



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 20, No. 2 • Abril-Junio 2012 • pp 74-87

Revisión monográfica

Ritmicidad biológica de la secreción de ghrelina, GH e IGF-1, y su regulación por la alimentación

Elvira Arellanes-Licea,* Mauricio Díaz-Muñoz*

Resumen

Los organismos presentan un mecanismo adaptativo y varias de sus funciones están sincronizadas a factores ambientales, también poseen relojes biológicos que de forma endógena estiman el tiempo. El más importante de estos factores es el ciclo geofísico de rotación de la Tierra. En consecuencia, funciones como el ciclo sueño-vigilia y la secreción de diversas hormonas exhiben un ritmo que, dado su período, se denomina circadiano. Existe una relación entre la alimentación, los órganos que participan en la ingesta y el metabolismo y la fisiología circadiana. Esta revisión se basa en un eje hormonal implicado en este proceso, dado que la ghrelina secretada durante el ayuno promueve la secreción de la hormona de crecimiento (GH) y ésta, la síntesis y secreción del IGF-1. En conjunto, su función recae en la regulación del apetito, la conducta, el crecimiento y proliferación celular, con un papel preponderante en la regulación metabólica de nutrientes. Cuando se restringe el acceso al alimento, se favorece la expresión de un reloj biológico denominado oscilador sincronizado por los alimentos. La emergencia de este oscilador resulta en una condición reostática en la que se modifican las señales de hambre, saciedad y las bioquímicas. Es probable que la actividad del eje hormonal ghrelina, GH-IGF-1, participe en su fisiología. El delicado balance entre la ingesta, las señales orexigénicas y anorexigénicas, la actividad física, el metabolismo central y periférico, y la sincronización interna son parte del proceso de pérdida, estabilidad o ganancia de peso y potencialmente pueden incidir sobre la actual epidemia de obesidad y el síndrome metabólico.

Palabras clave: Ritmos circadianos, ghrelina, GH, IGF-1, alimentación.

Abstract

All organisms have an adaptive mechanism and several of their functions are synchronized to environmental factors and possess biological clocks that endogenously estimate the time. The most important of these clues is the rotation cycle of the Earth. Consequently, functions such as the sleep-wake cycle and secretion of various hormones exhibit a rhythm with a characteristic period of ~24 hours and are named circadian. There is a relationship between feeding, the organs involved in food intake, metabolic networks and circadian physiology. This review is focused on an endocrine axis involved in this process, given that ghrelin secreted during fasting promotes the secretion of GH and in turn, this promotes the synthesis and secretion of IGF-1. The coordinated role of these hormones lies in regulating appetite, behavior, growth and cell proliferation, with a clear influence in the metabolic regulation of nutrients. When the access to food is restricted, the expression of a biological clock known as the food entrainable oscillator is favored. The emergence of this oscillator leads to a rheostatic condition in which the biochemical signals of hunger and satiety are modified. It is likely that the hormonal axis of ghrelin, GH-IGF-1, participates in this physiological adaptation. The delicate balance between intake, orexigenic and anorexigenic cues, physical activity, the central and peripheral metabolism, and the internal synchronization are part of the process of regulation of corporal weight. Alteration of this equilibrium might take part in the current world epidemic of obesity and metabolic syndrome.

Key words: Circadian rhythms, ghrelin, GH, IGF-1, feeding.

* Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido: 01-Junio-2012 Aceptado: 20-Junio-2012

Generalidades sobre los ritmos biológicos

La presencia de ritmos biológicos es una característica fundamental en los seres vivos y un mecanismo adaptativo ante las diversas fluctuaciones cíclicas que se presentan en el medio ambiente externo. Todos los organismos que se han estudiado contienen osciladores biológicos que gobiernan sus procesos biológicos, desde el nivel subcelular, como actividades metabólicas, celulares o reproductivas, hasta diversas conductas y procesos de aprendizaje.^{1,2}

En los sistemas vivos, la recurrencia de cualquier evento dentro de un sistema biológico a intervalos más o menos regulares puede ser considerada como un ritmo biológico. Dentro de los criterios para clasificar los ritmos se incluyen: su frecuencia, el sistema biológico que lo presenta, la clase de procesos endógenos que lo genera, la función que éste cumple y su adaptación a los ciclos geofísicos.³

Los ritmos biológicos se ajustan a los ciclos ambientales, siendo el más conspicuo y mejor estudiado el ciclo de luz y oscuridad generado por la sucesión entre el día y la noche. Un sincronizador ambiental, llamado también *zeitgeber* (del alemán, dador de tiempo), que ajusta los ritmos diarios. Sin embargo, aun en la ausencia del sincronizador ambiental, los ritmos biológicos se mantienen, dada su propiedad endógena, por ser sustentados por un mecanismo interno de temporalización conocido como reloj biológico.^{1,2,4}

El término «reloj biológico» se refiere a las estructuras anatómicas y los mecanismos utilizados por los organismos para estimar el tiempo, ajustar dicha estimación al tiempo geofísico y generar la organización temporal interna que los caracteriza como una propiedad fundamental en la adaptación hacia los cambios cíclicos.⁴

Clasificación de los ritmos biológicos y su importancia fisiológica

Los ritmos biológicos se clasifican de acuerdo con la frecuencia de su oscilación y pueden ser circadianos, ultradianos e infradianos. La denominación «circadiano» (del latín *circa*, cerca, alrededor y *dies*, día) se usa para referirse a los ritmos con períodos de entre 20 y 28 horas, en general cercanos a las 24 horas; los ritmos ultradianos tienen períodos más cortos que los circadianos, y los ritmos infradianos presentan períodos mayores respecto a los circadianos.⁵

Los ritmos biológicos se consideran como procesos homeostáticos del tipo predictivo o anticipatorio, en los cuales los mecanismos endógenos les permiten anticipar los cambios que ocurrirán un tiempo más tarde, es decir, de una manera proactiva.^{1,6}

La interpretación fisiológica de los ritmos biológicos está asociada con el concepto de reostasis. Esta noción se refiere a los procesos fisiológicos encargados de adaptar las funciones orgánicas a los cambios en las necesidades del organismo, o a las condiciones del ambiente en las que el organismo se encuentra; en general, se refiere a la fisiología del cambio. Es decir, el punto de regulación de diversos procesos fisiológicos no puede ser único ni absoluto, porque obligaría demandas energéticas que limitarían la capacidad adaptativa de un organismo. Por el contrario, el concepto de reostasis sugiere que el ajuste del punto de referencia de regulación de una variable fisiológica cambia en función de las necesidades del organismo puestas por las condiciones particulares del individuo respecto a su desarrollo o por el escenario ambiental que lo rodea.⁷⁻⁹

Entre las propiedades de los ritmos circadianos es pertinente destacar que estos están determinados genéticamente, compensan los cambios de la temperatura, no presentan una retroalimentación conductual y la mayoría se sincroniza por factores definidos del entorno. En general, los ritmos biológicos son una forma de adaptación al medio y conllevan una organización temporal de las actividades bioquímicas, fisiológicas y conductuales.^{8,10}

Los ritmos circadianos se presentan en una gran variedad de grupos de organismos y se manifiestan en una vasta diversidad de funciones; por ejemplo, en procariotas unicelulares como las cianobacterias, se presentan en la fijación de nitrógeno, la fotosíntesis y la mitosis; mientras que en organismos eucariotas pluricelulares como la mosca de la fruta, los ritmos circadianos se reconocen en la locomoción, el sueño y la sensibilidad olfativa.¹¹ Los ritmos circadianos del cuerpo humano muestran un orden temporal interno, de tal manera que las variables catabólicas suelen tener sus máximos durante el día, mientras que las anabólicas suelen tener sus picos de activación durante la noche.^{11,12}

