancias de peso son también más eficientes; se trata de encontrar la forma de obtener en el período de mejor conversión y de formación de las estructuras que más adelante serán las encargadas de la digestión, la comprensión de los procesos fisiológicos que llevan a un mejor y más pronto desarrollo subsecuente a un consumo alimenticio. Si se

tiene en cuenta que la selección genética de toros por mayor tasa de crecimiento llevará a que sus terneros tengan mayor peso al nacer y un mayor potencial de crecimiento, además considerando que, el consumo de alimento adecuado está directamente relacionado con el incremento de peso y crecimiento y este consumo es influenciado por las respuestas fisiológicas al llenado estomacal y la fisiología del apetito (Di Marco et al., 2007).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

El objetivo del trabajo consistió en monitorear el crecimiento y determinar las concentraciones séricas y su posible interacción, de algunas hormonas (ghrelina, hormona del crecimiento e insulina), relacionadas con el crecimiento, en tres grupos raciales de bovinos, entre el nacimiento y los seis meses de edad.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Determinar los niveles séricos de ghrelina en terneros de tres razas bovinas pertenecientes al *Bos indicus*, *Bos taurus* y dentro de éste, la raza criolla colombiana “Hartón del Valle”, desde el nacimiento hasta los seis meses de edad.

Determinar los niveles séricos de hormona del crecimiento en los mismos ejemplares y en las mismas fechas de muestreo.

Determinar los niveles séricos de la insulina en las mismas condiciones que las hormonas ghrelina y GH.

Determinar la posible correlación entre las hormonas investigadas y entre ellas y la ganancia de peso.

## **2. MATERIALES Y METODOS**

### **2.1 ASPECTOS LEGALES Y ETICOS DEL EXPERIMENTO**

Para la realización del presente trabajo de investigación se cumplió con las normas nacionales e internacionales de bioética en la investigación con animales del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y las normas de buenas prácticas en investigación con animales de laboratorio. Para el experimento se obtuvo el aval del comité de ética de investigación de la Universidad Nacional de Colombia.

### **2.2 ANIMALES**

Para el trabajo de investigación se seleccionaron tres razas así: del *Bos indicus*, los Brahman como representante del tipo de explotación productora de carne; del *Bos taurus*, el Holstein Friesian que representa la explotación lechera y el Hartón del Valle, una raza criolla nativa colombiana. Se registró la información básica sobre los animales en estudio (fecha de nacimiento, fechas de muestreo, días de nacido, sexo, peso en Kg y estado clínico).

De cada raza se seleccionaron 8 terneros, para un total de 24. Se seleccionaron terneros machos y hembras de las tres razas en fase de cría. La primera colecta se obtuvo de terneros recién nacidos y hasta un máximo de 22 días de vida, luego se colectaron mes a mes hasta edades entre 146 y 180 días de edad.

### **2.3 MUESTREO**

Las muestras de sangre fueron recolectadas entre las 9 y las 11 de la mañana mediante venopunción yugular y sistema vacutainer en tubos sin anticoagulante, previa valoración clínica y de anamnésticos, las muestras sanguíneas inmediatamente fueron identificadas y refrigeradas para su transporte hasta el laboratorio, donde se centrifugaron a 2500 rpm durante 15 minutos para obtener suero, una vez obtenido, se fraccionaron en alícuotas y se almacenaron a - 20°C hasta el momento de los análisis.

### **2.4 UBICACIÓN**

Todos los terneros empleados en este estudio permanecieron sin modificar las condiciones de manejo establecidas en cada sistema de producción. La zona agroecológica corresponde a bosque seco montano bajo, con temperaturas entre 20 y 28 °C, las fincas se encuentran entre 650 y 1057 msnm, con humedades relativas entre 70 y 80%). Las coordenadas geográficas se sitúan entre 3° 25' N y 04° 25' N y entre 76° 09' W y 76° 14' W

### **2.5 CONDICIONES DE MANEJO**

Los terneros de la raza Brahmán permanecieron junto a sus madres en pastoreo durante todo el tiempo de la investigación. La alimentación de los animales incluyó pasto estrella (*Cynodon Nlemfuensis*), puntero (*Hyparrhenia rufa*), humidicola (*Bracharia humidicola*), brizanta (*Bracharia brizanta*), tanzania (*Bracharia tanzania*), decumbes (*Bracharia decumbes*), sal al 4 % en fósforo y agua *ad libitum*.

Los terneros de la raza Holstein (todas hembras), hicieron parte de una explotación lechera intensiva, solo permanecieron con sus madres por tres días, luego eran trasladadas a “la guardería”, donde recibieron leche en balde (6 L/día durante 60 días), previa adaptación con tetero por dos días. Desde el día 10, recibieron suplementación con un concentrado iniciador comercial (proteína 16%, grasa 2,5%, fibra 1,5%, cenizas 1,0%, humedad 13%), del cual alcanzaron a los dos meses un consumo máximo de 1000 g/animal/d. Hasta el cuarto mes permanecieron en “guardería”, en cubículos independientes, donde tuvieron una zona bajo techo, piso en cemento y acceso a un pequeño potrero común durante las horas de la mañana. Al cuarto mes pasaron a potreros acondicionados para el destete, donde el forraje consumido fue heno, pasto estrella, pasto Guinea (*Panicum Maximum*) y pasto elefante (*Pennisetum Purpureum*) picado, concentrado, sal mineralizada al 9 % de fósforo y agua *ad libitum*. A los cinco meses, cuando alcanzaron un peso entre 140 y 150 Kg, se trasladaron de potrero y solo recibieron pasto guinea o estrella, sal y agua *ad libitum*.

Los terneros de la raza Hartón permanecieron con sus madres hasta los tres días de nacidos, pasado el calostro se separaron. Posteriormente eran aislados durante la noche hasta el ordeño de la mañana que se realizó con ternero al pié. Una vez, finalizado el ordeño, los terneros fueron llevados a un potrero en donde permanecieron con agua *ad libitum* y suplementación de pasto picado adicionado de sal y melaza, y alejados de la madre hasta el ordeño siguiente. Este manejo se cumplió hasta el destete a los cinco meses. El ganado permaneció en silvopastoreo rotacional en coberturas de pasto estrella, leucaena (*Leucaena Leucocephala*), cratylia (*Cratylia Argentea*), brachiaria (*Brachiaria Decumbens*), pasto Toledo (*Brachiaria brizantha* (CIAT 26110)), pasto morado (*Peninsetum hybridum*), melaza, sal mineralizada al 4 % en fósforo y agua *ad libitum*.

## **2.6 PRUEBAS DE LABORATORIO**

La determinación de glucosa se realizó mediante ensayo enzimático colorimétrico con un equipo de lectura óptica automatizada, el analizador enzimático RAYTO (Rayto Life and Analytical Sciences Co., Ltd. Nanshan Shenzhen, China) mediante reactivo comercial IHR.

La proteína total se obtuvo mediante lectura directa en suero a través de refractómetro manual.

La concentración de insulina, fue cuantificada mediante Radioinmunoensayo de fase sólida con kit comercial (RIA Insulina Siemens lote 936).

La concentración sérica de ghrelina fue obtenida mediante kit comercial multiespecie RIA referencia GHRA-88HK marca Millipore; ghrelina RIA de fase sólida.

La determinación de hormona del crecimiento fue realizada mediante prueba de Elisa.

Las concentraciones finales de las hormonas fueron calculadas mediante el software RIACALC de la Universidad de Guelph.

## **2.7 ESTADISTICA**

El modelo estadístico comprendió un arreglo factorial con dos efectos principales (raza y mes de muestreo) y un bloqueo posterior para dos rangos de peso (alto y bajo). Las variables respuesta correspondieron a los metabolitos y hormonas y, se analizaron estadísticamente a través del programa estadístico SAS (Cary, NC).



Las hipótesis de posibles diferencias entre grupos raciales y edades frente a las variables experimentales fueron analizadas mediante ANOVA multifactorial y se realizó la prueba de Duncan para verificar las diferencias significativas entre los valores medios de las variables en cada grupo. Se realizaron pruebas de correlación de Pearson para analizar el posible efecto de relación entre variables. Antes de los análisis se realizaron pruebas de normalidad, homocedasticidad y ajuste de valores críticos.

El modelo estadístico correspondió a:

$$Y_{ijklmn} = \mu + R_i + L_j + M_k + N_l + E_{ijklm}$$

Donde:

$\mu$  = promedio

R = el efecto de la raza,  $i = 1, 2, 3$

L = el efecto del rango de edad,  $j = 1, 2, 3, 4, 5, 6$

M = la interacción raza-rango de edad

N = el efecto del bloqueo,  $l = 1, 2$

### 3. RESULTADOS Y DISCUSION

#### 3.1 CRECIMIENTO

El crecimiento es un reflejo del estado nutricional y de salud en terneros durante los primeros meses de vida, es también un mecanismo de evaluación del resultado de los procesos metabólicos en los que están involucradas además de la hormona del crecimiento, insulina y ghrelina, importantes reguladores para la homeostasis de energía en animales adultos, (ThidarMyint *et al* (2006), Concepto que fue reforzado por el mismo autor en 2008 observando una mayor concentración de ghrelina activa preprandial en alimentación en horarios fijos en terneros, esto sugiere que la ghrelina está involucrada en la regulación del apetito en rumiantes, no importando su estado fisiológico (ThidarMint *et al*, 2008).

Otros péptidos, como las hormonas [motilina (Xu *et al*, 2005), obestatina, hormona liberadora de la tirotropina (Taché *et al*, 2006.), el polipéptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP), la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH), la leptina, la galanina, el neuropéptido Y, somatostatina (Schonbrunn, 2008)] del intestino, del cerebro y otros tejidos también juegan un papel en la modulación de la secreción de hormona del crecimiento en mamíferos (Anderson, 2005).

El crecimiento, también es consecuencia de cambios estructurales e histológicos de adaptación progresiva del tubo digestivo y de la interacción de éste con las hormonas involucradas en el apetito y digestión como la ghrelina. Se ha encontrado una reducción significativa en el peso y longitud del intestino delgado consecuente con la administración de ghrelina intragástrica en cerdos neonatos; morfológicamente evidenciaron una reducción en el tamaño de las vellosidades

intestinales, incremento de la profundidad de las criptas también como la ampliación de enterocito lisosomal (kotunia, *et al.*, 2006. Citado por Zabielski R *et al* 2008).

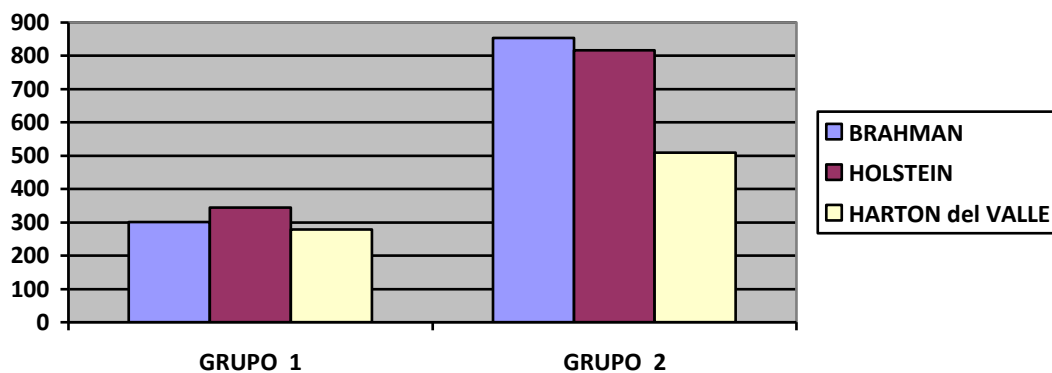
El crecimiento de los animales en estudio, monitoreado a través de las ganancias de peso, presentó una media general de  $529 \pm 41$  g de incremento diario, se comportó dentro de los rangos de ganancia de peso obtenidos por otros investigadores como Tovar y Varela (1989); Ramírez (1991); Obispo *et al.*, (2001); Maldonado y Velásquez (1994); Córdoba *et al.*, (2005); Coppo (2007), y Valderrama (2008), para terneros de las mismas razas bajo condiciones en trópico, similares a las que se desarrolló la investigación.

Los terneros Brahman, obtuvieron el mayor promedio de ganancia diaria de peso entre las tres razas evaluadas en este trabajo, lograron una ganancia media de 604 g/día, presentando resultados similares a los obtenidos en investigaciones previas en un medio ambiente similar y bajo condiciones de manejo comparables en los terneros amamantados al pie de la madre (Coppo, 2007; 666 g/d), en ejemplares Cebú; también Obispo *et al.*, (2001) para Cebú Brahman, reportaron en su investigación una media de ganancia diaria de peso de 130 g/d inferior a la hallada en este trabajo.

En la raza Holstein, Tamayo (2009) obtuvo una media de incremento de peso de 400g diarios, mientras que la de los terneros Holstein objeto de este estudio, alcanzaron una media de 557g diarios. Al realizar el bloqueo por rango de peso, como se observa en la figura 1, se encontró que en los animales de bajo peso no se presentaron diferencias estadísticas entre razas, mientras que en los animales del rango de peso más elevado, se presentó diferencias significativas del grupo racial Hartón frente a las otras dos razas. La raza Hartón del Valle que obtuvo el menor promedio de ganancia de peso probablemente lo fue debido a la menor oferta alimentaria a diferencia de los Brahman que permanecieron todo el tiempo

en amamantamiento sin restricciones y los Holstein que recibieron leche y alimento concentrado iniciador. En la presente investigación, la media de ganancia diaria de peso para Hartón del Valle fue  $393 \pm 26$  g, superada por los terneros Holstein, los que a su vez fueron superados por los de la raza Brahman.