Componentes de los sistemas circadianos

En los sistemas circadianos se reconocen tres componentes principales cuya interacción permi-

te la generación de las fluctuaciones diarias y su ajuste al ciclo de rotación terrestre: I) el oscilador o marcapaso circadiano y los osciladores secundarios, II) las vías de entrada aferentes que sincronizan a los osciladores y III) las vías eferentes de salida que transmiten la información temporal de los osciladores al resto del organismo, que regulan ritmos bioquímicos, fisiológicos y conductuales.^{13,14}

El núcleo supraquiasmático (NSQ) es el principal oscilador circadiano en los mamíferos,^{15,16} se trata una estructura bilateral localizada en el hipotálamo ventral anterior, dorsal al quiasma óptico, rostral a las comisuras supraópticas y ventrolateral al receso quiasmático del tercer ventrículo.¹⁷ El NSQ humano a diferencia del de otros mamíferos presenta un número mayor de neuronas inmunorreactivas al péptido neurotensina distribuidas en todo el núcleo y exhibe un gran número de neuronas con neuropéptido Y (NPY). También se observan dos regiones distintas descritas como un centro, conteniendo neuronas que expresan péptido intestinal vasoactivo (VIP) y neuropéptido Y, y una zona periférica con abundantes neuronas que contienen arginina vasopresina (AVP).¹⁷ Sin embargo, en la regulación y expresión de los ritmos circadianos también participan osciladores secundarios o periféricos presentes en diversos tejidos.¹²

La información fótica es recibida en la retina por las células ganglionares que contienen el pigmento fotosensible melanopsina, y es proyectada al NSQ vía el tracto retinohipotalámico.¹⁴ Sin embargo el NSQ, además de las entradas fóticas, es responsive a entradas no fóticas vía el núcleo dorsal y medio del rafé, así como de la hojuela intergeniculada.⁶ Las neuronas del NSQ proyectan a otras estructuras hipotalámicas, aunque también ejercen su influencia vía señales humorales, regulando así el patrón hormonal de secreción rítmica de cortisol, hormona luteinizante, melatonina, así como la temporalidad del ciclo sueño-vigilia. En este último, el sueño de ondas lentas promueve importantes efectos positivos sobre la secreción de la hormona de crecimiento.^{12,18}

Bases moleculares de los ritmos circadianos

Los genes reloj son definidos como genes cuyos productos proteínicos son componentes necesarios para la generación y regulación de ritmos circadianos, esto es, proteínas que forman el mecanismo circadiano oscilatorio molecular en las

células. Los ritmos de los genes reloj se originan de ciclos complejos de asas de retroalimentación autorregulatoria, positivas y negativas, de transcripción y traducción, que se regulan a nivel de interacciones proteína-proteína, fosforilación, acetilación, metilación, estado redox, translocación nuclear y degradación de proteínas.^{11,14,19}

En mamíferos, esta asa de retroalimentación puede describirse desde los genes reloj Clock y Bmal1. El ARNm y la proteína de Clock se encuentran expresados constitutivamente en el núcleo supraquiasmático, en tanto que el transcripto de Bmal1 tiene un pico en la mitad de la noche circadiana. Clock y Bmal1 heterodimerizan formando un complejo que activa la transcripción de genes blanco que contienen regiones promotoras en cis, conocidas como caja E, como los genes *Period* (Per1-3) y *Cryptochromes* (Cry1-2). Las proteínas PER y CRY forman complejos heteromultiméricos que anulan la actividad transcripcional del complejo Clock:Bmal1. El complejo proteico Clock:Bmal1 regula también la expresión de productos llamados genes controlados, por genes reloj que son importantes para mediar la expresión circadiana particular de cada tejido y órgano.¹⁴

Los humanos y los vertebrados, en general, tienen un conjunto similar de genes reloj que se expresan en la mayoría de las células. Se ha reportado que las células de sangre periférica mononucleares son un marcador de la expresión de estos genes y se han demostrado alteraciones en la expresión de genes reloj (Bmal1 y Per1-3) en pacientes con diabetes tipo 2 contra controles sanos.²⁰

Los ritmos circadianos y su relación con la alimentación y factores humorales

Los relojes biológicos sustentan procesos metabólicos y en retroalimentación; varios parámetros metabólicos afectan a los relojes produciendo relaciones complejas de regulación. Tanto los sistemas circadianos como los metabólicos implican comunicación entre el núcleo supraquiasmático y tejidos periféricos a través de los nutrientes, factores humorales y vías directas neuronales.²¹ Es notable el control circadiano del metabolismo en el hígado o en el tejido adiposo blanco en roedores, en donde hasta el 20% de sus genes está bajo control circadiano, dada su expresión rítmica y además específica de cada tejido.²¹ La disponibilidad de nutrientes, la alimentación rítmica, el alimento por sí mismo, los metabolitos inducidos

por el alimento u hormonas cuya secreción está controlada por la alimentación o su ausencia, alteran el estado redox celular, así como la carga energética, y podrían afectar la actividad de los relojes biológicos.²¹

En la ritmidad circadiana, en general, y en particular en los ciclos de ayuno-alimentación, participan diferentes hormonas cuya secreción y función se da particularmente en esta alternancia metabólica. Entre este grupo de hormonas destacan la ghrelina, la hormona de crecimiento (GH) y el IGF-1, que conforman un eje funcional y actúan como moduladores, potenciadores e inhibidores de su propia secreción. A continuación se revisa con mayor detalle la operación de este eje ghrelina-GH-IGF-1 y su relación con la ritmidad circadiana y el metabolismo asociados a los ciclos de ayuno-alimentación y patrones de alimentación (*Figura 1*).

Biosíntesis de Ghrelina

La ghrelina (del fonema protoindoeuropeo, *ghre*, crecer) es una hormona peptídica de 28 aminoácidos, con una modificación cotraduccional que con-

siste en la adición por la enzima O-aciltransferasa de ghrelina (GOAT) de un grupo octanoil en la serina 3. También se encuentra la forma no acilada o ghrelina no octanoilda.^{22,23} Alrededor del 70 al 90% de la concentración en plasma de ghrelina es no acilada, lo cual es en parte explicado por la corta vida media de la forma acilada (~8 minutos).^{22,24}

Se expresa y secreta principalmente en el estómago, por las células endocrinas de la mucosa oxíntica; su síntesis es menor en órganos como el intestino, páncreas, placenta, riñón, testículos o el núcleo arcuato del hipotálamo.²⁵ La región promotora de su gen contiene cajas E, blanco de las proteínas reloj que le confieren una síntesis regulada temporalmente.²⁵

Las células que contienen ghrelina se localizan en la curvatura mayor de la *pars glandularis* y en la curvatura menor del estómago en la rata; mientras que en el estómago humano, se localizan distribuidas en todas las regiones, pero principalmente en el fondo.²⁶

En el procesamiento postraduccional de la prohormona de la cual deriva la ghrelina, se genera otro péptido, la obestatina (del latín *obedere*, devorar, y *statin*, supresión), cuyas funciones en ratas incluyen

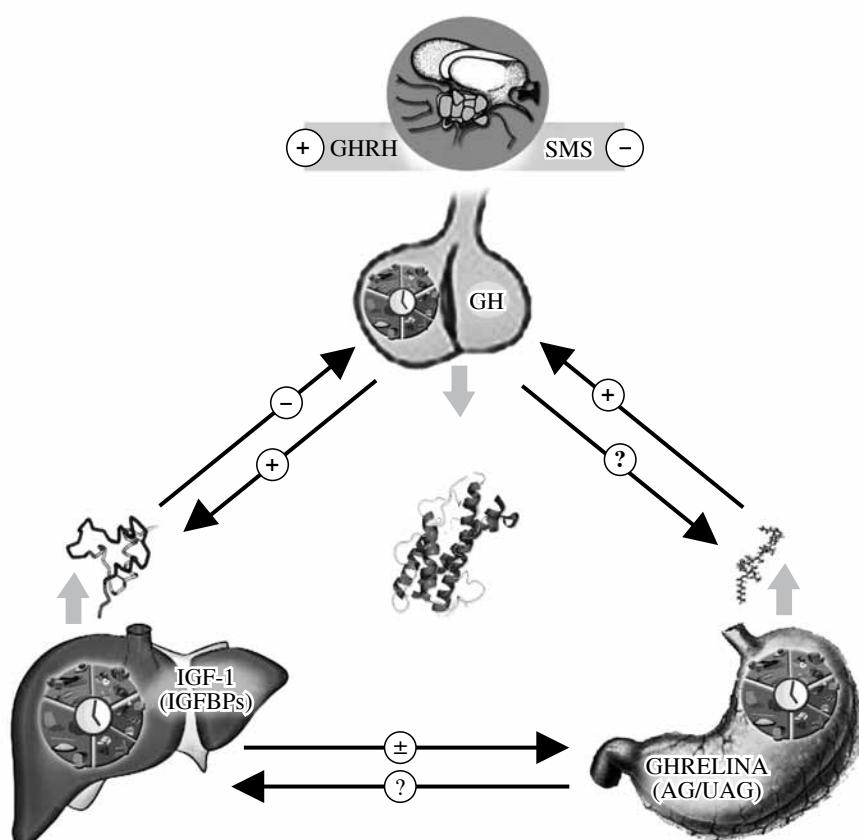


Figura 1. Diagrama esquemático que representa el eje hormonal integrado por ghrelina, GH e IGF-1. Las flechas largas señalan la retroalimentación entre los elementos de este eje hormonal a nivel de regulación de la secreción, el símbolo + representa estimulación, - inhibición, ± estimulación y/o inhibición y el símbolo ? representa un efecto no conocido. A su vez, cada glándula es un reloj biológico periférico y la biosíntesis y secreción de cada hormona es afectada por la alimentación.

la supresión de la ingesta de alimento, la inhibición del peristaltismo en la segunda porción del intestino delgado y decremento en la ganancia de peso corporal a través de un receptor distinto al de la ghrelina acilada, el receptor acoplado a proteínas G, GPR39.²⁷

Patrón de la secreción de ghrelina

En seres humanos con alimentación a horas fijas, la concentración total de la hormona circulante plasmática exhibe un claro aumento preprandial y una caída postprandial, y de manera interesante, en la fase de oscuridad, los individuos presentaron niveles circulantes de ghrelina sostenidos, que disminuyeron posterior al desayuno.²⁸ Estudios complementarios han mostrado que en hombres jóvenes, aislados de señales temporales y relacionadas al alimento, las concentraciones circulantes de ghrelina total aumentan preprandialmente y disminuyen postprandialmente en el intervalo entre la comida y la cena, sugiriendo un papel de la ghrelina como promotor del apetito, con una correlación positiva a la puntuación de hambre y una negativa a la acción de la insulina circulante.²⁹

Estudios sobre la secreción de ghrelina en ratas macho adultas, con un muestreo cada tres horas a lo largo del día, mostraron que la ghrelina total y la forma acilada en plasma tienen un patrón de secreción similar, con una forma bimodal y un pico o acrofase al final de la fase de luz y otro al final de la fase de oscuridad.³⁰ Por otro lado, también se ha mostrado que la mayor concentración de ghrelina total en plasma ocurre en la fase de luz en roedores, previo a la fase de alimentación nocturna. En animales sometidos a restricción temporal de alimento en la fase de luz, los valores máximos de ghrelina total en plasma ocurrieron al final de la fase de oscuridad, en anticipación al acceso al alimento.³¹

En cuanto a la expresión de ghrelina en el estómago, cuando las ratas son sometidas a un ayuno de 2 días, su ARNm aumenta; mientras que la hormona disminuye. Estos cambios se asocian con un incremento en la relación ghrelina no acilada/ghrelina acilada y después de 24 horas de ayuno. Pero no a 48 horas, donde hubo un incremento significativo de la secreción de ghrelina total.³²

Regulación de la secreción de ghrelina y funciones

La ghrelina acilada es secretada particularmente durante el ayuno, estimula el apetito (señal orexigénica) y promueve la liberación hipofisiaria de la

hormona de crecimiento (GH);^{33,34} además, provoca un balance positivo de energía, incrementa la movilidad y la secreción gástrica de HCl, modula la función pancreática endocrina y el metabolismo de la glucosa; también ejerce diversos efectos cardiovasculares y promueve la proliferación de adipocitos del tejido adiposo blanco.³⁵⁻³⁷

La regulación de la secreción de ghrelina no se conoce del todo. Sin embargo, la alimentación, glucosa (hiperglucemia) y el metabolismo de ésta dentro de las células que producen ghrelina bloquean su secreción,³⁸ somatostatina o insulina la modulan a la baja, mientras que el sistema colinérgico la estimula. En condiciones patológicas, los niveles circulantes de ghrelina están reducidos, en la obesidad, pero se incrementan en la malnutrición, caquexia y anorexia nerviosa.³⁹

Existen dos tipos de receptores de ghrelina acilada, llamados receptores de secretagogos de hormona de crecimiento (GHSR), los cuales incluyen dos subtipos: 1a y 1b. El tipo 1a es funcional y posee siete dominios transmembranales, con expresión mayoritaria en los somatotropos y en el núcleo arcuato. Su expresión es mucho menor en tiroides, páncreas, bazo, miocardio, adrenales, testículo, ovario e hígado, con una Kd de ~0.1 nM.^{40,41} La ghrelina activa una fosfolipasa-C por medio de una proteína G11α, generando inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). El IP₃ desencadena la liberación de calcio de depósitos intracelulares, mientras que el DAG activa a la proteína quinasa C. En somatotropos, la activación del GHSR-1a depolariza la membrana, con el consecuente incremento en las corrientes de calcio dependientes de canales tipos L y T.⁴² Además, en este tipo celular, la potenciación de la secreción de GH por la ghrelina es específicamente mediada a través del GHSR-1a.⁴³

En el hipotálamo y también a través del receptor GHSR-1a, la ghrelina regula el balance de energía vía la activación de la AMPK (quinasa dependiente de AMP),⁴⁴ e induce la conducta de alimentación, esto es, su efecto orexigénico actuando en el núcleo arcuato, en neuronas que coexpresan los neuropéptidos Y y el péptido relacionado a agouti (AgRP). Se ha mostrado también que las acciones de la ghrelina requieren de una β-oxidación de ácidos grasos en el hipotálamo.^{45,46}