Los resultados estadísticos evidencian la acción tanto de la raza como de la edad sobre la ganancia de peso diario



**Figura 1.** Promedios de ganancia de peso diario en gramos para cada raza\*

\* grupo1 los de menor peso y grupo 2 los de mayor peso.

Maldonado y Velásquez (1994) para criollos y mestizos de cebú hallaron ganancias de peso de 381 g/d., Córdoba *et al.* (2005), para *Bos taurus* por *Bos indicus* reportaron ganancias de 1030 g/d, evidenciando el vigor híbrido de los cruces interraciales.

Otros investigadores han obtenido datos de ganancias de peso para Hartón del Valle de 570 g/d (Ramírez, 1991), 540 g/d (Tovar y Varela, 1989), 790 g/d (Valderrama, 2008), todos estos en sistemas de cría sin ordeño, en cambio, los terneros Hartón evaluados en este trabajo estuvieron en un sistema de cría en el

cual permanecen con sus madres solo un período de tiempo, lo que pudo acarrear una menor ganancia de peso comparativamente.

En el cuadro 2 se pueden observar las ganancias de peso promedio en todos los ejemplares en este estudio, en cada rango de edad y la existencia o no de diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) entre ellos.

**Cuadro 2.** Valores promedio en ganancia de peso diario para seis períodos experimentales

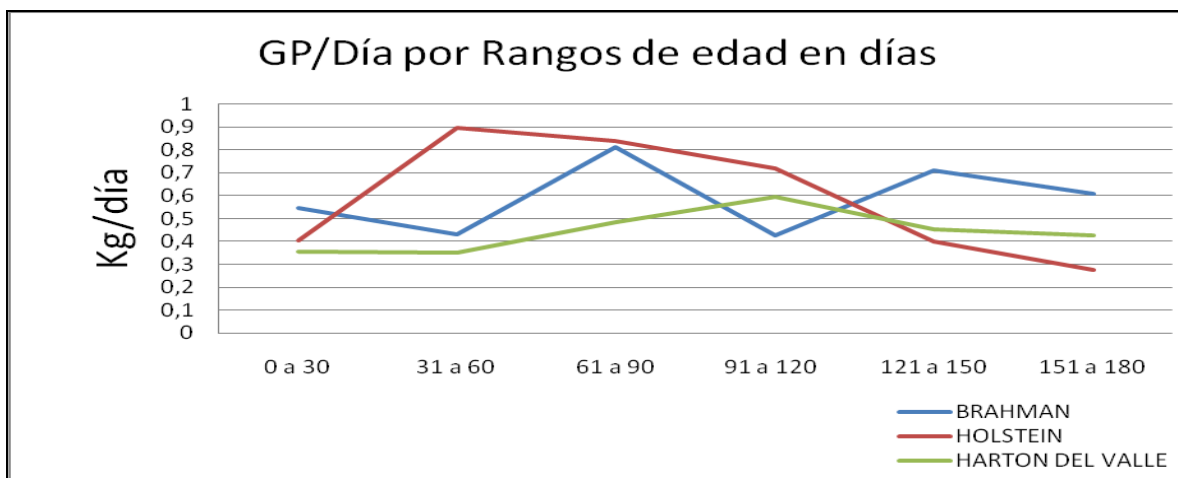
| Período en días | Media g/d          | n  |
|-----------------|--------------------|----|
| 0 a 30          | 390 <sup>a,b</sup> | 34 |
| 31 a 60         | 570 <sup>a</sup>   | 21 |
| 61 a 90         | 640 <sup>a</sup>   | 21 |
| 91 a 120        | 600 <sup>a</sup>   | 17 |
| 121 a 150       | 580 <sup>a</sup>   | 20 |
| 151 a 180       | 470 <sup>a,b</sup> | 13 |

\* ( $p < 0,05$ ). Valores con diferente letra, presentan diferencia significativa entre ellos, mediante la prueba de Duncan.

La menor ganancia de peso durante el primer período es atribuible a la reducida capacidad gástrica dada por el tamaño del ternero y menor consumo en esa edad. Según Correa (2006) citado por Campos (2011), la capacidad del estómago varía considerablemente, dependiendo de la edad, el tamaño del animal y la dieta, lo que se evidencia cuando se comparan los dos rangos de peso en los que aquellos animales de peso mayor ganan más peso diario en comparación con los animales livianos.

Por otra parte, en los terneros de mayor edad (entre 150 a 180 días), último grupo etario de trabajo, no hay un comportamiento definido en la ganancia de peso dado que en ese período se inicia el destete, algunos animales que estaban recibiendo leche y/o suplemento alimenticio concentrado, dejaron de recibirlo, y solo consumieron forraje, por lo que la conversión de alimento a peso se ve disminuida mostrando un menor promedio de ganancia diaria de peso promedio, en especial en los animales del grupo de peso más liviano.

Como se puede observar en la figura 2, la ganancia de peso diario a través del tiempo, en cada raza, muestra un declive común en todas al final del período estudiado (mes seis), indicando que se da una menor conversión alimenticia en el proceso final de adaptación de monogástrico a rumiante y además por el hecho de que el animal tiene más requerimientos y sigue con la misma oferta de alimento, simultáneamente ha dejado de recibir otros alimentos adicionales, lo que se evidencia más, en las líneas que representan los terneros de la raza Holstein que estuvieron recibiendo leche y suplemento concentrado de iniciador comercial hasta el cuarto mes de vida.



**Figura 2.** Ganancia de peso diario por rangos de edad para tres grupos raciales en el período predestete.

Al separar los ejemplares de cada raza en dos grupos, 1, en el que se incluyen los animales que presentaron menor peso y 2, el grupo con mayor peso, la única raza en los dos grupos que presentó diferencias significativas en ganancia de peso diario fue la Hartón del Valle, que exhibió menores valores de ganancias diarias de peso, frente a los Holstein y los Brahman, lo que se puede observar en el cuadro 3.

Es conocido que las razas criollas exhiben menor precocidad, así mismo los animales experimentales de la raza Hartón estuvieron sometidos a menor oferta láctea en su período de cría, por el sistema de manejo direccionado a producción de leche y no a cría en forma exclusiva.

**Cuadro 3.** Valores promedio en ganancia de peso diario en gramos para cada raza,

| RAZA             | GRUPO 1   | GRUPO 2   |
|------------------|-----------|-----------|
| BRAHMAN          | 301 ± 355 | 854 ± 374 |
| HOLSTEIN         | 344 ± 320 | 816 ± 431 |
| HARTON del VALLE | 278 ± 204 | 509 ± 263 |

\* Grupo1 los de menor peso y grupo 2 los de mayor peso.

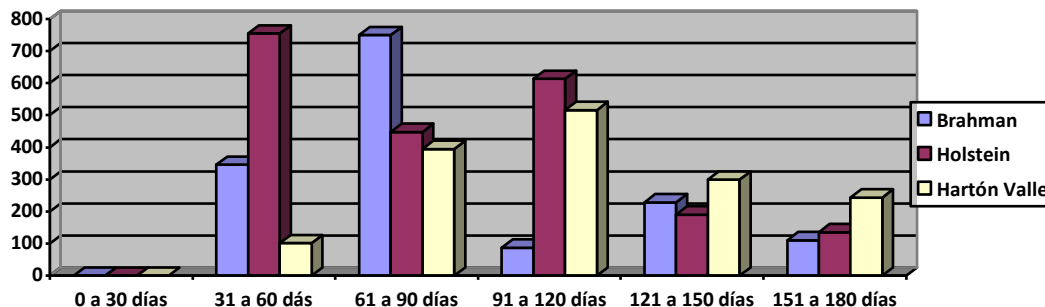
La raza Brahman fue la que obtuvo mayor ganancia de peso diario al promediar los seis meses, probablemente debido a su precocidad racial y al hecho de haber permanecido las crías en amamantamiento permanente y vacas en pastoreo, sin embargo al considerar los grupos de mayor y menor peso, la mayor ganancia de peso solo se da en los que conservan los mayores pesos.

Discriminando los pesos obtenidos al momento del muestreo, mes a mes, en los rangos peso bajo (cuadro 4) y peso alto (cuadro 5), se observó que la raza Holstein presenta la mayor ganancia de peso ponderada (teniendo en cuenta el grupo) y la evidencia refleja el manejo nutricional con suplementación en esta raza, como se puede deducir en las figuras 3 y 4.

**Cuadro 4.** Valores de ganancia de peso diario en gramos para seis períodos experimentales en el grupo de terneros de peso bajo

| Rango de edad  | BRAHMAN   | HOLSTEIN  | HARTON VALLE |
|----------------|-----------|-----------|--------------|
| 0 a 30 días *  | 0 ± 0     | 0 ± 0     | 0 ± 0        |
| 31 a 60 días   | 346 ± 0   | 755 ± 186 | 102 ± 176    |
| 61 a 90 días   | 750 ± 0   | 448 ± 194 | 395 ± 69     |
| 91 a 120 días  | 88 ± 0    | 613 ± 147 | 516 ± 71     |
| 121 a 150 días | 229 ± 129 | 191 ± 97  | 300 ± 60     |
| 151 a 180 días | 111 ± 0   | 136 ± 18  | 244 ± 146    |

\* El rango de edad entre 0 y 30 días presenta valores de 0 en ganancia de peso diario debido a que fueron ejemplares que obtuvieron un solo muestreo en el que se tomó peso al nacer.



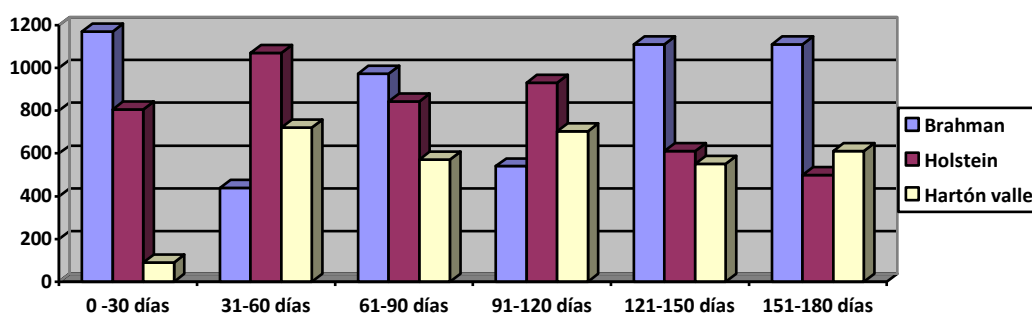
**Figura 3.** Ganancia de peso diario en gramos para seis períodos experimentales. Grupo de terneros de peso bajo.



**Cuadro 5.** Valores de ganancia de peso diario en gramos para seis períodos experimentales. Grupo de terneros de peso alto

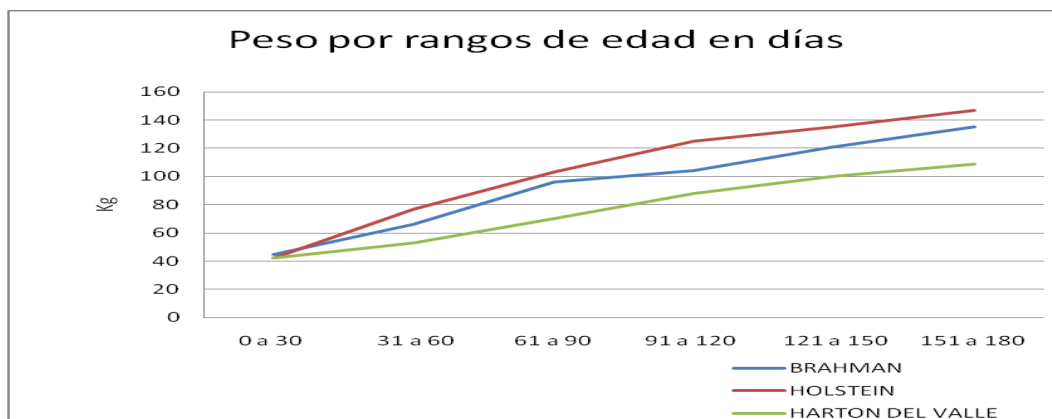
| Rango de edad  | BRAHMAN   | HOLSTEIN  | HARTON VALLE |
|----------------|-----------|-----------|--------------|
| 0 a 30 días*   | 1170 ± 46 | 805 ± 640 | 89 ± 178     |
| 31 a 60 días   | 440 ± 264 | 1071 ± 84 | 722 ± 196    |
| 61 a 90 días   | 972 ± 0   | 843 ± 355 | 571 ± 66     |
| 91 a 120 días  | 540 ± 374 | 930 ± 59  | 703 ± 129    |
| 121 a 150 días | 1110 ± 0  | 611 ± 498 | 552 ± 144    |
| 151 a 180 días | 1110 ± 0  | 500 ± 276 | 611 ± 173    |

\* El rango de edad entre 0 y 30 días presenta valores diferentes de 0 por que alcanzaron a ser muestreados dos veces antes de los 31 días de edad.



**Figura 4.** Ganancia de peso diario en gramos para seis períodos experimentales. Grupo de terneros de peso alto.

Los criollos Hartón del Valle, que obtuvieron un promedio de 42 kg durante el primer mes, en el manejo propio de la explotación a la cual pertenecen, exhibieron mayores pesos iniciales al nacimiento, pero les fue limitado el acceso a alimento y esto pudo ser causa de un menor promedio de peso frente a las otras dos razas al final de cada período como se observa en la figura 5.