Sin embargo, la ausencia experimental de ghrelina en modelos murinos ha demostrado que tiene un papel redundante en la regulación del apetito o, alternativamente, una compensación por otro(s) factor(es) orexigénico(s). Cuando el animal transgénico es sometido a una dieta alta

en grasas, se hace evidente que la ghrelina disminuye la utilización de grasas y su ausencia protege contra la obesidad de inicio temprano inducida por esa dieta, fenotipo que también se presenta en ratones carentes del receptor GHSR.⁴⁷⁻⁵⁰

Recientemente, se ha encontrado que la ghrelina no acilada es activa metabólicamente y sobre el sistema cardiovascular, y con efectos antiproliferativos mediados por un receptor distinto al GHSR-1a, todavía no caracterizado.³⁷

Mientras que la inyección intraperitoneal de ghrelina no acilada no tiene efectos, su administración intracerebroventricular en roedores con alimentación libre estimula la ingesta de alimento durante la fase de luz, independiente del GHSR-1a.⁵¹ En el ratón carente (modelo KO) del receptor GHSR-1a, la ghrelina no acilada regula genes implicados en el manejo de carbohidratos, que mejoran la sensibilidad a la insulina y del metabolismo de lípidos, tal como la regulación a la baja de enzimas relacionadas a la síntesis de ácidos grasos.⁵²

Respecto a la interdependencia de la secreción de la GH y la ghrelina, la administración de ghrelina acilada en ratas potencia la secreción de GH, al igual que la ingesta de comida, independientemente de la fase del día; asimismo, la secreción de la ghrelina endógena tuvo una amplitud moderada y no se encontró correlación entre los patrones de secreción entre una y otra hormona, concluyendo que la liberación de ghrelina total está directamente relacionada con la conducta de alimentación, pero no con la secreción de GH en roedores.⁵³

Por experimentos *in vivo* e *in vitro* en ratas macho, probablemente los mecanismos del efecto potenciador de la ghrelina sobre la secreción de GH implican un antagonismo funcional con la somatostatina, y la respuesta a ghrelina *in vivo* requiere la función de la hormona liberadora de GH (GHRH), indicando que fisiológicamente la ghrelina es un modulador de la secreción de GH.⁵⁴ Además, por estudios *in vivo* en seres humanos sanos, sometidos ayuno de dos días, no hubo una correlación entre la secreción de GH, la cual aumentó durante el ayuno con la secreción de ghrelina acilada; sin embargo, no fue estudiada la señalización por ghrelina y sus posibles cambios durante el ayuno en la glándula hipófisis.⁵⁵

Biosíntesis de la hormona de crecimiento

La hormona de crecimiento (GH) es una hormona polipeptídica sintetizada y secretada por los somatotropos de la hipófisis anterior, tiene 191 aminoácidos y un peso molecular de 22 kDa en su forma principal.⁵⁶

Sin embargo, en mamíferos la expresión genética de GH se presenta de forma extrapituitaria y dependiente de los estadios del desarrollo, se ha encontrado en tejido nervioso, como el hipocampo o la retina, y en los sistemas inmune, reproductivo, cardiovascular, esquelético y muscular. Sus papel en estos tejidos tienen una función autocrina o paracrina.⁵⁷

Patrón de la secreción de la hormona de crecimiento

En los seres humanos, la hormona de crecimiento circulante tiene un patrón circadiano que varía en función del dimorfismo sexual y de la edad del individuo. En la niñez tiene un nivel discreto y su máximo se ubica en la fase de oscuridad; en la pubertad se presentan varios picos de mayor amplitud de GH, y en la edad adulta, la liberación de GH declina, a la par de la concentración de IGF-1.^{55,58} Estados de obesidad se asocian con una supresión en los niveles circulantes de GH.⁵⁹

Los niveles plasmáticos de GH en hombres jóvenes presentan un perfil circadiano con la mayor proporción de secreción durante el sueño de ondas lentas, en los estadios 3 y 4; la secreción de GH es inhibida fuertemente por la interrupción del sueño.^{60,61} El estado nutricional es un determinante importante en la regulación de la secreción de GH, en seres humanos sometidos a un ayuno de cinco días hay un aumento en la frecuencia de pulsos de GH y, de manera contraria, una disminución en la concentración sérica de IGF-1.⁶²

En contraste, en roedores, las concentraciones plasmáticas de GH a lo largo del día tienen un ritmo ultradiano con una frecuencia de ~3.3 horas, detectándose una variabilidad en los pulsos de secreción entre individuos.⁶³

La entrada de la GH a la circulación general sucede rápidamente, después de su secreción en los capilares venosos de la glándula pituitaria, después de transitar a través de los pulmones y el corazón es distribuida por todo el organismo, por vasos arteriales, a través de los espacios perivasculares. La GH y sus variantes moleculares son transportadas en el torrente sanguíneo por una proteína acarreadora que corresponde al dominio extracelular de su receptor, con una vida media de la hormona de ~30 minutos.⁵⁶

Regulación de la secreción de la hormona de crecimiento y funciones

La secreción de la hormona de crecimiento es regulada en forma primaria por neuropéptidos

hipotalámicos, siendo estimulada por la GHRH e inhibida por la somatostatina. Es liberada de forma pulsátil, en función del estado nutricional, edad, estrés, sexo, ejercicio físico, etapas del ciclo vigilia-sueño. Otro nivel de regulación del evento secretor se ejerce por medio de otras hormonas (e.g. ghrelina, cortisol, hormona liberadora de tirotropina, IGF-1 e insulina) y neutrotransmisores.^{56,64}

El receptor de GH (GHR) es una proteína transmembranal que forma parte de la superfamilia de receptores de citocinas clase I, que se homodimeriza por la unión del ligando y señaliza a través de la familia de tirosina quininas del tipo janus quinasa (JAK2) y el reclutamiento de factores transcripcionales tipo STAT, en particular la isoforma 5. La señalización implica la activación de diferentes proteínas intracelulares, entre ellas el IRS-1, la vía MAPK y la de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K).⁶⁵ Durante el ayuno ocurre una disminución del GHR.^{56,66} Por otro lado, la regulación a la baja de la señalización intracelular inducida por la GH es mediada por la familia de supresores de la señalización de citocinas, inducidos por citocinas (SOCS).⁶⁷

La GH participa en diversos procesos fisiológicos, como el crecimiento longitudinal normal, y en el metabolismo de los principales nutrientes. En el metabolismo de carbohidratos favorece la gluconeogénesis y la hiperglucemia, pero también juega un papel de protección contra la hipoglucemia; en el metabolismo de lípidos aumenta la lipólisis, efecto mediado parcialmente por la activación de la lipasa sensible a hormonas, incrementando los niveles de ácidos grasos libres y la oxidación hepática de lípidos; la GH también suprime la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo y en el metabolismo de proteínas promueve la síntesis de novo de proteínas con acciones contrarias a la insulina.^{34,59,68} La GH es la principal hormona anabólica durante el estrés y el ayuno prolongado. En esta condición disminuye el catabolismo de proteínas, al reducir la ureagénesis hepática, y altera el consumo de carbohidratos y lípidos, permitiendo la conservación de reservas de proteínas musculares.^{59,69}

La GH estimula la lipólisis proporcionando ácidos grasos libres y glicerol como sustratos energéticos, siendo esta acción el principal efecto de la GH en el ayuno a corto plazo.⁷⁰ La GH contrarresta el efecto supresor de la insulina sobre la gluconeogénesis hepática.⁶⁹ A su vez, antagoniza los efectos de la insulina también en el metabolismo periférico.⁵⁹ La GH induce la captura de triacilglicéridos en el hígado, al incrementar la lipoproteína lipasa y por la activación de la lipasa

hepática, induciendo un estado de almacenamiento de lípidos en el hígado.⁷¹

Una de las acciones más importantes de la GH es el promover la síntesis de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1 y 2) en diversos tejidos, en particular en el hígado. Existen siete isoformas de proteínas de unión plasmáticas a IGF-1 (IGFBP), y también una proteína denominada subunidad ácido lábil (ALS). En un aza de retroalimentación negativa, el IGF-1 inhibe la secreción de GH.^{56,72}

Biosíntesis del IGF-1

El factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) es una proteína de cadena sencilla compuesta de 70 aminoácidos, con un peso molecular de 7.6 kDa. Es un miembro de la familia de proteínas con homología estructural, las cuales incluyen al factor de crecimiento similar a insulina-2 (IGF-2) y a la proinsulina.⁷³

El IGF-1 circulante es sintetizado en casi todos los tejidos del cuerpo, aunque con una mayor expresión y secreción en el hígado.⁷⁴ La síntesis extrahepática de IGF-1 está dada por células de tejido conectivo, tal como células estromales que están presentes en la mayoría de los tejidos.⁷⁵ La región promotora del gen de IGF-1 tiene sitios de unión a STAT5b, lo cual media la activación de la transcripción de IGF-1 por efecto de la GH.⁷⁶ La insulina regula a la alta la transcripción de IGF-1 en el hígado.⁷⁷ En contraste, el cortisol inhibe la síntesis de IGF-1, la hipercortisolemia conduce a una attenuación del crecimiento, dada la disminución de la acción de IGF-1.⁷⁵

Patrón de secreción del IGF-1

En niñas y niños (11 ± 0.5 años), la secreción de IGF-1 a lo largo de 24 horas es más alta al anochecer (acrofase 19:08 horas).⁷⁸ En ratas, el perfil circadiano de la secreción en plasma de IGF-1 tiene un valor máximo a la mitad de la fase de oscuridad (01:37 horas).⁷⁹

Regulación de la secreción del IGF-1 y funciones

La síntesis y secreción del IGF-1 dependen principalmente de la acción de la GH, pero también de la disponibilidad de nutrientes: disminuye en la inanición, privación de proteínas y la malnutrición; mientras que la restauración de su secreción

depende de la ingesta de proteínas. De hecho, las proteínas son determinantes clave de los niveles de IGF-1 circulantes en humanos, así como una dieta isocalórica.⁸⁰⁻⁸³ A diferencia de lo que ocurre en roedores, la restricción calórica severa a largo plazo en humanos no reduce los niveles de IGF-1 libre y total en sujetos saludables, si la ingesta de proteínas es alta en la dieta durante la restricción calórica.⁸³

En el torrente sanguíneo existen siete tipos de proteínas transportadoras de unión a IGF-1, las IGFBPs, con diferentes afinidades, que controlan su transporte, tránsito vascular, la vida media y su asociación con el receptor de IGF-1. También se encuentra otra proteína importante para la unión del IGF-1 a su receptor, la subunidad ácido lábil (ALS). La IGFBP-3 junto con la ALS se unen a IGF-1 y forman un complejo heterotrimérico, necesario para la unión al receptor. La ingesta de nutrientes es uno de los reguladores principales de las concentraciones plasmáticas de estas proteínas: el ayuno prolongado o la deficiencia de proteínas dan como resultado una disminución en la concentración en suero de IGFBP-3; el ayuno y la realimentación en ratas también provocan cambios en la concentración de la ALS.^{66,84,85}

Además de su papel como proteínas de transporte, algunas IGFBPs tienen funciones independientes de su unión a IGF-1, exhibiendo localización intracelular, efectos antidiabéticos y una modulación sobre la masa del hueso y la homeostasis del tejido adiposo.⁸⁶

El receptor IGF-1R pertenece a la familia de receptores con actividad de tirosina quinasa, tiene dos subunidades α y dos subunidades β , y se expresa en la mayoría de los tejidos.⁸⁷ Éste tiene una afinidad alta por el ligando (0.1 nM).⁸⁸ El IRS-1 es uno de los principales sustratos en su señalización intracelular, funcionando como una plataforma de anclaje para otras proteínas que contienen dominios de homología Src-2.⁸⁹ Aunque se considera una relación funcional directa en el eje GH-IGF-1, cada hormona puede tener una función independiente en la regulación de ciertos procesos metabólicos.^{69,90}

El IGF-1 participa en el control del crecimiento celular en múltiples tejidos y órganos, es un potente mitógeno y también regula otros procesos anabólicos, como la estimulación del transporte de aminoácidos y la síntesis de proteínas.⁶⁶ Esta hormona también potencia la sensibilidad a la insulina tanto en modelos experimentales como en humanos, acción mediada principalmente a través del músculo esquelético y por su efecto supresor en la secreción de GH.⁶⁹

Aunque el IGF-1 se ha implicado de forma importante en el control del crecimiento corporal y la remodelación de tejidos, su papel en la regulación de la proliferación celular lo conecta con el desarrollo de ciertos tipos de cánceres y, de manera fisiológica, es un importante modulador de la actividad cerebral, ya que regula la neurogénesis y angiogénesis, siendo considerado como una hormona neuroprotectora.⁹¹

Hay evidencias clínicas de que existe una correlación positiva entre la concentración sérica de IGF-1 con la masa esquelética, ya que se ha demostrado una acción anabólica de esta hormona sobre la placa epifisiaria. El IGF-1 es también anabólico en el músculo esquelético al favorecer la utilización de glucosa, y en el tejido adiposo blanco al favorecer la lipogénesis (efecto contrario al que provoca la GH sobre este tejido). Sin embargo, recientemente se ha descrito que la señalización del IGF-1 es crítica para la adipogénesis y que un bloqueo de esta vía da como resultado defectos en la formación del tejido adiposo. Sus acciones pueden ser endocrinas, paracrinas y autocrinas, debido a la expresión ubicua del IGF-1 en, virtualmente, todos los tejidos.^{86,92} Otros estudios clínicos sugieren que cuando los niveles circulantes de IGF-1 están por debajo del rango normal en sujetos sin enfermedades cardíacas y de la hipófisis, están asociados a estados de hipertensión y diabetes.⁹³

El alimento como sincronizador de ritmos biológicos y la posible participación de ghrelina, GH e IGF-1

Cuando el acceso a las fuentes de alimento se restringe a ciertas horas del día, ya sea en condiciones naturales o bien en protocolos experimentales, la conducta de los organismos se organiza en función de la disponibilidad del alimento. En mamíferos, desde dos a tres horas previas al acceso al alimento, se detecta un aumento en el estado de alerta que se caracteriza por un incremento de actividad locomotriz y conductas de búsqueda, que se conocen en conjunto como actividad anticipatoria al alimento (AAA).¹⁷

Algunos osciladores circadianos periféricos en mamíferos pueden ser sincronizados de forma semiindependiente del núcleo supraquiasmático, al restringir el alimento durante unas cuantas horas en la fase de luz. En estas especies, el alimento es un *zeitgeber* que provoca la manifestación del oscilador sincronizado por alimento (OSA); éste se activa cuando la disponibilidad del alimento es

limitada de dos a seis horas al día en un horario restringido de alimentación.⁹⁴ Las características operacionales de este oscilador permiten al animal anticiparse a comidas periódicas, con un período de sincronización dentro del rango circadiano; el ritmo presenta libre curso en ausencia del alimento, así como una resincronización al ciclo en cambios de fase del sincronizador.⁹⁴