**Figura 5.** Promedios de pesos obtenidos en terneros en tres razas por rangos de edad en los primeros meses de vida.

El peso final en cada período de muestreo mostró que en los animales livianos la raza Holstein presentó los mejores pesos, seguido por los animales de la raza Brahman, siendo los de menor peso los animales Hartón del valle. (Cuadro 6)

**Cuadro 6.** Peso en Kg para los seis períodos experimentales. En los dos grupos de terneros según su peso.

| Período | Grupo 1     |              |              | Grupo 2    |              |             |
|---------|-------------|--------------|--------------|------------|--------------|-------------|
|         | Brahman     | Holstein     | Hartón V     | Brahman    | Holstein     | Hartón V    |
| 1       | 33,62 ±1,06 | 37,17 ±3,06  | 36,33 ± 4,04 | 58 ± 0     | 53,7 ± 8,7   | 43,7 ± 2,1  |
| 2       | 58 ± 0,01   | 70 ± 4,69    | 51 ± 1,73    | 67 ± 0,01  | 86,3 ± 6,11  | 58 ± 0,01   |
| 3       | 94 ± 0,01   | 96 ± 4,34    | 64,75 ± 4,27 | 102 ± 0,01 | 108,7 ± 5,6  | 76 ± 3,4    |
| 4       | 102 ± 0,01  | 120 ± 2,3    | 81,25 ± 0,9  | 105 ± 0,01 | 127,5 ± 0,71 | 88,7 ± 2,31 |
| 5       | 105 ± 0,01  | 131 ± 0,01   | 93,5 ± 0,71  | 135 ± 0,01 | 139,3 ± 0,35 | 103 ± 1,15  |
| 6       | 133 ± 0,01  | 147,33 ± 4,2 | 106,3 ± 0,58 | 135 ± 0,01 | 160 ± 4,95   | 123 ± 11,36 |

Este comportamiento en el peso, también observado en la figura 3, es de esperarse ya que en los sistemas de producción bovina, el plan de nutrición

establecido incide variablemente en el crecimiento y desarrollo (Recalde, 2007). Ventura y Barrios (2002), también informan similares resultados en un experimento en el que a tres grupos de becerros les suministraron dietas diferentes desde el nacimiento, cuando estos tenían un peso inicial promedio de 35,4 kg, hasta las trece semanas, tiempo en el cual se encontró que los que recibieron solo leche lograron una ganancia diaria de peso de 630 g/d; los que recibieron leche + concentrado lograron ganancias de 760 g/d; los que recibieron leche + heno solo llegaron a 200 g/d siendo la ganancia más baja, y por último los terneros que recibieron leche + concentrado + heno obtuvieron 640 g/d.

El comportamiento del peso de los animales teniendo en cuenta el rango de edades, probablemente se ve afectado por el suministro de alimentos y complementos nutricionales en los primeros cuatro meses de vida (González, *et al.*, 2006), diferente a los siguientes meses, dado su estado de adaptación progresiva a la condición de rumiante. Además, En terneros, la ingestión de calostro causa un marcado aumento de la concentración plasmática de péptidos regulatorios, incluyendo disminución de la concentración de somatostatina. Estos niveles de péptidos pueden estimular el crecimiento gastrointestinal y funciones digestivas (Zabielski, *et al.*, 2008).

El peso en los seis períodos de tiempo (desde el nacimiento hasta los 6 meses) mostró diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) entre cada rango de edad, indicando un crecimiento notorio al final de todo el período evaluado en cada una de las tres razas, a pesar de las bajas ganancias diarias de peso lo que se puede observar en el cuadro 7.

**Cuadro 7.** Peso medio por rangos de edad para cada raza

| Raza         | Rango Edad | Media  | Desviación Estándar | Mínimo | Máximo |
|--------------|------------|--------|---------------------|--------|--------|
| Brahman      | 1          | 45.00  | 12.61               | 32     | 58     |
| Brahman      | 2          | 66.00  | 3.00                | 58     | 67     |
| Brahman      | 3          | 96.29  | 3.90                | 94     | 102    |
| Brahman      | 4          | 104.25 | 1.50                | 102    | 105    |
| Brahman      | 5          | 121.36 | 15.67               | 105    | 135    |
| Brahman      | 6          | 135.00 | 0                   | 135    | 135    |
| Holstein     | 1          | 45.42  | 10.62               | 33     | 66     |
| Holstein     | 2          | 77.00  | 9.98                | 66     | 93     |
| Holstein     | 3          | 103.83 | 11.02               | 93     | 122    |
| Holstein     | 4          | 125.83 | 10.03               | 113    | 139    |
| Holstein     | 5          | 135.75 | 12.76               | 118    | 146    |
| Holstein     | 6          | 147.70 | 14.50               | 127    | 163    |
| Hartón Valle | 1          | 41.71  | 6.02                | 32     | 50     |
| Hartón Valle | 2          | 53.20  | 7.98                | 42     | 63     |
| Hartón Valle | 3          | 70.25  | 8.53                | 58     | 81     |
| Hartón Valle | 4          | 88.00  | 9.22                | 77     | 104    |
| Hartón Valle | 5          | 100.40 | 18.19               | 82     | 128    |
| Hartón Valle | 6          | 109.00 | 12.10               | 94     | 131    |

### 3.2 PROTEINA

Uno de los metabolitos que se puede analizar para evaluar el estado nutricional de los animales son las proteínas plasmáticas. Sin embargo, se debe recordar que diversos factores las afectan, entre ellos el estrés, la temperatura, elevación febril o golpe de calor, lo que unido a pérdidas de nitrógeno, incrementa la actividad adrenal y la movilidad de las proteínas dando como resultado final en descenso de las proteínas séricas totales (Kaneko, 2008). También el factor edad, ya que solo hasta la pubertad se alcanzan los niveles normales; algunas hormonas tienen efectos anabólicos como la testosterona, estrógenos hormona del crecimiento y

las hormonas liberadoras de ésta; otras como la tiroxina y el cortisol tienden a producir disminución de la proteinemia debido a sus efectos catabólicos.

La determinación media de los niveles séricos de proteína obtenida en los terneros estudiados en esta investigación fue de  $5,56 \pm 1,25$  g/dL. Las cifras obtenidas de proteínas séricas totales aparentemente bajas pueden estar relacionadas con el estrés, el cual logra provocar disproteinemia y quizás disminuciones de gamma globulinas y transferrina. En el bovino las albúminas incrementarían su síntesis por acción del cortisol, pero paralelamente aumentaría su tasa de degradación. En otras especies se constataron hiperproteinemias e hipoproteinemias, citándose catabolia proteica debido a que la gluconeogénesis se realiza parcialmente a expensas de los aminoácidos (Coppo 2004). También, según Campos *et al.* (2009) un menor valor de proteína sérica se presenta porque existe un mayor requerimiento y gasto proteico para crecimiento.

La raza que mostró el nivel promedio más bajo de proteína sérica fue la Holstein con 5,16 g/dl (DS= 0,53), presentando diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) con la raza Brahman que arrojó una media de 5,74 g/dl (DS= 0,57), y con la Hartón del Valle cuya titulación fue de 5,70 g/dL (DS= 0,59). Entre Brahman y Hartón no hubo diferencias significativas. El comportamiento de proteinemia más elevada en Brahman y Hartón del Valle podría atribuirse a ganancia de inmunidad al medio más rápido por estar en pastoreo desde los primeros días de nacidos y como parte de su mejor adaptación evolutiva al trópico. Igualmente, los niveles más bajos de proteinemia en Holstein podría atribuirse a que en los animales nacidos en trópico la temperatura y el golpe de calor incrementan la actividad adrenal y la movilidad de las proteínas dando como resultado final un descenso de las proteínas séricas totales (Kaneko, 2008), el cortisol liberado por estrés tiende a producir disminución de la proteinemia debido a sus efectos catabólicos.

Otros investigadores han presentado datos sobre niveles séricos de proteína como Aricada (2004) reportó 6,70 g/dL en terneros Holstein en zona cafetera y Carrillo *et al.*, (2009) obtuvieron 6,8 g/dL en terneros Brahman, mientras que Coppo (2007) obtuvo valores entre 5,73 y 6,91 para proteínas totales en terneros Brahman en condiciones medioambientales similares a las del presente experimento.

En el cuadro 8 se pueden observar las medias de niveles séricos de proteína para las tres razas en cada período y la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre ellos. La variación en el número experimental (n) entre edades está dada por el hecho de que en algunas ocasiones se realizó un segundo muestreo sérico antes de 30 días junto con el grupo de nacidos en el transcurso de ese mes, y debido a que algunos ejemplares fueron vendidos antes de superar los 151 días de edad.

**Cuadro 8.** Valores de concentración sérica de proteína (g/dL) para seis períodos experimentales.

| Período        | g/dL                | Desviación estándar | n  |
|----------------|---------------------|---------------------|----|
| 0 a 30 días    | 5,49 <sup>a,b</sup> | 0,76                | 34 |
| 31 a 60 días   | 5,23 <sup>b</sup>   | 0,48                | 21 |
| 61 a 90 días   | 5,51 <sup>a,b</sup> | 0,46                | 21 |
| 91 a 120 días  | 5,48 <sup>a,b</sup> | 0,46                | 17 |
| 121 a 150 días | 5,73 <sup>a,b</sup> | 0,48                | 20 |
| 151 a 180 días | 5,98 <sup>a</sup>   | 0,70                | 13 |

\* Valores con diferente letra, presentan diferencia significativa entre ellos ( $p < 0,05$ ) a través de la prueba de Duncan.

Se realizó bloqueo final por rango de peso, diferenciando dos grupos de menor y mayor peso y se encontró que la raza que mostró el nivel promedio más bajo de proteína sérica en ambos grupos fue la Holstein presentando diferencias estadísticamente significativas con la raza Brahman y con la Hartón del Valle Entre Brahman y Hartón no hubo diferencias significativas. Datos presentados en el cuadro 9.

**Cuadro 9.** Concentración sérica de proteína en g/dL, por razas\*

| Raza                | Grupo 1           |      | Grupo 2           |      |
|---------------------|-------------------|------|-------------------|------|
|                     | Media             | DS   | Media             | DS   |
| <b>Brahman</b>      | 5,38 <sup>a</sup> | 0,44 | 6,02 <sup>a</sup> | 0,51 |
| <b>Holstein</b>     | 4,93 <sup>b</sup> | 0,44 | 5,44 <sup>b</sup> | 0,46 |
| <b>Hartón Valle</b> | 5,31 <sup>a</sup> | 0,42 | 6,07 <sup>a</sup> | 0,48 |

\* Grupo 1 los terneros más livianos y grupo 2 los más pesados. (Valores con diferente letra, presentan diferencia significativa entre ellos, mediante la prueba de Duncan).

Al realizar bloqueo por peso en grupos liviano y pesado, como se presenta en el cuadro 10, se percibe similitud en el comportamiento de los promedios de niveles séricos de proteína entre el grupo de los más pesados (grupo 2) y los promedios generales presentados en el cuadro 8.

**Cuadro 10.** Concentración sérica de proteína en g/dL, por rangos de edad

| Rango de edad  | Grupo 1             | Grupo 2           |
|----------------|---------------------|-------------------|
| 0 a 30 días    | 5,11 <sup>b,c</sup> | 5,87 <sup>b</sup> |
| 31 a 60 días   | 4,86 <sup>c</sup>   | 5,46 <sup>c</sup> |
| 61 a 90 días   | 5,25 <sup>a,c</sup> | 5,87 <sup>b</sup> |
| 91 a 120 días  | 5,15 <sup>b,c</sup> | 5,85 <sup>b</sup> |
| 121 a 150 días | 5,31 <sup>a,b</sup> | 6,07 <sup>b</sup> |
| 151 a 180 días | 5,58 <sup>a</sup>   | 6,43 <sup>a</sup> |

\*grupo 1 los terneros más livianos y grupo 2 los más pesados. (Valores con diferente letra, presentan diferencia significativa entre ellos, mediante la prueba de Duncan).

### 3.3 GLUCOSA

Las condiciones del rumen permiten actividades metabólicas encaminadas a la producción de ácidos grasos volátiles (AGV) que representan el 60–80% de las necesidades energéticas del rumiante (Cunningham, 2003), mientras que en el ternero, aún monogástrico, la fuente directa de energía es de tipo prandial, esencialmente de carbohidratos y de su relación de dependencia de la glucosa al control hormonal de la insulina y GH directamente y de ghrelina indirectamente.

La concentración de glucosa sanguínea como mecanismo de adaptación, aunque de corto plazo, aumenta por la norepinefrina, epinefrina, glucagón, los efectos de la GH y los glucocorticoides en la gluconeogénesis hepática. La concentración de glucosa disminuye por el ayuno o por el ejercicio prolongado.



La media de glucosa obtenida en los terneros muestreados en esta investigación fue de 89,88 mg/dL, con una desviación estándar ( $\sigma$ ) de 25.05 valor que se ajusta al rango de valores reportados por otros investigadores (Campos *et al.*, 2004; Coppo, 2007; Swali *et al.*, 2008).

La raza que mostró el promedio de glucosa sérica más bajo fue la Holstein con 80,63 mg/dL, ( $\sigma=20.51$ ) la cual presentó diferencias significativas ( $p<0,05$ ) con las otras dos razas. Igual situación se presenta en esta raza al realizar bloqueo por rango de peso, diferenciando dos grupos: livianos y pesados (menores promedios y diferencias significativas con las otras dos razas en el grupo de los más pesados), como se aprecia en el cuadro 11. Entre Brahman y Hartón no hubo diferencias significativas y las concentraciones séricas de glucosa fueron en promedio 90,16 mg/dL ( $\sigma=18,56$ ) y 97,59 mg/dL ( $\sigma=32,20$ ) respectivamente. Entre estas dos razas sí hubo diferencias al realizar bloqueo en los dos grupos de peso.

**Cuadro 11.** Promedios en ganancia de peso diario, niveles séricos de proteína y glicemia para tres razas bovinas en los primeros seis meses de edad.

|          | Ganancia Peso/Día   |                     | Proteína          |                   | Glucosa            |                     |
|----------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
|          | livianos            | pesados             | livianos          | pesados           | livianos           | pesados             |
| Brahman  | 306,79 <sup>a</sup> | 853,71 <sup>a</sup> | 5,38 <sup>a</sup> | 6,02 <sup>a</sup> | 77,07 <sup>b</sup> | 99,20 <sup>b</sup>  |
| Holstein | 344,38 <sup>a</sup> | 815,92 <sup>a</sup> | 4,93 <sup>b</sup> | 5,44 <sup>a</sup> | 72,03 <sup>b</sup> | 91,14 <sup>c</sup>  |
| Hartón V | 278,11 <sup>a</sup> | 509,89 <sup>b</sup> | 5,31 <sup>a</sup> | 6,07 <sup>a</sup> | 87,19 <sup>a</sup> | 121,67 <sup>a</sup> |

\* Se ha bloqueado por peso en livianos y pesados. Valores con diferente letra, presentan diferencia significativa entre ellos ( $p<0,05$ ) a través de la prueba de Duncan.

El promedio más bajo en los terneros Holstein pudo ser debido a que fueron muestreados entre las 10 y las 11 de la mañana, luego de transcurridas 3-4 horas

de haber recibido alimento y la concentración de glucosa disminuye horas después de la ingestión de alimento (Eyzaguirre *et al*, 2006), mientras que los otros terneros en ese lapso de tiempo permanecieron con sus madres amamantándose.

En cuanto a la concentración sérica de glucosa en las diferentes edades, los primeros dos rangos de edad mostraron los niveles más altos, 101,66 y 102,58 mg/dL correspondientes a los primeros dos meses de edad, sin diferencias significativas entre ellos, pero si con el resto de los rangos de edad. El promedio más bajo de glucosa fue de 67,95 mg/dL para el sexto mes, que además fue significativamente diferente de los demás, probablemente como respuesta al hecho de no tener que depender única y directamente de glucosa como fuente de energía, ya que a partir de la fermentación de sustratos celulósicos en el rumen se producen ácidos grasos que serán los precursores de la glucosa. Lo mismo ocurre en los dos grupos (livianos y pesados), al bloquear por peso como se ve en el cuadro 12.

**Cuadro 12.** Ganancia de peso diario, niveles séricos de proteína y glicemia en los distintos rangos de edad.

| Rango de edad en días | Ganancia Peso/Día   |                    | Proteína            |                   | Glucosa            |                     |
|-----------------------|---------------------|--------------------|---------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
|                       | livianos            | pesados            | livianos            | pesados           | livianos           | pesados             |
| 0-30                  | 0,0                 | 787,1 <sup>a</sup> | 5,11 <sup>a,b</sup> | 5,87 <sup>b</sup> | 88,20 <sup>a</sup> | 115,12 <sup>a</sup> |
| 31-60                 | 459,12 <sup>a</sup> | 631,1 <sup>a</sup> | 4,86 <sup>c</sup>   | 5,46 <sup>c</sup> | 97,78 <sup>a</sup> | 105,53 <sup>a</sup> |
| 61-90                 | 556,13 <sup>a</sup> | 751,0 <sup>a</sup> | 5,25 <sup>a,b</sup> | 5,87 <sup>b</sup> | 75,16 <sup>b</sup> | 106,11 <sup>a</sup> |
| 91-120                | 511,73 <sup>a</sup> | 698,7 <sup>a</sup> | 5,16 <sup>a,b</sup> | 5,85 <sup>b</sup> | 73,85 <sup>b</sup> | 105,01 <sup>a</sup> |
| 121-150               | 236,47 <sup>b</sup> | 867,8 <sup>a</sup> | 5,31 <sup>a,b</sup> | 6,07 <sup>b</sup> | 69,56 <sup>b</sup> | 91,73 <sup>b</sup>  |
| 151-180               | 317,50 <sup>b</sup> | 657,4 <sup>a</sup> | 5,59 <sup>a</sup>   | 6,43 <sup>a</sup> | 55,09 <sup>c</sup> | 82,94 <sup>b</sup>  |

\* Se ha bloqueando por peso. Valores con diferente letra, presentan diferencia significativa entre ellos ( $p < 0,05$ ) a través de la prueba de Duncan.

Examinando el bloqueo por peso, se puede notar que en los ejemplares más livianos, los pertenecientes al rango de mayor edad (151 a 180 días de nacidos) exhiben el menor promedio y diferencias significativas con los otros; en los ejemplares del grupo más pesado los que menor promedio arrojaron fueron los pertenecientes a los muestreos quinto y sexto o sea los rangos de edad entre 121 y 180 días de nacidos. En esta fase del desarrollo del TGI los cambios morfológicos continúan aún en proceso y el poblamiento bacteriano en el rumen se acerca al que exhibe el animal adulto. Adicionalmente, durante este período dos animales pertenecientes a grupos raciales diferentes, mostraron valores de glicemia bajos, tal vez por situaciones sanitarias no detectadas, lo cual generó que el promedio de glucosa para este rango de edad cayera significativamente.

En la literatura se encuentra abundante información para valores de glucosa en la raza Holstein y cebú, pero no para los bovinos criollos. Un valor informado para este metabolito es 53,82 mg/dL, sin embargo, el valor fue obtenido en novillas Hartón en pastoreo (Campos *et al.*, 2004); valores hasta 152 mg/dL en terneros cebú cruzados (Coppo, 2007), y para la raza Holstein se informa de 75,6 mg/dL en terneros de una semana (Aricada *et al.*, 2004) y 90 mg/dL en terneros de 6 meses (Swali *et al.*, 2008).

Los más altos niveles de glucosa en los animales menores de dos meses, pueden ser debidos a que la concentración de glucosa sanguínea refleja las condiciones nutricionales y endocrinas del sujeto, también está la posibilidad del neonato de disponer de la grasa parda, principalmente durante los primeros seis meses, como fuente energética básicamente para termorregulación, lo que puede llevar a una menor utilización directa de glucosa. El lactante depende de la absorción intestinal de glucosa durante al menos los dos primeros meses de vida, pero no así en terneros más maduros cuya condición fisiológica se encuentra en proceso de adaptación de monogástrico a rumiante. También hay que tomar en cuenta que en neonatos es frecuente que se presente Insulino-resistencia que es la

refractoriedad de los tejidos a la acción de la insulina por lo que hay una inadecuada utilización de la glucosa (Sellén, J. *et al.*, 2009), situación que unida al consumo alimenticio frecuente usual en el neonato bajo amamantamiento, puede justificar la mayor glicemia en los terneros menores de dos meses.

### **3.4 INSULINA**

Dado que es conocido que la insulina es la principal hormona que regula la glicemia, se consideró importante su determinación con el fin de conocer su comportamiento en los primeros meses de vida de los terneros.

La concentración de insulina en suero obtenida en todos los ejemplares incluidos en este estudio presentó una media de  $41,49 \pm 11,2$   $\mu\text{UI/mL}$ . El coeficiente de variación intraensayo fue inferior al 10% y la sensibilidad del 12  $\mu\text{UI/mL}$ . En mamíferos, la insulina se libera bajo la influencia de varios estímulos, entre ellos, la ingesta de proteínas y glucosa y su paso a la sangre a partir de los alimentos digeridos. Algunos carbohidratos producen glucosa, aumentando su concentración en el plasma sanguíneo y estimulando de inmediato la liberación de insulina a la circulación portal (Eyzaguirre *et al*, 2006) para ir a actuar en las células diana principalmente en el hígado, músculo y tejido adiposo y se inicia una transducción de señales, cuyo efecto es el incremento en la captación de glucosa y su posterior almacenamiento, evitando así un ascenso excesivo de la glicemia (Baynes, 2005). Con la reducción de la concentración circulante de glucosa, se degrada la insulina secretada, finalizando así la respuesta en 2 o 3 horas aproximadamente después de la ingesta (Eyzaguirre *et al*, 2006).

Hubo diferencias significativas entre las razas evaluadas ( $p < 0,05$ ), siendo la media de concentración de insulina en suero más baja en la raza Brahman con 31,85  $\mu\text{UI/mL}$  y la más alta en los terneros Hartón del Valle con 54,66  $\mu\text{UI/mL}$ .

Mediante el bloqueo por peso en animales livianos y pesados, se obtuvo que igualmente la raza Brahman presentó en ambos grupos los promedios más bajos de insulinemia y la Hartón el promedio más alto, habiendo entre las tres razas, en los dos grupos diferencias significativas, lo que se ve el cuadro 17. La baja insulinemia en Brahman, comparada con las otras dos razas, puede ser justificable en el hecho de estar en permanente amamantamiento, situación que hace que no se presenten súbitos consumos con la consecuente hemoconcentración de glucosa en cuyo caso la respuesta fisiológica elevaría también la insulinemia, lo que probablemente hizo que el promedio de insulina más alto se encontrara en Hartón del Valle, pues fue muestreado poco tiempo después del ordeño que se realiza con el ternero al pié y permitiendo al final del ordeño que el ternero “escurra” la leche, como ya se ha mencionado ubicándolo en situación posprandial.

Es probable que aunque el análisis de correlación de Pearson no indicó relación estadística entre insulina y crecimiento medido éste como ganancia de peso g/día, se puede observar en el cuadro 13 que la concentración más baja de insulina corresponde a la raza Brahman que mostró el mayor promedio de ganancia de peso diario y los que presentaron el mayor promedio de insulina fueron de la raza Hartón que obtuvo el menor promedio de crecimiento.

**Cuadro 13.** Promedios en ganancia de peso diario, niveles séricos de proteína, glucosa, insulina, ghrelina y hormona del crecimiento en los primeros seis meses de vida.\*

| Raza         | GP/Día<br>g      | Proteína<br>g/dL  | Glucosa<br>mg/dL    | Insulina<br>µUI/mL  | Ghrelina<br>pg/mL      | GH<br>ng/mL           |
|--------------|------------------|-------------------|---------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|
| Brahman      | 604 <sup>a</sup> | 5,74 <sup>a</sup> | 90,156 <sup>a</sup> | 31,848 <sup>c</sup> | 201,879 <sup>a</sup>   | 11,966 <sup>b</sup>   |
| Holstein     | 557 <sup>a</sup> | 5,16 <sup>b</sup> | 80,632 <sup>b</sup> | 39,359 <sup>b</sup> | 199,246 <sup>a,b</sup> | 12,765 <sup>a,b</sup> |
| Hartón Valle | 389 <sup>b</sup> | 5,71 <sup>a</sup> | 97,594 <sup>a</sup> | 54,655 <sup>a</sup> | 197,434 <sup>b</sup>   | 14,037 <sup>a</sup>   |

\* Valores con diferente letra, presentan diferencia significativa entre ellos ( $p < 0,05$ ) a través de la prueba de Duncan.

En general, es conocido que la insulina induce lipogénesis y que esta se relaciona con ganancia de peso (McDonald, 1987), sin embargo, en el presente trabajo se observa una aparente relación inversa entre insulina y peso, es probable que el efecto de la concentración sérica de insulina no exprese un mejor consumo de alimento, ya que el efecto de mayores niveles circulantes de insulina es de corto plazo y se asocia en condiciones normales al efecto posprandial (Eyzaguirre, 2006), y en el presente trabajo, las determinaciones hormonales y el pesaje se hicieron de forma puntual una sola vez cada mes, impidiendo hacer un seguimiento exacto al efecto prandial.

Existe una clara relación entre el tipo de alimento ingerido y la secreción de insulina, en el presente trabajo esta situación no se evaluó, debido a las condiciones propias de ejecución del experimento (animales en relación directa con la madre vs. animales alimentados en horario específico, de esta manera no se puede determinar que los diferentes valores hallados en insulina corresponda al tipo de alimento que consumieron los animales, como fue propuesto por Swali *et al.* (2008).

Cuando se examinó a través del análisis multivariado el efecto período, no se encontraron diferencias significativas entre rangos de edad como se expresa en el Cuadro 14. Esto pudo deberse al sistema de alimentación de los animales experimentales y a que el muestreo se efectuó una vez por mes, lo cual es insuficiente para demostrar variaciones específicas entre grupos en períodos cortos.