Se propone que el sustrato anatómico de este oscilador está constituido por sistemas asociados a la regulación del balance energético y la conducta de alimentación, con la participación de estructuras cerebrales como el hipotálamo dorsomedial, el cerebelo y órganos periféricos como el hígado, el estómago y el páncreas.⁹⁵⁻⁹⁹

La expresión del oscilador sincronizado por alimento promueve adaptaciones reostáticas, incluyendo la AAA.¹⁰⁰ También hay cambios bioquímicos en el hígado, en el metabolismo de lípidos, estructura del hepatocito, contenido de triacilglicéridos y glucógeno, el estado redox y carga energética, en la respiración mitocondrial, en el manejo de reacciones prooxidantes y un cambio de fase en el gen reloj Per1.¹⁰¹⁻¹⁰⁷ Adicionalmente se han evidenciado cambios en la secreción de insulina, glucagón, glucocorticoides y leptina durante este protocolo experimental.^{102,106,108,109} También se contempla un componente o procesos de aprendizaje asociativo durante la AAA.¹⁰¹

La sincronización no fótica en seres humanos puede ocurrir, aunque estos sincronizadores son débiles. Incluye la alimentación, los efectos sociales y el ejercicio físico.¹¹⁰ Aún no hay evidencia directa de que los seres humanos posean un OSA que pueda mediar la anticipación conductual, como ha sido establecido para roedores y otras especies.¹¹⁰

En mamíferos altriciales recién nacidos, como el conejo, que no pueden utilizar señales fóticas para sincronizar sus procesos fisiológicos y conductuales, los estímulos no fóticos, como horarios de alimentación y señales de feromonas maternas, sincronizan diferentes funciones circadianas.¹¹¹

Se han propuesto recientemente algunos modelos del funcionamiento del OSA a partir de estudios en roedores: 1) El OSA es un oscilador unitario, agregado y autónomo, aunque su localización anatómica no ha sido dilucidada; 2) el OSA es difuso y distribuido; está compuesto por núcleos cerebrales y otras estructuras conectadas, del sistema nervioso, así como por componentes periféricos. Las estructuras centrales y periféricas se acoplan por señales nerviosas y humorales, sustentando las respuestas conductuales y fi-

siológicas propias de la restricción alimenticia; 3) El OSA está compuesto por varios núcleos cerebrales, además del sistema olfativo y gustativo, así como órganos periféricos que regulan el metabolismo, siendo osciladores independientes, en donde el alimento influye sobre éstos y la AAA es una propiedad emergente.¹¹²

También se sugiere que las múltiples fuentes de información temporal implicadas en la sincronización del OSA incluyen señales hormonales, estímulos fóticos y el acceso al alimento, así como la duración de la alimentación restringida en la fase de luz. Todos ellos actúan en conjunto y son la base para la integración y la regulación de la AAA característica del OSA.¹¹³

Sobre el papel de la ghrelina en la expresión del OSA, al eliminar genéticamente su receptor GHSR-1a en ratones, se observó que la AAA disminuye, por lo que se sugirió que las células secretoras de ghrelina podrían participar en el OSA.⁹⁹ Otro estudio en el que se usó el mismo ratón deficiente del GHSR-1a mostró que la activación locomotriz se atenúa, resultado que se asoció con un menor nivel de expresión del gen de expresión temprana c-Fos en diversos núcleos hipotalámicos relacionados con respuestas motoras.¹¹⁴

Por otro lado, sobre la participación de la GH y el IGF-1 en este oscilador se ha mostrado en ratas que la hipofisección no evita la actividad anticipatoria, aunque si abolió el aumento en la temperatura corporal preprandial.¹¹⁵ Sin embargo, este estudio también indicó que las hormonas hipofisiarias no actuarían a nivel conductual, dejando abierta la posibilidad de ejercer un papel en la regulación del metabolismo. En este sentido, las señales endocrinas cuya secreción sea regulada por la ingesta de alimento, el estado nutricional y la actividad circadiana del organismo, podrían participar de forma significativa en la fisiología del OSA. La actividad del eje coordinado ghrelina-GH-IGF-1 se ajusta a esta posición, lo cual se está estudiando en la actualidad.

Ritmos biológicos y regulación de la alimentación

En la regulación de la homeostasis energética, el núcleo supraquiasmático regula la actividad de las orexinas que son sintetizadas en el hipotálamo al inicio de la fase activa, asegurando que el metabolismo de la glucosa y el sistema cardiovascular estén preparados para el incremento en la actividad.¹¹⁶

La desincronización interna o desalineación circadiana como consecuencia de la rotación de turnos de trabajo, trabajo nocturno o asociada al cambio de zona horaria (*jet lag*) ha arrojado evidencias epidemiológicas, así como en modelos experimentales, sobre un aumento en el riesgo de desarrollar obesidad, diabetes, cáncer y enfermedades cardiovasculares.¹¹⁷ En particular, el análisis del efecto de la desincronización interna en roedores a nivel hipotalámico ha demostrado que si bien el núcleo supraquiasmático se sigue ajustando al ciclo luz-oscuridad, el núcleo arcuato y el núcleo dorsomedial asociados a la regulación del metabolismo y el ciclo sueño-vigilia tienen cambios en la expresión de la proteína-reloj Per1 y el gen de expresión temprana c-Fos.¹¹⁸ Estos padecimientos se presentan probablemente como resultado de una inadecuada adaptación al dormir y al consumo de alimento en un tiempo circadiano anormal de forma crónica. Cuando los humanos están expuestos a 12 horas de cambio de fase de sus hábitos normales, presentan alteraciones en la concentración de leptina, insulina y la glucemia.¹¹⁷

Adicionalmente, el exceso de exposición a la luz artificial en poblaciones que viven en países desarrollados es otro factor que interrumpe la sincronización de los ritmos circadianos al fotoperíodo natural. Esto conlleva una desincronización circadiana de los ritmos endógenos de forma crónica, induciendo fenotipos conductuales y metabólicos que predisponen al desarrollo de la obesidad, lo que se ha evidenciado por correlaciones epidemiológicas y estudios en modelos experimentales. La conservación en la ritmidad de los horarios de alimentación podría ser benéfica en el tratamiento o prevención de la obesidad.¹¹⁹

Ratones que carecen del gen reloj Clock desarrollan obesidad y despliegan una disfunción metabólica que se asemeja clínicamente al síndrome metabólico, lo cual es un fuerte indicador de la participación del componente molecular del reloj circadiano en la regulación del balance de energía.¹²⁰ Incluso hay polimorfismos en el gen Clock que están asociados con la susceptibilidad a la obesidad en humanos.¹²¹

Nuestro país enfrenta una epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles como resultado de un incremento en la prevalencia de obesidad, siendo ésta un prominente factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Aunque ~30% de los adultos de ambos sexos presentaron obesidad en 2006, una gran proporción

permanece sin tener diagnosticadas las comorbilidades más frecuentes de la obesidad.¹²²

Las variaciones diarias en las funciones fisiológicas, estudiadas desde la perspectiva de la biología humana, constituyen estrategias de tratamientos cronofarmacológicos, en las cuales la cronobiología es una herramienta indispensable para la el tratamiento exitoso de ciertas enfermedades.¹²³ Por ejemplo, una mejoría en la eficacia de los tratamientos con anticancerígenos se ha observado al optimizar la administración de fármacos con criterios circadianos.¹²⁴

Conclusiones

La interdependencia y relación de los seres vivos y su hábitat forman parte integral de su fisiología; se presenta un acoplamiento entre estos elementos para la optimización de funciones, siendo una de éstas la alimentación y su regulación por una secreción hormonal cambiante a lo largo del día y en función de los nutrientes disponibles. Las oscilaciones en los sistemas biológicos también apuntan a que es de gran valor ponderarlas en la investigación básica y aplicada, así como en la práctica clínica.