**Cuadro 14.** Promedios en ganancia de peso diario, niveles séricos de proteína, glucosa, insulina, ghrelina y hormona del crecimiento por rangos de edad para las tres razas en experimentación.\*

| Rango de edad (días) | GP/día g           | Proteína g/dL       | Glucosa mg/dL         | Insulina $\mu$ UI/mL | Ghrelina pg/mL       | GH ng/mL            |
|----------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| 0 a 30               | 394 <sup>a,b</sup> | 5,49 <sup>a,b</sup> | 101,66 <sup>a,b</sup> | 41,688 <sup>a</sup>  | 203,018 <sup>a</sup> | 13,692 <sup>a</sup> |
| 31 a 60              | 566 <sup>a</sup>   | 5,23 <sup>b</sup>   | 102,58 <sup>a</sup>   | 40,058 <sup>a</sup>  | 201,112 <sup>a</sup> | 13,838 <sup>a</sup> |
| 61 a 90              | 640 <sup>a</sup>   | 5,51 <sup>a,b</sup> | 88,42 <sup>a,b</sup>  | 36,854 <sup>a</sup>  | 196,712 <sup>a</sup> | 12,157 <sup>a</sup> |
| 91 a 120             | 600 <sup>a</sup>   | 5,48 <sup>a,b</sup> | 88,51 <sup>a,b</sup>  | 41,299 <sup>a</sup>  | 196,109 <sup>a</sup> | 9,598 <sup>a</sup>  |
| 121 a 150            | 584 <sup>a</sup>   | 5,73 <sup>a,b</sup> | 81,75 <sup>b,c</sup>  | 38,609 <sup>a</sup>  | 200,072 <sup>a</sup> | 13,582 <sup>a</sup> |
| 151 a 180            | 474 <sup>a,b</sup> | 5,98 <sup>a</sup>   | 67,95 <sup>c,d</sup>  | 47,923 <sup>a</sup>  | 196,726 <sup>a</sup> | 14,303 <sup>a</sup> |
| MEDIA                | 520                | 5,56                | 89,88                 | 41,488               | 199,68               | 12,868              |

\* Valores con diferente letra, presentan diferencia significativa entre ellos ( $p < 0.05$ ) con la prueba de Duncan

Evaluando el bloqueo por peso, si se encuentra que en los dos grupos (livianos y pesados), existen diferencias entre edades distintas, pero sin un patrón definido, solo se puede notar que en ambos grupos los promedios más elevados de insulina sérica pertenecen a los ejemplares de mayor edad (examinar cuadro 15).

**Cuadro 15.** Niveles séricos de insulina, ghrelina y hormona del crecimiento en los distintos rangos de edad, bloqueando por peso.\*

| Rango edad en días | Insulina               |                      | Ghrelina              |                       | GH                   |                    |
|--------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|
|                    | livianos               | pesados              | livianos              | pesados               | livianos             | pesados            |
| 0-30               | 28,66 <sup>a,b,c</sup> | 54,72 <sup>a,b</sup> | 198,94 <sup>a</sup>   | 207,10 <sup>a</sup>   | 9,52 <sup>b,c</sup>  | 17,86 <sup>a</sup> |
| 31-60              | 36,37 <sup>a</sup>     | 43,33 <sup>b</sup>   | 196,65 <sup>a,b</sup> | 202,44 <sup>b,c</sup> | 11,46 <sup>c</sup>   | 15,30 <sup>a</sup> |
| 61-90              | 24,24 <sup>b,c</sup>   | 53,67 <sup>a,b</sup> | 194,51 <sup>b,c</sup> | 199,65 <sup>c</sup>   | 9,68 <sup>b,c</sup>  | 15,46 <sup>a</sup> |
| 91-120             | 31,33 <sup>a,b</sup>   | 52,52 <sup>a,b</sup> | 193,23 <sup>b,c</sup> | 199,35 <sup>c</sup>   | 8,23 <sup>c</sup>    | 11,14 <sup>b</sup> |
| 121-150            | 21,40 <sup>c</sup>     | 52,69 <sup>a,b</sup> | 193,51 <sup>b,c</sup> | 205,44 <sup>a,b</sup> | 10,76 <sup>b,c</sup> | 15,89 <sup>a</sup> |
| 151-180            | 36,92 <sup>a</sup>     | 60,76 <sup>a</sup>   | 190,58 <sup>c</sup>   | 203,90 <sup>a,b</sup> | 10,17 <sup>a,b</sup> | 19,12 <sup>a</sup> |

\* Valores con diferente letra, presentan diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) a través de la prueba de Duncan.

En resumen, existen contradictorios valores de insulina sérica para bovinos Holstein, algunos de ellos presentados por autores, como (ThidarMyint *et al.*, 2008) que presentan promedios de 36,04  $\mu\text{UI}/\text{mL}$  en terneros Holstein de cinco semanas, mientras que a las 10 semanas 8,48  $\mu\text{UI}/\text{mL}$  -esta brusca caída de la concentración de insulina y glucosa en plasma se debió en opinión de los investigadores a la composición de los alimentos, cambios en desarrollo del tracto intestinal tanto como ruminal normales de las primeras semanas de vida-; Swali *et al.*, (2008) hallaron en la misma raza en terneros de 6 meses, valores que oscilan entre 27,87  $\mu\text{UI}/\text{mL}$  y 125,38  $\mu\text{UI}/\text{mL}$ , así mismo, (Pinto *et al.*, 2009) obtuvieron 34,21 y 19,39  $\mu\text{UI}\cdot\text{ml}$  pre y posparto en vacas doble propósito, es importante anotar, la escasa literatura disponible para estudios endocrinos en animales criollos y mestizos.

Cuando se analizaron las correlaciones entre glucosa e insulina, no se encontró correlación estadística entre las dos, como se puede observar en el cuadro 7. Se sabe bien que esta hormona controla los niveles de glucosa en el organismo, sin embargo, la homeostasis regula hormonalmente en forma estrecha la glicemia, al no efectuarse mediciones seriadas en períodos cortos durante el período experimental, la relación directa entre insulina y glucosa no pudo evidenciarse.

Tampoco se halló correlación estadística entre insulina y hormona del crecimiento (cuadro 16), situación que algunos autores si reportan cuando las hormonas actúan en conjunto para incidir sobre el crecimiento, por ejemplo: existe relación entre GH e insulina en el crecimiento, sin embargo, el efecto depende del estado nutricional del animal, su acción se da modificando tanto los patrones de secreción de insulina, como su síntesis por modificación en la transducción a nivel de los islotes pancreáticos (Feng *et al.*, 2009), así mismo, la insulina interviene en el



aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo en el anabolismo de los carbohidratos. Es conocido que la insulina y la hormona de crecimiento influyen en el tejido adiposo, composición corporal y distribución grasa (Molero *et al.*, 2006).

**Cuadro 16.** Coeficientes de correlación de Pearson.

|                 | INSULINA           | GHRELINA           | GH                 | GLUCOSA            | PROTEÍNA           |
|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>INSULINA</b> | 1.00000            | -0.18784<br>0.0263 | 0.10095<br>0.2353  | 0.21205<br>0.0119  | 0.01855<br>0.8278  |
| <b>GHRELINA</b> | -0.18784<br>0.0263 | 1.00000            | -0.05913<br>0.4862 | 0.12088<br>0.1533  | -0.10355<br>0.2217 |
| <b>GH</b>       | 0.10095<br>0.2353  | -0.05913<br>0.4862 | 1.00000            | 0.02461<br>0.7720  | 0.15875<br>0.0601  |
| <b>GLUCOSA</b>  | 0.21205<br>0.0119  | 0.12088<br>0.1533  | 0.02461<br>0.7720  | 1.00000            | -0.08079<br>0.3409 |
| <b>PROTEÍNA</b> | 0.01855<br>0.8278  | -0.10355<br>0.2217 | 0.15875<br>0.0601  | -0.08079<br>0.3409 | 1.00000            |

La modulación del crecimiento por acción de la insulina, se ve reflejada en las acciones fisiológicas específicas desarrolladas por los denominados factores insulínicos de crecimiento (IGF I, II), cuya acción puntual dependerá del tejido y la edad del animal. El factor IGF-1 produce numerosos efectos estimulantes del crecimiento, entre los que destacan efectos mitogénicos y la promoción de la sulfatación del cartílago. Asimismo, actúa como mediador de las acciones estimulantes del crecimiento en diferentes órganos mediados por la hormona del crecimiento. El IGF-1 coopera con el Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (Platelet-Derived Growth Factor PDGF) para aumentar la capacidad de las células en la síntesis de ADN. No solo ayuda al crecimiento de las células en la mitosis, sino que también aumenta la diferenciación celular. Las acciones de estos

factores de crecimiento, a pesar de la importancia de su interacción con insulina y GH no pudieron ser determinadas por las dificultades logísticas para su adquisición debido a la especificidad inmunológica inter especies lo cual eleva los costos y hace poco factible su valoración a gran escala.

### **3.5 GHRELINA**

La ghrelina fisiológicamente aumenta el consumo de alimentos, estimula la motilidad gastrointestinal y la motilidad del yeyuno (Zhang et al., 2005). Estas cualidades orexigénicas y anabólicas han fomentado la idea de que los compuestos a base de ghrelina puede ser útiles tanto en crecimiento como en terapéutica en el tratamiento de la malnutrición (Castañeda *et al.*, 2010).

La ghrelina, actúa también como péptido modulador del metabolismo energético y la homeostasis de la glucosa, al igual que los secretagogos de GH sintéticos aumenta potentemente la liberación de hormona de crecimiento (GH) (Rincón, 2007), ya que la ghrelina puede actuar en los órganos circunventriculares (Banks, 2008) y atravesar la barrera hematoencefálica (Banks *et al.*, 2002) actuando en la glándula pituitaria (Takahashi *et al.*, 2009) y sobre los receptores (Fujimiya *et al.*, 2006) de ghrelina GHS-R1a (Gauna, 2006) y GHS-R que es un receptor huérfano, es decir, no conoce ligando natural (Kojima, *et al.*, 2001), estos receptores son principalmente expresados en el núcleo *arcuato* del hipotálamo (Olszewski et al., 2008). Además varios estudios (Gauna, 2006; Delhanty, 2011), muestran una acción de ghrelina acilada en el metabolismo de la glucosa (Gauna, 2006) y la secreción de insulina por un efecto directo en la función de los islotes pancreáticos (Delhanty, 2011).

No hubo significancia estadística en el análisis de correlación de Pearson entre ghrelina y las hormonas GH e insulina, ni con ganancia de peso diario o glucosa

como si reportan los autores antes mencionados y otros como (Vizcarra *et al.*, 2007) con informaciones que sugieren que la ghrelina integra la respuesta hormonal y metabólica tras el ayuno previo y modula el consumo de alimento, mecanismo que podría involucrar la insulina y la activación de otros mecanismos dedicados a mantener las concentraciones de glucosa. En Colombia estos son los primeros valores reportados de ghrelina.

En cuanto a la concentración sérica de la hormona ghrelina en los terneros incluidos en esta investigación, la media fue de  $199,68 \pm 3,2$  pg/mL. El coeficiente de variación intraensayo fue inferior a 8% y la sensibilidad de 7.8 pg/ml. No hubo diferencias significativas entre los rangos de edad, como se observa en el cuadro 14, probablemente porque aunque el ternero es un monogástrico en transición a rumiante, la región fúndica del abomaso que es el principal sitio de origen de la ghrelina circulante, no ha modificado su función, ni su estructura histológica, sólo presenta reducción porcentual en relación a los pre-estómagos que durante este período presentan un desarrollo considerable (Correa, 2006).

Bloqueando *a posteriori* por peso en terneros livianos y pesados, se hace manifiesta una diferencia estadística, en ambos grupos, entre los terneros más jóvenes (hasta 1 mes) y los demás rangos de edad, siendo la concentración más alta en estos ejemplares. En el grupo de los ejemplares más livianos, La concentración sérica de ghrelina más baja se encontró en los terneros de mayor edad (seis meses), quienes también mostraron diferencias estadísticas con los otros rangos y se observa una tendencia a presentar menor concentración de ghrelina a medida que se hacen más maduros, tendencia que en los animales más pesados solo se ve durante los primeros cuatro meses de vida. En el grupo de ejemplares más pesados, la concentración más baja se presentó en el cuarto mes de vida, sin diferencias estadísticas con los animales de dos y tres meses de vida, pero si con los otros (cuadro 15). Recalde, 2007

Se podría pensar que los animales más jóvenes presenten mayor nivel sérico de ghrelina, debido a que su capacidad total gástrica es menor (cuadro 1) y por tanto el consumo de alimento al obtenerse en menor cantidad, requiere mayor frecuencia ya que la situación pos-prandial dura menor tiempo y rápidamente pasa a estado pre-prandial, lo que está demostrado que genera liberación de ghrelina. En los ejemplares mayores y sobre todo en los de mayor peso, el desarrollo ruminal consecuente con el inicio de consumo de materia seca va generando un consumo más frecuente de forraje (Rotger, 2004) y la presencia de alimento en el abomaso inhibe la liberación de ghrelina.

En otras investigaciones se han expuesto niveles séricos de ghrelina con promedios del orden de 159 pg/mL, el cual fué obtenido por ThidarMyint *et al.*, (2006) en terneros Holstein de seis meses. En la literatura se encuentran valores entre 10 pg/mL a 70 pg/mL obtenidos en terneros Holstein de tres meses por Miura *et al.*, (2004) similar cifra (70 pg/mL) presenta también Itoh *et al.*, (2005) para terneros Holstein entre 2 y 46 días de edad.

Los ejemplares de la raza Holstein que mostraron 199,25 pg/mL, valor intermedio entre el obtenido en los Brahman y los Hartón del Valle, no presentaron diferencias significativas, en la prueba de Duncan, frente las otras dos razas. Los análisis arrojaron 201,88 pg/mL para los terneros Brahman, siendo éstos los de mayor concentración sérica de ghrelina, probablemente por el hecho de estar en amamantamiento permanente, lo que hace que la ingesta sea frecuente pero en cantidades moderadas tal vez insuficientes para cambiar un *estatus* pre-prandial, lo que se evidencia al bloquear por peso, pues igualmente, en los terneros Brahman más livianos se ve mayor concentración sérica de ghrelina y presentan diferencias significativas con las otras razas, lo que no ocurre entre Holstein y Hartón. Además, la producción de ghrelina es inversamente proporcional a la cantidad de alimento consumido ya que el 90% de la ghrelina del organismo se origina en el *fundus gastricus* (Hayashida *et al.*, 2001), y los lugares de síntesis

son principalmente el estómago y el duodeno (Cummings, 2003). Es así como en el transcurso del día, los niveles de ghrelina en plasma se elevan en ausencia de ingesta y disminuyen rápidamente en forma postprandial. Esto sugiere que el péptido juega un papel de corto plazo, lo que se ha observado en diferentes trabajos publicados por ThidarMyint (2006) y Greca (2006).

Los terneros que menor concentración de ghrelina presentaron fueron los de la raza Hartón del Valle que obtuvieron una media de 197,43 pg/mL. Entre Brahman y Hartón del valle se presentaron diferencias estadísticas significativas como se aprecia arriba en el cuadro 14. Se debe tener en cuenta que el muestreo de los terneros Hartón del Valle se hizo posterior al ordeño de la mañana el cual se realizó con el ternero al pie y amamantamiento restringido, luego del ordeño los terneros se separaron de sus madres. Al momento del muestreo (minutos después del ordeño) los terneros habían logrado consumir alimento lo que los ubica en situación ligeramente pos-prandial y por consiguiente su glicemia se eleva. Así como la expresión de la ghrelina puede estimularse por la hipoglucemia (Broglia, 2004) también está demostrado que puede suprimirse por hiperglicemia (Nakagawa, 2002). Similares resultados en cuanto a la fluctuación de la concentración de ghrelina pre y postprandial ha encontrado en terneros (Wertz-Lutz et al., 2006) siendo más baja pos-prandial, aún sin presentar hiperglicemia. En la revisión del bloqueo *a posteriori* se presenta igualmente que en los dos grupos (livianos y pesados) la raza de menor concentración es la Hartón, con diferencias estadísticas con las otras razas en el grupo de los pesados.

A pesar de no haber significancia estadística en el análisis de correlación de Pearson entre ghrelina y ganancia de peso diario, llama la atención que la raza Brahman que obtuvo el promedio más alto de ghrelina, también obtuvo el promedio más alto de ganancia de peso diario y Hartón del Valle que mostró el promedio más bajo de ghrelina también arrojó el menor promedio de ganancia de

peso dando la impresión de una relación directamente proporcional, ya descrita por (Castañeda *et al.*, 2010).

La raza Brahman además de obtener el promedio más alto de ghrelina y ganancia de peso obtuvo el nivel de insulina más bajo, esto se considera lógico, ya que el efecto orexigénico de la ghrelina se refleja en mayor consumo de alimento, lo cual a su vez incide en la ganancia de peso positiva y baja necesidad de insulina circulante, dado que la glucosa está siendo incorporada a las células para responder por el mayor metabolismo asociado al crecimiento; los terneros Hartón del Valle que exhibieron bajos promedios de ghrelina y ganancia de peso, mostraron el mayor promedio de insulina, esta contradicción ya mencionada por Ukkola (2003), puede deberse a algún tipo de resistencia a la insulina, tal vez mediado por estrés. La correlación de ghrelina con insulina se ha demostrado en varios estudios en vivo que muestran una acción de ghrelina sobre el metabolismo de la glucosa, bien sea por efecto directo o mediante un efecto estimulante sobre la secreción de insulina por la ghrelina, mediada por el receptor GHS-R1a (Gauna 2006; Castañeda *et al.*, 2010) o en sentido contrario la infusión de insulina disminuye los niveles de ghrelina (Ukkola, 2003).

Sin embargo, se debe tener en cuenta que el presente trabajo fue dirigido para conocer la relación de largo plazo que sobre el crecimiento pudieran ejercer las principales hormonas relacionadas con el metabolismo energético, es por esto, que las mediciones que se presentan (un muestreo al mes, durante los primeros seis meses de vida) puedan no reflejar los mecanismos de control homeostático de corto plazo como es planteado por otros trabajos en donde se estudia puntualmente el efecto del alimento como los de Wertz-Lutz *et al.* (2006) o del reto hormonal como en los trabajos de ThidarMyint *et al* (2006) y ThanThan *et al.* (2010).

### 3.6 HORMONA DEL CRECIMIENTO

La hormona del crecimiento (GH) ejerce su acción directa sobre el metabolismo de las proteínas, lípidos e hidratos de carbono. La acción indirecta de la GH sobre el crecimiento la realiza estimulando la secreción y liberación por el hígado de polipéptidos, factores denominados somatomedina C y somatomedina A, sustancias estas también llamadas factores de crecimiento, estas últimas estrechamente relacionadas con la insulina. Adicionalmente, otro efecto quizá más importante de la GH se refiere al aumento de la permeabilidad de las células a los aminoácidos con lo que se favorece la formación de masa muscular (McDonald, 1987).

La secreción de la hormona del crecimiento está bajo el control de factores hipotalámicos (Blum *et al.*, 2007), como la hormona liberadora de la somatotrofina (GH-RH), (Guyton, 1996) que estimula su producción y es liberada en el núcleo ventromedial del hipotálamo, y su hormona antagonista la hormona inhibidora de la liberación de somatotropina (GH-IH) o somatostatina (SST), la cual inhibe su producción y es secretada en el núcleo preóptico del hipotálamo. El efecto de la hormona ghrelina es estimular la liberación de la GHRH y a través de ésta, la secreción de la hormona de crecimiento (GH), lo que se ha informado en los animales domésticos, en ratas y, también en humanos (ThidarMyint 2006).

En el presente trabajo, los niveles séricos de la hormona del crecimiento en los animales evaluados, tuvo una media de  $12,87 \pm 1,35$  ng/mL. El coeficiente de variación intraensayo fue menor a 5% y la sensibilidad de 0,5 ng/ml. Encontrándose datos como los de investigadores encabezados por ThidarMyint (2008), quien encontró en terneros Holstein una concentración promedio de GH de 2,4 ng/mL a las cinco semanas de nacidos y de 3,4 ng/mL a las 10 semanas en que fueron destetados. Así mismo, (Swali *et al.*, 2008) encontraron un rango entre 6 y 32 ng/ml con una media de 17 ng/ml en terneros Holstein.

Entre la raza Holstein (12,77 ng/mL) y las otras razas no se observaron diferencias significativas, pero si entre Brahman y Hartón del Valle. Quienes tuvieron mayor media fueron los ejemplares Hartón del Valle (14,04 ng/mL) y los de menor media en concentración, fueron los Brahman con 11,97 ng/mL. Igual ocurrió con los ejemplares del grupo más pesado al analizar los grupos por peso, pero no en los animales livianos, en los que no se presentaron diferencias significativas entre razas lo que se puede ver en el cuadro 17. Al parecer los animales que mayor promedio en ganancia de peso obtuvieron, presentan niveles más bajos de GH e insulina como se aprecia en el cuadro 13. El comportamiento de los niveles séricos de GH e insulina es similar al comparar las tres razas, a mayor ganancia de peso, mayor nivel sérico de ghrelina y menores niveles de GH e insulina, dando la impresión de existir una correlación entre estas variables, lo que no fue cierto al realizar la prueba de coeficiente de correlaciones de Pearson.

**Cuadro 17.** Niveles séricos de insulina, ghrelina y hormona del crecimiento en las tres razas, bloqueando por peso.\*

|          | Insulina           |                    | Ghrelina            |                     | GH                 |                      |
|----------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
|          | livianos           | pesados            | livianos            | pesados             | livianos           | pesados              |
| Brahman  | 19,84 <sup>c</sup> | 40,36 <sup>c</sup> | 198,02 <sup>a</sup> | 204,90 <sup>a</sup> | 9,73 <sup>a</sup>  | 14,41 <sup>b</sup>   |
| Holstein | 28,49 <sup>b</sup> | 52,64 <sup>b</sup> | 193,92 <sup>b</sup> | 205,75 <sup>a</sup> | 9,81 <sup>a</sup>  | 16,37 <sup>a,b</sup> |
| Hartón V | 39,92 <sup>a</sup> | 67,93 <sup>a</sup> | 193,64 <sup>b</sup> | 199,55 <sup>b</sup> | 10,10 <sup>a</sup> | 17,71 <sup>a</sup>   |

\* Valores con diferente letra, presentan diferencia significativa entre ellos ( $p < 0,05$ ) a través de la prueba de Duncan.

En general, no se presentaron diferencias significativas entre rangos de edad, pero al realizar el análisis para grupos según el peso, se percibe que en livianos y pesados, en el cuarto mes de vida presentan la menor concentración sérica de GH, y diferencias estadísticas con los otros rangos de edad (Cuadro 15).



Los niveles de GH no mostraron relación con las otras variables evaluadas de acuerdo al coeficiente de correlación de Pearson, pero se nota que en los ejemplares de la raza Brahman que expresaron el promedio más bajo de GH y de insulina, se logró el promedio más alto de ghrelina y de ganancia de peso, como se observa en el cuadro 11. Igualmente en la raza Hartón del Valle se ven los promedios más altos de GH e insulina y los más bajos de ghrelina y ganancia de peso, lo que muestra una tendencia a que existiera relación directa entre GH e insulina y también relación directa entre ghrelina y ganancia de peso pero por el contrario una tendencia a que se presente una relación inversa entre las variables GH e insulina con las variables ghrelina y ganancia de peso. Estas relaciones existentes entre las hormonas ghrelina, insulina GH y el crecimiento, han sido documentadas en trabajos como el de Ukkola (2003) y Reimer (2003), que relacionan ghrelina e insulina a través de la incidencia de ghrelina en el metabolismo de la glucosa, trabajos como los de Itoh *et al*, (2005) y Miura *et al* (2004) en los que se evidencia relación entre ghrelina, GH y crecimiento en mediciones para experimentos de corto plazo, mediante trabajos reto–respuesta, con resultados puntuales de asociación entre las variables, ya que la vida media de los péptidos es corta.

En el análisis de correlación de Pearson, no se encontró relación entre las variables hormona de crecimiento, ghrelina, insulina, glucosa y proteína. Es posible que el tipo de muestreo temporalmente espaciado no permita ver relaciones, que de hecho son de corto plazo por el carácter homeostático de alguna de ellas (insulina-glucosa) o que pueda tener diversos factores asociados a su relación (crecimiento-proteína), en este último factores de tipo ambiental, o genético –habilidad materna-, o tipo y/o calidad del alimento inciden drásticamente sobre el crecimiento medido en el presente trabajo como ganancia de peso.

En las investigaciones de otros autores se informa de asociaciones entre las hormonas GH, ghrelina e insulina, pero en dichos trabajos (Miura *et al*, 2004; Itoh

et al., 2005; Greca, 2006) existieron previas alteraciones de las condiciones fisiológicas naturales, dadas por ayuno o el uso de inyecciones de hormonas para evaluar su influencia sobre otras. Así, (Itoh et al., 2005), realizaron un trabajo con 20 bovinos Holstein de diferentes edades, los cuales recibieron inyecciones intravenosas de ghrelina y GHRH y encontraron que las concentraciones de GH eran más altas en animales en crecimiento que en los animales maduros (novillas y vacas en lactación).

Por otra parte, la ghrelina administrada en forma exógena a roedores y bovinos, mostró que esta hormona tiene vida media corta, produce aumento de la ingesta de alimentos y disminuye el catabolismo del tejido graso (Greca, 2006), este comportamiento fisiológico de la hormona es una limitante para que se pudiera observar relación entre la hormona y otros factores como concentración de metabolitos y/o hormonas en el análisis a largo plazo. Otro trabajo de relación hormonal realizado por Miura et al., (2004) evaluaron cambios en las concentraciones plasmáticas de ghrelina y GH en vacas Holstein maduras y en terneras de tres meses de edad con alimentación a tiempos fijos, encontrando relación entre GH y ghrelina. En la presente investigación, se conservaron las condiciones propias de cada explotación por tanto no se alteraron los horarios de manejo de alimentación para los animales.

### **3.7. INTEGRACION ENTRE CRECIMIENTO, DIFERENCIACION DEL TGI Y LAS HORMONAS GHRELINA, HORMONA DEL CRECIMIENTO E INSULINA.**

El crecimiento animal es un complejo multifactorial donde los factores genéticos (raza) y ambientales (alimento, adaptación, sistema de cría) se expresan en forma conjunta para generar la respuesta fisiológica de los tejidos que expresaran modificaciones secuenciales en el tiempo genéricamente conocidas como “crecimiento”. Cada tejido presenta una forma única e intrínseca de responder a

los factores que determinan el crecimiento, sin embargo, algunos de ellos responden más que otros a factores específicos, es el caso de los tejidos del sistema reproductivo que responden a las hormonas sexuales y a la modulación temporal de ellas asociada al inicio de la actividad reproductiva en la pubertad, otro tejido de amplia modificación y respuesta frente a diversos factores es el tracto gastrointestinal de los rumiantes. El TGI de neonatos bovinos aceleradamente modifica su estructura y adecuación al sustrato alimenticio y sobre el cambio dinámico actúan factores como el poblamiento bacteriano del rumen, la diferenciación de los preestómagos y el cambio del abomaso como principal cavidad digestiva, dando paso a que el rumen se consolide como el principal lugar de fermentación y producción de ácidos grasos libres y proteína bacteriana (Recalde, 2007). Se cree que el crecimiento y diferenciación del TGI es influenciado por aspectos evolutivos (genética), profundamente modificados por el manejo nutricional y se indaga por el efecto hormonal sobre la morfofisiología del sistema digestivo. Diversas sustancias ejercen profundos efectos sobre la proliferación, diferenciación y muerte celular programada, además de la insulina, ghrelina y leptina, los factores de crecimiento epidermal (EGF), insulínicos (IGFs), factor alfa de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), factor  $\beta$  transformador del crecimiento (TGF- $\beta$ ) y el péptido 2 similar al glucagón (GLP-2) participan ampliamente en el crecimiento del TGI (Zabielski et al., 2008). En el presente trabajo, y como un aporte en el estudio de la diferenciación del TGI de rumiantes, el cual tradicionalmente ha empleado el sacrificio planeado como herramienta de trabajo, se determinaron tres hormonas directamente relacionadas con la función digestiva: ghrelina, insulina y hormona del crecimiento, se esperaba que el muestreo con un amplio intervalo de tiempo, permitiera en forma indirecta evidenciar modificaciones del TGI, no obstante, la primera gran limitante encontrada es que la respuesta al consumo de alimento afecta la homeostasis, y los principales cambios para lograr el equilibrio posprandial son de tipo hormonal (Wilding, 2002), de esta forma las determinaciones obtenidas solo dan una idea general de las concentraciones para tres razas de bovinos en los primeros seis

meses de vida como se presenta en el cuadro 18. Los análisis estadísticos no mostraron relación entre las hormonas, ni entre estas y los metabolitos glucosa y proteína. Resultados de otros trabajos, en bovinos de edades similares muestran que las concentraciones de las hormonas son ampliamente influenciadas por el alimento, en especial la utilización de la leche y/o concentrados (Hugi & Blum, 1997; Katoh et al., 2004).