Dentro de las hormonas que participan en la fisiología de la alimentación sobresalen la ghrelina, que es un factor orexigénico, regulador de la actividad locomotriz y de la secreción de la hormona de crecimiento (GH); la cual, a su vez, es una hormona con actividad dual anabólica y catabólica que regula el metabolismo de los principales nutrientes, siendo parte de sus efectos pleiotrópicos mediados por el IGF-1, que además de tener funciones análogas a las de la insulina, es un importante factor de crecimiento. En su conjunto, el eje hormonal constituido por ghrelina-GH-IGF-1 puede formar parte de la fisiología del oscilador sincronizado por alimento, dada su interdependencia en los mecanismos que regulan su secreción y, a su vez, sus efectos sobre la fisiología de la alimentación. Lo anterior es significativo en la elucidación de la ingesta del alimento y los mecanismos y factores endocrinos que intervienen en su regulación.

Finalmente, las alteraciones en los hábitos alimenticios en la vida moderna van desde la desnutrición hasta la actual epidemia de obesidad. Los estudios en animales experimentales en el campo de la fisiología de la alimentación ofrecen un acercamiento hacia una mejor comprensión en este vital mecanismo intrincado y complejo.

Bibliografía

1. Golombek D. Introducción: La máquina del tiempo. En: Golombek D, compilador. *Cronobiología Humana; ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad*. Buenos Aires, Argentina: Universidad Nacional de Quilmes Ediciones; 2002: 19-29.
2. Koukkari WL, Sothern RB. General features of rhythms: terminology and characteristics. In: Koukkari WL, Sothern RB, eds. *Introducing biological rhythms*. USA: Springer; 2006: 19-65.
3. Aschoff J. A survey on biological rhythms. In: Aschoff J, ed. *Biological rhythms. Handbook of Behavioural Neurobiology*. Vol. 4. New York: Plenum Press; 1981: 3-10.
4. Pittendrigh CS. Temporal organization: Reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 17-54.
5. Refinetti R. *Circadian Physiology*. USA: CRC Press/Taylor & Francis; 2006: 105-213.
6. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 517-549.
7. Mrosovsky N. *Rheostasis: the physiology of change*. New York: Oxford University Press; 1990.
8. Gruart A, Delgado JM, Escobar C, Aguilar Roblero R. *Los relojes que gobiernan la vida*. Colecc. La ciencia para todos. Vol. 188. México, DF; Fondo de Cultura Económica; 2002.
9. Aguilar-Roblero R. Cronostasia: más allá del modelo de los dos procesos en la regulación del sueño. *Av Med Sueño en Lat* 2007; 3: 5-10.
10. Menaker M. Biological clocks. *BioScience* 1969; 19: 681-689.
11. Herzog ED. Neurons and networks in daily rhythms. *Nature Rev Neurosci* 2007; 8: 790-802.
12. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nature Rev Neurosci* 2001; 2: 521-526.
13. Guido ME, de la Iglesia H. Bases moleculares de la cronobiología. En: Golombek D, compilador. *Cronobiología Humana; ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad*. Buenos Aires, Argentina: Universidad Nacional de Quilmes Ediciones; 2002: 43-66.
14. Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: Elucidating genome-wide levels of temporal organization. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; 5: 407-441.
15. Moore RY. The organization of the human circadian timing system. *Prog Brain Res* 1992; 93: 101-117.
16. Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1972; 69: 1583-1586.
17. Aguilar-Roblero R, Granados-Fuentes D, Caldelas I, Salazar-Juárez A, Escobar C. Bases neurales de la cronobiología humana: el sistema circadiano distribuido. En: Golombek D, compilador. *Cronobiología Humana; ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad*. Buenos Aires, Argentina: Universidad Nacional de Quilmes Ediciones; 2002: 67-83.
18. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol* 2011. doi:10.1016/j.mce.2011.09.003
19. Bellet MM, Sassone-Corsi P. Mammalian circadian clock and metabolism—the epigenetic link. *J Cell Sci* 2010; 123: 3837-3848.
20. Cermakian N, Boivin DB. The regulation of central and peripheral circadian clocks in humans. *Obes Rev* 2009; 10: 25-36.
21. Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell* 2008; 134: 728-742.
22. Kojima M, Hosoda H, Yate Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
23. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell* 2008; 132: 387-396.
24. Hosoda H, Kangawa K. Ghrelin measurement: present and perspectives. In: Ghigo E. *Ghrelin*. USA: Kluwer Academic Publishers; 2004: 225-236.
25. Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, Hataya Y, Moriyama K, Takaya K et al. Genomic structure and characterization of the 5'-flanking region of the human ghrelin gene. *Endocrinology* 2004; 145: 4144-4153.
26. Li J, Yi SQ, Wang HX, Yi N, Ogawa Y, Ozaki N, Itoh M. Immunolocalization of ghrelin in the stomach of Sprague-Dawley rat. *Anat Histol Embryol* 2010; 40: 95-99.
27. Zhang JV, Ren PG, Avián-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-999.
28. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-1719.
29. Cummings DE, Scott Frayo R, Marmonier C, Aubert R, Didier C. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E297-E304.
30. Murakami N, Hayashida T, Kuroiwa, K, Nakahara K, Ida T, Mondal MS et al. Role of central ghrelin in food intake and secretion profile of stomach ghrelin in rats. *J Endocrinol* 2002; 174: 283-288.
31. Bodosi B, Gardi J, Hajdu I, Szentirmai E, Obal F Jr, Krueger JM. Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: R1071-R1079.
32. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M et al. Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 5: 1220-1225.
33. Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev* 2005; 85: 1131-1158.
34. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocrine Rev* 2001; 22: 53-74.
35. Wells T. Ghrelin - defender of fat. *Prog Lip Res* 2009; 48: 257-274.
36. Veldhuis JD, Bowers CY. Integrating GHS into the ghrelin system. *Intl J Pep* 2010; 1-40.
37. Lanfranco F, Motta G, Baldi M, Gasco V, Grottoli S, Benso A et al. Ghrelin and anterior pituitary function. *Front Horm Res* 2010; 38: 206-211.
38. Sakata I, Park WM, Walker AK, Piper PK, Chuang JC, Osborne-Lawrence S, Zigman JM. Glucose-mediated control of ghrelin release from primary cultures of gastric mucosal cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302: E1300-10. doi: 10.1152/ajpendo.00041.2012
39. Broglia F, Prodám F, Riganti F, Muccioli G, Ghigo E. Ghrelin: from somatotrope secretion to new perspectives in the regulation of peripheral metabolic functions. *Front Horm Res* 2006; 35: 102-114.
40. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DM, McGee P, Fairclough P et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-2991.