**Cuadro 18.** Promedios en insulina, ghrelina y hormona del crecimiento por rangos de edad en los primeros seis meses de vida para las raza Brahman, Holstein y Hartón del valle.

| Rango de edad días | INSULINA $\mu$ UI/dL |          |              | GHRELINA pg/mL |          |              | GH ng/mL |          |              |
|--------------------|----------------------|----------|--------------|----------------|----------|--------------|----------|----------|--------------|
|                    | Brahman              | Holstein | Hartón Valle | Brahman        | Holstein | Hartón Valle | Brahman  | Holstein | Hartón Valle |
| 0 a 30             | 31,95                | 42,57    | 61,06        | 203,95         | 202,75   | 201,50       | 14,81    | 10,84    | 16,17        |
| 31 a 60            | 27,84                | 40,45    | 60,99        | 201,21         | 195,33   | 205,33       | 14,69    | 14,11    | 11,92        |
| 61 a 90            | 23,34                | 41,1     | 45,49        | 201,10         | 197,57   | 192,22       | 10,20    | 16,18    | 10,59        |
| 91 a 120           | 40,69                | 29,45    | 51,81        | 201,46         | 199,08   | 190,51       | 8,82     | 9,90     | 9,78         |
| 121 a 150          | 33,54                | 33,88    | 53,54        | 200,88         | 198,13   | 199,85       | 10,24    | 14,15    | 20,48        |
| 151 a 180          | 42,70                | 43,00    | 53,76        | 198,71         | 199,43   | 193,82       | 8,76     | 13,71    | 16,64        |

Es posible que bajo las condiciones experimentales del presente trabajo, la no evidencia de relación entre las hormonas básicamente se pudiera deber al efecto del manejo alimenticio sobre ellas. El efecto de la presencia de cantidades desconocidas de leche en forma permanente en el abomaso de los terneros de la raza Brahmán, puede concordar con la situación postprandial de los terneros Holstein y del consumo de leche en los animales Hartón como efecto inductor del ordeño. Esta condición alimentar fue similar para todos los animales y si bien los valores de las hormonas y metabolitos no pueden ser relacionados al contenido energético o proteico de la dieta, las determinaciones constituyen una referencia útil como base de discusión para terneros criados en condiciones naturales, así mismo, el monitoreo del crecimiento a través de la ganancia de peso, muestra que

sobre este no existió relación con significancia estadística por parte de las hormonas y los metabolitos.

En un amplio período de tiempo una sola determinación de peso por mes, mediante la cual se realiza por inferencia la ganancia de peso/día puede resultar poco útil para seguimientos puntuales, al observar la curva de ganancia diaria de peso de los animales durante el experimento (Figura 1), se aprecia que para las razas Brahmán y Hartón del Valle existe una curva de pendiente positiva como corresponde teóricamente a animales en crecimiento, sin embargo, la acción específica de los componentes hormonales sobre los metabolitos responsables del crecimiento es de baja correlación ya que no existe una acción directa de las hormonas (excepto insulina) con los nutrientes, sino que la acción endocrina se da a través de modificadores como neuropéptidos, factores de crecimiento, inductores de función a los que globalmente se denominan como moduladores hormonales (Di Marco et al., 2007), no obstante, la pendiente de ganancia diaria de peso para la raza Holstein es negativa y esta contradicción (el peso final de cada mes es superior al peso del mes anterior, como se observa en la curva de crecimiento Figura 2), se presenta por que los animales de dicha raza sufren un cambio drástico de manejo que genera pérdida de peso y bajas ganancias diarias, que fisiológicamente son compensadas mediante crecimiento compensatorio (Olazabal & San Martín, 2009).

GH e insulina son consideradas como hormonas anabólicas por excelencia, sus concentraciones se modifican en forma posprandial y regulan la síntesis proteica en relación con el estado energético, normalmente solo se genera deposición de tejido muscular, si existe excedente de energía, la relación entre GH e insulina, regula la síntesis de tejido adiposo, la GH frena la actividad lipogénica de la insulina, para garantizar sustratos energéticos necesarios para efectuar el crecimiento mediado por GH (Di Marco et al., 2007). Es posible, que la acción de la ghrelina en mamíferos sea marcar un impulso orexigénico (Olszewski, et al.,

2008) hacia el sistema hipotálamo, pero una vez este impulso se genera, su acción de modulación sobre el apetito disminuye. Una de las posibles causas de la disminución del apetito es la presencia de alimento en la cavidad gástrica, en neonatos bovinos, esto puede acontecer porque al ingerir leche, ésta se coagula por acción de la renina y forma un coagulo o masa láctea a nivel de abomaso, cuya función es regular el paso del alimento lentamente hacia el TGI posterior (Campos et al., 2011), esto ocasionaría una inhibición de la liberación de ghrelina, aún que el animal no haya entrado en saciedad.

La acción puntual de la ghrelina en el presente trabajo, aparentemente no estaría directamente relacionada con el crecimiento en sí, toda vez que éste, evaluado como ganancia de peso, no evidenció haber sido afectado por las hormonas, ni se constató relación entre ganancia de peso y los metabolitos, si bien, los pesos reflejan el manejo dado al interior de cada uno de los sistemas en la crianza de terneros, los pesos alcanzados son bajos y los mismos dejarían incógnitas sobre las razones reales del bajo peso logrado, dado que entre los analitos en las tres razas evaluadas no se encontraron diferencias estadísticas significativas y concluyentes.

#### **4. CONCLUSIONES**

No se encontró correlación estadística entre las variables hormona de crecimiento, ghrelina, insulina, glucosa y proteína, aunque todas biológicamente estén relacionadas con crecimiento y desarrollo.

Los promedios obtenidos para las hormonas insulina, ghrelina y GH, no mostraron diferencias significativas entre los diferentes rangos de edad (primeros seis meses de vida), pero si entre las tres razas de bovinos típicos de los sistemas de producción bovina en Colombia. Al generar análisis adicionales por grupos de peso, se aprecian marcadas variaciones en los valores hormonales, lo que estaría indicando un efecto asociado al crecimiento.

Las concentraciones de las hormonas estudiadas se encuentran dentro de los valores de referencia de bovinos, sin embargo, debe tenerse en cuenta el tipo de estudio y la situación de la determinación frente al suministro de alimento (efecto prandial).

## **5. RECOMENDACIONES**

Los valores presentados para ghrelina, GH e insulina, son los primeros informados para terneros en las condiciones de los sistemas de producción del trópico colombiano, por lo que es importante realizar nuevos trabajos en este sentido para aumentar la plataforma de base en información al respecto en nuestro medio.

Realizar nuevas investigaciones en condiciones controladas de alimentación y medioambientales, en las mismas razas analizadas y en la etapa de transición de monogástrico a rumiante.

Determinar una mejor opción para valorar crecimiento, que la ganancia diaria de peso, dado los múltiples factores que sobre ella inciden.



## BIBLIOGRAFIA

Anderson, L., Jeftinija, S., Scanes, CG., Stomer, MN., Lee, J-S., Jeftinija, K. Glavaski-Joksimovic, A. Physiology of ghrelin and related peptides. *Domestic Animal Journal*. 2005. 29: 111-144.

Aricada, HJ., Bedoya, R., García, A., Heredia, C., Maldonado, AM., Peláez, C., *et al.* Competencia inmunológica en la primera semana de vida en terneros mantenidos bajo dos sistemas de producción de leche. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. 2004. 17 (2): 167-174.

Bacha, F. Nutrición del ternero neonato. En XV curso de especialización. *Avances en Nutrición y Alimentación Animal*. Nacoop, S.A., Madrid. 1999. p. 21.

Banks, WA. The blood-brain barrier: Connecting the gut and the brain. *Regulatory Peptides*. 2008. 149 (1-3): 11-14.

Banks, WA., Tschop, M., Robinson SM, Heiman ML. Extent and direction of ghrelin transport across the blood brain barrier is determined by its unique primary structure. *Journal of Pharmacology. Exp. Ther.* 2002. 302: 822–827.

Baynes, JW. y Dominiczak, M.H. *Bioquímica Médica*, 2da edición (en español), Elsevier, España. 2005. pp. 279.

Blum, J.W., Elsasser, TH., Greger, D., Wittenberg, S., *et al.* Insulin-like growth factor type-1 receptor down-regulation associated with dwarfism in Holstein calves, *Domestic Animal Endocrinology*. 2007. 33: 245–268.

Bradford, B.J. Allen MS. Negative energy balance increases periprandial ghrelin and growth hormone concentrations in lactating dairy cows. *Domestic Animal Endocrinology*. 2008. 34 (2) : 196-203.

Broglio, F. Gottero, C., Prodam, F., Destefanis, S., Gauna, C., Me, E., Riganti, F., *et al.* Ghrelin secretion is inhibited by glucose load and insulin-induced hypoglycemia but unaffected by glucagon and arginine in humans. *Clinical Endocrinology*. 2004. 61 (4): 503-509.

Campos, R; Carreño, E.S. y González, F.D. Perfil metabólico de vacas nativas colombianas. *Orinoquía*. 2004. 8 (2): 32-41.

Campos, R; Giraldo, L. Efecto de la raza y la edad sobre las concentraciones de hormonas tiroideas T3 y T4 de bovinos en condiciones tropicales. *Acta Agronómica*. 2008. 57 (2): 137-142.

Campos, R., Páez, P., Enríquez, C. Manejo de la cría y nutrición de neonatos bovinos. Universidad Nacional de Colombia, sede Palmira. 2011. 168p.

Campos, R., Pineda, ME., Giraldo, L. Indicadores fisiológicos en bovinos criollos Hartón del Valle en condiciones del Valle del Cauca. X Simposio Iberoamericano Sobre Conservación y Utilización de Recursos Zoogenéticos. 2009. 171-174 p.

Carrillo, AF., Loaiza, V., Campos, R. Utilización de indicadores metabólicos en la valoración de la transferencia de inmunidad pasiva en neonatos bovinos. *Acta Agronómica*. 2009. 58 (3): 174-179.

Castañeda, TR., Tong, J., Datta, R., Culler, M. and Tschöp, MH. Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2010. 31 (1): 44-60.

Coppo, J.A. ¿El destete precoz produce estrés en los terneros cruza cebú? *REDVET Revista electrónica de Veterinaria*. 2007. 8 (7): 1-40.

Coppo, J.A. El destete precoz del ternero causaría alarma simpática meduloadrenal en lugar de estrés corticoadrenal. *Investigaciones Veterinarias*. 2004. 6(1): 11-20.

Correa, F. Estudio del desarrollo de los estómagos de los rumiantes. Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Granma, Unidad Docente Santiago de Cuba. 2006. <http://www.produccion-animal.com.ar>.

Cummings, DE. and Shannon, MH. Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. *Archives of Surgery*. 2003. 138 (4): 389-396.

Cunningham, JG. *Fisiología Veterinaria*. Ed. Elsevier. España. 2003. 575p. pp 278.

Delhanty, PJD., Van Der Lely, AJ. Ghrelin and glucose homeostasis. *Peptides*. 2011. 03. 001.

Di Marco, O., Barcelos, J., Da Costa, E. Crescimento dos tecidos. en *Crescimento de Bovinos de Corte*. Brasil. Ed UFRGS. 2007. pp. 80.

Dupont, J., Maillard, V. Coyral-Castel, S., Ramé, C., and Pascal Froment. Ghrelin in Female and Male Reproduction. *International Journal of Peptides*. 2010: 8.

Eyzaguirre, F. y Cotner, E.. Análogos de Insulina: En búsqueda del reemplazo fisiológico. *Revista Médica*. 2006. 134 (2): 239 - 250.

Feng, J. Gu, Z., Wu, M., Gwazdauskas, FC. And Jiang, H. Growth hormone stimulation of serum insulin concentration in cattle: Nutritional dependency and potential mechanisms. *Domestic Animal Endocrinology*. 2009. 37 (2): 84-92.

Frandsen, R.D. y Spurgeon, T.L. *Anatomía y Fisiología de los Animales Domésticos*. Ed Mcgraw-Hill. Mexico. 1996. pp. 308 -310.

Fujimiya, M., Asakawa, A., Fujino, K., Chen, C., Inui, A. Acylated ghrelin and des-acyl ghrelin exert different effects on the gastrointestinal motility in conscious rats *International Congress Series*. 2006. 1287: 361-367

Gauna, C., delhanty, PJD., van Aken, MO., Janssen, AMJL., Themmen, APN., Hofland, LJ., et al. Unacylated ghrelin is active on the INS-1E rat insulinoma cell line independently of the growth hormone secretagogue receptor type 1a and the corticotropin releasing factor 2 receptor. *Molecular and Celular Endocrinology*. 2006. 251: 103 – 111.

González, C., Rodríguez, M., Goicochcea, J., Madrid, N., González, D. Crecimiento pre-destete en hembras bovinas doble propósito. *Revista Científica FCV-LUZ*. 2006. 16 (3): 288 – 296.

Greca, AA. Neuroquímica de la obesidad. Un nexo entre el sistema neuroendocrino y el tubo digestivo. *Servicio de Gastroenterología y Hepatología hospital Centenario (Argentina)*. 2006. [http://www.hepagastro.org.ar/Revisiones/01/Revision\\_01.htm](http://www.hepagastro.org.ar/Revisiones/01/Revision_01.htm) -

Guyton, CA. Tratado de fisiología medica, 9ª edición, McGraw-Hill Interamericana, 1996. 51: 717- 718.

Hashizume, T., Horiuchia, M., Nonakaa, S., Kasuyab, E., Kojimac, M., Hosodad, H., *et al.* Effects of ghrelin on growth hormone secretion in vivo in ruminants. *Regulatory Peptides*. 2005. 126 (1-2): 61–65.

Hayashida, T., Murakami,K., Mogi, K., Nishihara, M., Nakazato, M., Mondal, MS., *et al.* Ghrelin in domestic animals: distribution in stomach and its possible role. *Domestic Animal Endocrinology*. 2001. 21 (1) 17-24.

Hugi, D. and Blum, JW. Changes of Blood Metabolites and Hormones in Breeding Calves associated with Weaning. *Journal of Veterinary Medicine*. 1997. A 44: 99-108.

Itoh, F. Komatsu T., Yonai, M., Sugino, T., Kojima, M., Kangawa, K., *et al.* GH secretory responses to ghrelin and GHRH in growing and lactating dairy cattle. *Domestic Animal Endocrinology*. 2005. 28: 34–45.

Jang, J., Brown, M., Liang, G., Grishin, NV., and Goldstein, JL. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell*. 2008. 132 (3): 387- 396.

Jeanrenaud, E., Jeanrenaud, B. Central Nervous System and body weight regulation. *Annual Endocrinology*. 1997. 58: 137-142.

Kaneko, J.; Harvey, J.; Bruss, M. Clinical biochemistry of domestic Animals, 6.ed. San Diego: Academic Press. 2008. 916p.

Katoh, K., Furukawa, G., Kitade, K., Katsumata, N., Kobayashi, Y., and Obara, Y. Postprandial changes in plasma GH and insulin concentrations, and responses to stimulation with GH-releasing hormone (GHRH) and GHRP-6 in calves around weaning. *Journal of Endocrinology*. 2004. 183: 497-505

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999. 402: 656–60.

Kojima M, Hosoda, H., Matsuo, H., and Kangawa, K., Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinology Metabolism*. 2001. 12 (3): 118-22.

Kopchick, J and Okada, S. Growth Hormone receptor antagonists: discovery and potential uses. *Growth hormone & IGF Research*. 2001. 11(1): s103 – s109.

Kotunia, A., Woliński, J., Słupecka, M., Dolman, D., Kato, I., Kuwahara A., Zabielski, R. Exogenous ghrelin retards the development of the small intestine in pig neonates fed with artificial milk formula. 10th International Symposium on Digestive Physiology in Pigs. Vejle, Denmark. 25-27 .05. .2006. Book of Abstracts, p. 82.

Kumar, V. Ramzi S. Cotran y Stanley L. Robbins. *Patología Humana*, Elsevier, España. 7° ed. 2005. pp. 1195.

Lílido, N. y Ramirez, I. Somatotropina (STH) u hormona del crecimiento en animales domésticos. *Mundo Pecuario*. 2007. 3 (2): 45- 54.

Maldonado, G. y Velásquez, JE. Determinación de la capacidad de carga y la ganancia de peso de bovinos en pastoreo de gramíneas nativas en el piedemonte amazónico de Colombia. *Pasturas Tropicales*. 1994. 16 ( 2).

Matamoros, R., Gómez, C. y Andaur, M. Hormonas de utilidad diagnóstica en Medicina Veterinaria. *Archivos de Medicina Veterinaria*. 2002. 36 (2).

Mazzocchi, G., Neri, G., Rucinsk, M., Rebuffat, P., Spinazzi, R., Malendowicz, L., *et al.* Ghrelin enhances the growth of cultured human adrenal zona glomerulosa cells by exerting MAPK mediated proliferogenic and antiapoptotic effects. *Peptides*. 2004. 25 (88): 1269 - 1277.

Méndez, N., Chávez, N y Uribe, M. La ghrelina y su importancia con el eje Gastrohipotalámico. *Gaceta Médica*. 2006. 142 (1): 50 – 53.

McDonald, L.E. *Veterinaria: Reproducción y Endocrinología*. Ed. Interamericana. 1987. pp. 22 – 27.

Miura, H., Tsuchiya, N., Sasaki, I., Kikuchi, M., Kojima, M., Kangawa, W., *et al.* Changes in plasma ghrelin and growth hormone concentrations in mature Holstein cows and three-month-old calves. *Journal of Animal Science*. 2004. (82): 1329-1333.

Molero, E., Morales, LM., Fernandez, V., *et al.* Insulina, leptina y Hormona de crecimiento y su relación con índice de masa corporal e índice de obesidad en adolescentes. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 2006. 56 (1): 29-35.

Nakagawa, E., Nagaya N, Okumura H., Enomoto, M., Oya, H., Ono, F., *et al.* 2002. Hyperglycemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-

hormone-releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clinical Science*. 2002. 103 (3): 325–328.

Nusshag, Wilhelm. *Compendio de Anatomía y Fisiología de los Animales Domésticos*. Ed Acribia. (España). 1967. pp. 385.

Obispo, N., Pares, P., Hidalgo, C., Palma, J., y Godoy, S. Consumo de forraje y ganancia diaria de peso en bovinos de carne en crecimiento suplementados con fuentes proteicas. *Zootecnia Tropical*. 2001. 19 (3): 423-442.

Olazabal, J. y San Martín, F. Crecimiento compensatorio. *Sistema de Revisiones en Investigación Veterinaria de San Marcos* 2009.

Olszewski, P.K. Cedernaes, J., Olsson, F., Levine, AS. and Schiöth, HB. Analysis of the network of feeding neuroregulators using the Allen Brain Atlas. *Neuroscience. Biobehavior. Review*. 2008. 32 (5): 945 – 956.

Pinto-Santini, L. Drescher, K., Ruiz, A., Pérez, R., Dominguez, C., Benezra, M., *et al.* Relación entre los niveles de glucosa e Insulina sanguínea y el reinicio de la actividad ovárica en vacas de doble propósito con diferentes condiciones corporales al parto y diferente nivel de alimentación postparto. *Interciencia*. 2009. 34 (5): 350-355.

Pochón, DO. Surco reticular de los rumiantes. 2002. [Vet.unne.edu.ar/revista/12-13/12](http://Vet.unne.edu.ar/revista/12-13/12) y 13.

Recalde, JP. Desarrollo ruminal en el primer año de vida. Tesis de grado Zootecnia, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Nacional de Colombia, Palmira. 2007. pp. 7.



Reimer, M., Paccini, G. and Ahren B. Dose-dependent inhibition by Ghrelin of Insulin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2003 144(3): 916–921

Relling, A y Mattioli, G. Fisiología Digestiva y metabólica de los Rumiantes. Ed. EDULP. Facultad de Ciencias Agropecuarias Universidad Nacional La Plata. 2003. pp 8 – 13.

Reyes, A., Silva, M. y Quintana, M. Factores que influyen en el desarrollo ruminal de terneros de 0 a 6 meses de edad. Universidad de Matanzas Camilo Cienfuegos. Facultad de Agronomía. Cuba. 2008. [monografias.umcc.cu/monos/2008/Agronomia/m081.pdf](http://monografias.umcc.cu/monos/2008/Agronomia/m081.pdf). consultado jun 2010.

Rincón, JJP. Ghrelina, un péptido modulador del metabolismo energético. *Revista Endocrinología y Nutrición*. 2007. 15. (3): 138-148.

Rotger, Aina. Fermentación ruminal, degradación protéica y sincronización energía-proteína en terneras en cebo intensivo. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. (España). 2004.

Schonbrunn, Agnes. Selective agonism in somatostatin receptor signaling and regulation. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2008. 286. (1-2): 35-39.

Sellén, J., Sellén, E., Barroso, L. y Sellén, S. Evaluación y diagnóstico de la hipertensión arterial. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2009. 28(1).

Sisson, S y Grossman, J.D. Anatomía de los animales domésticos. Ed. Salvat 5ª Ed. (Mexico). 1986. pp. 1003.

Soares, JB. And Leite, AF. Ghrelin, desacyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle. *Peptides*. 2008. 29 (7): 1255 – 1270.

Sun, Y. Saira A., and Roy GS. Deletion of Ghrelin Impairs neither Growth nor Appetite. *Molecular and Cellular Biology*. 2003. 23 (22): 7973-7981.

Swali, A., Cheng, Z., Bourne, N., Wathes, DC. Metabolic traits affecting growth rates of pre-pubertal calves and their relationship with subsequent survival. *Domestic Animal Endocrinology*. 2008. 35 (3): 300-313

Taché, Y; Yang, H; Miampamba, M; Martinez, V. y Yuan, P.Q. Role of brainstem TRH/TRH-R1 receptors in the vagal gastric cholinergic response to various stimuli including sham-feeding. *Autonomic Neuroscience*. 2006. 125 (1-2): 42-52.

Takahashi, H., Kurose, Y., Suzuki, Y., Kojima, M., Yamaguchi, T, Yoshida, Y., *et al.* Ghrelin differentially modulates the GH secretory response to GHRH between the fed and fasted states in sheep. *Domestic Animal Endocrinology*. 2009. 37 (1): 55-60.

Tamayo, M. La selección de sementales bovinos en Cuba. 1. Crecimiento y desarrollo corporal y gonadal en futuros sementales Holstein REDVET. *Revista electrónica de Veterinaria*. 2009. ISSN: 1695-7504. V. 10, (12).

ThanThan, S. Mekar, C., Seki, N., Hidaka, K., Ueno, A., ThidarMyint, H., *et al.* Endogenous ghrelin released in response to endothelin stimulates growth hormone secretion in cattle. *Domestic Animal Endocrinology*. 2010. 38: 1–12

ThidarMyint, h., Yoshida, H., Ito, T., He, M., Inoue, H., and Kuwayama, H. Combined administration of ghrelin and GHRH synergistically stimulates GH release in Holstein preweaning calves. *Domestic Animal Endocrinology*. 2008. (34) 1: 118 – 123.

ThidarMyint, Hinn., Yoshida, H., Ito, T., and Kuwayama, H. Dose-dependent response of plasma ghrelin and growth hormone concentrations to bovine ghrelin in Holstein heifers. 2006. *Journal of Endocrinology*. 2006. (189): 655-664.

Tschöp, M. Smiley, DL., and Heiman, ML. Ghrelin induces adiposity in rodents, *Nature*. 2000. 407 (6806): 908 - 913.

Ukkola, O. Ghrelin and insulin metabolism. *European Journal of Clinical Investigation*. 2003. 33: 183-185

Valderrama, RM. Hartón del Valle el Criollo Lechero del Alto Rio Cauca. Versión DVD. 2008. [Laondina@yahoo.com](mailto:Laondina@yahoo.com).

Ventura, M. y Barrios, A. Manejo nutricional de hembras de reemplazo en ganado bovino doble propósito. III Curso Internacional de Ganadería de Doble Propósito. Memorias XI Congreso Venezolano de Producción e Industria Animal. ULA. Trujillo. 2002. [http://avpa.ula.ve/congresos/cd\\_xi\\_congreso/pdf/maxventura.PDF](http://avpa.ula.ve/congresos/cd_xi_congreso/pdf/maxventura.PDF).

Vizcarra, J.A., Kirby, JD., Kim, SK., Galyean, ML. Active immunization against ghrelin decreases weight gain and alters plasma concentrations of growth hormone in growing pigs. *Domestic Animal Endocrinology*. 2007. 33 (2): 176-189.

Wertz-Lutz, AE., Knight, T.J., Pritchard, RH., Daniel, JA., Clapper, JA., Smart, JA., *et al.* Circulating ghrelin concentrations fluctuate relative to nutritional status and influence. *Journals of Animal Science*. 2006. 84: 3285-3300.

Wierup, N., Yang, S., McEvelly, R.J., Mulder, H. and . Sundler, F. Ghrelin Is Expressed in a Novel Endocrine Cell Type in Developing Rat Islets and Inhibits Insulin Secretion from INS-1 (832/13) Cells. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2004 52: 301.

Wilding, JPH. Neuropéptides and appetite control. *Diabetes UK. Diabetic Medicine*. 2002. 19: 619-627.

Xu, Luo., Depoortere, I., Tomasetto, C., Zandecki, M., Tang, M., Timmermans, JP., *et al.* Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Regulatory Peptides*. 2005. 124 (1-3): 119-125.

Zabielski, R., Godlewski, MM. and guilloteau, P. Control of development of gastrointestinal system in neonates. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2008. 59 (1): 35 – 54.

Zárate, Arturo. Nuevas opciones terapéuticas para diabetes 2. Inhibidores del transportador sodio - glucosa (SGLT). *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2008. 6 (2): 93 – 94.

Zhang, Jian V., Ren, PG., Kretchmer, OA., Luo, CW., Rauch, R., *et. al.* Obestatin, a peptide encoded by the Ghrelin Gene, Opposes Ghrelin's Effects on food intake. *Science*. 2005. 310 (5750): 996–999.