41. Davenport AP, Bonner TI, Foord SM, Harmar AJ, Neubig RR, Pin JP et al. International union of pharmacology. LVI. Ghrelin receptor nomenclature, distribution, and function. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 541-546.
42. Camiña JP, Carreira MC, Micic D, Pombo M, Kelestimur F, Dieguez C, Casanueva FF. Regulation of ghrelin secretion and action. *Endocrine* 2003; 22: 5-12.
43. Sun Y, Wang P, Zhen H, Smith RG. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2004; 101: 4679-4684.
44. López M, Lage R, Saha AK, Pérez-Tilve D, Vázquez MJ, Varela L et al. Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin. *Cell Metabolism* 2008; 7: 389-399.
45. Andrews ZB, Zhong-Wu L, Wallingford N, Erion DM, Borok E, Friedman JM et al. UCP2 mediates ghrelin's action on NPY/AgRP neurons by lowering free radicals. *Nature* 2008; 454: 846-851.
46. Varela L, Vázquez MJ, Cordido F, Nogueiras R, Vidal-Puig A, Diéguez C, López M. Ghrelin and lipid metabolism: key partners in energy balance. *J Mol Endocrinol* 2011; 146: R43-R63.
47. Wortley KE, Anderson KD, García K, Murray JD, Malinova L, Liu R et al. Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2004; 101: 8227-8232.
48. Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7973-7981.
49. Wortley KE, del Rincón JP, Murray JD, García K, Iida K, Thorner MO, Sleeman MW. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 3573-3578.
50. Zigman JM, Nakano Y, Coppari R, Balthasar N, Marcus JN, Lee CE et al. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005; 115: 3564-3572.
51. Toshinai K, Yamaguchi H, Sun Y, Smith RG, Yamanaka A, Sakurai T et al. Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 2306-2314.
52. Delhanty PJD, Sun Y, Visser JA, van Kerkwijk A, Huisman M, van IJcken WFJ et al. Unacylated ghrelin rapidly modulates lipogenic and insulin signaling pathway gene expression in metabolically active tissues of GHSR deleted mice. *PLOS ONE* 2010; 5: e11749.
53. Tolle V, Bassant MH, Zizzari P, Poindessous-Jazat F, Tomasetto C, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology* 2002; 143: 1353-1361.
54. Tannenbaum GS, Epelbaum J, Bowers CY. Interrelationship between the novel peptide ghrelin and somatostatin/growth hormone-releasing hormone in regulation of pulsatile growth hormone secretion. *Endocrinology* 2003; 144: 967-974.
55. Avram AM, Jaffe CA, Symons KV, Barkan AL. Endogenous circulating ghrelin does not mediate growth hormone rhythmicity or response to fasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2982-2987.
56. Harvey S, Scanes CG, Daughaday WH Ed. *Growth hormone*. Boca Raton Florida, USA: CRC Press; 1995: 1-24.
57. Harvey S. Extrapituitary growth hormone. *Endocrine* 2010; 38: 335-359.
58. Goldenberg N, Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 37-55.
59. Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 2009; 30: 152-177.
60. Van Cauter E, Kerkhofs M, Caufriez A, Van Onderberger A, Thorner MO, Copinschi G. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 134: 1441-1450.
61. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrrelations between sleep and the somatotropic axis. *Sleep* 1998; 21: 553-566.
62. Ho KY, Veldhuis JD, Johnson ML, Furlanetto R, Evans WS, Alberti KG, Thorner MO. Fasting enhances growth hormone secretion and amplifies the complex rhythms of growth hormone secretion in man. *J Clin Invest* 1988; 81: 968-975.
63. Tannenbaum GS, Martin JB. Evidence for an endogenous ultradian rhythm governing growth hormone secretion in the rat. *Endocrinology* 1976; 98: 562-570.
64. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocrine Reviews* 1998; 19: 717-797.
65. Pilecka I, Whatmore A, van Huijsduijnen RH, Destenaves B, Clayton P. Growth hormone signaling: sprouting links between pathways, human genetics and therapeutic options. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 18: 12-18.
66. Clemons DR, Underwood LE. Nutritional regulation of IGF-1 and IGF binding proteins. *Annu Rev Nutr* 1991; 11: 393-412.
67. Rowland JE, Lichanska AM, Kerr LM, White M, d'Aniello EM, Maher SL et al. In vivo analysis of growth hormone receptor signaling domains and their associated transcripts. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 66-77.
68. Nørrelund H. The metabolic role of growth hormone in humans with particular reference to fasting. *Growth Horm & IGF Res* 2005; 15: 95-122.
69. Clemons DR. The relative roles of growth hormone and IGF-1 in controlling insulin sensitivity. *J Clin Invest* 2004; 113: 25-27.
70. Moller L, Norrelund H, Jessen N, Flyvbjerg A, Pedersen SB, Gaylinn BD et al. Impact of growth hormone receptor blockade on substrate metabolism during fasting in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 194: 4524-4532.
71. Vijayakumar A, Novosyadly R, Wu YJ, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20: 1-7.
72. Silha JV, Murphy LJ. Minireview: insights from insulin-like growth factor binding protein transgenic mice. *Endocrinology* 2002; 143: 3711-3714.
73. Rinderknecht E, Humble RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978; 253: 2769-2776.
74. Yakar S, Liu JL, Stannard B, Butler A, Accili D, Sauer B, Le Roith D. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1999; 96: 7324-7329.
75. Clemons DR. Modifying IGF1 activity: an approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer. *Nature Rev Drugs Disc* 2007; 6: 821-833.
76. Woelfle J, Chia DJ, Rotwein P. Mechanisms of growth hormone (GH) action. Identification of conserved Stat5 binding sites that mediate GH-induced insulin-like growth factor-I gene activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 51261-51266.
77. Böni-Schnetzler M, Schmid C, Meier PJ, Froesch R. Insulin regulates insulin-like growth factor I mRNA in rat hepatocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1991; 260: E846-E851.

78. Nicolau GY, Haus E, Lakatua D, Plinga L, Sackett-Lundeen L, Berg H et al. Circadian rhythm in plasma immunoreactive somatomedin-C in children. *Endocrinologie* 1985; 23: 97-103.
79. Roman O, Seres J, Herichova I, Zeman M, Jurcovicova J. Daily Profiles of plasma prolactin (PRL), growth hormone (GH), insulin-like growth factor-I (IGF-1), luteinizing hormone (LH), testosterone, and melatonin, and of pituitary PRL mRNA and GH mRNA in male long evans rats in acute phase of adjuvant arthritis. *Chronobiol Int* 2003; 20: 823-826.
80. Isley WL, Underwood LE, Clemons DR. Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans. *J Clin Invest* 1983; 71: 175-182.
81. Yakar S, Pennisi P, Wu Y, Zhao H, LeRoith D. Clinical relevance of systemic and local IGF-I. *Endocr Dev* 2005; 9: 11-16.
82. Stratikopoulos E, Szabolcs M, Dragatsis I, Klinakis A, Efstratiadis A. The hormonal action of IGF1 in postnatal mouse growth. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2008; 105: 19378-19383.
83. Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, Klein S, Holloszy JO. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentrations in humans. *Aging Cell* 2008; 7: 681-687.
84. Jiang W, Xiang C, Cazacu S, Brodie C, Mikkelsen T. Insulin-like growth factor binding protein 7 mediates glioma cell growth and migration. *Neoplasia* 2008; 10: 1335-1342.
85. Kong SE, Baxter RC, Delhanty PJD. Age-dependent regulation of the acid-labile subunit in response to fasting-refeeding in rats. *Endocrinology* 2002; 143: 4505-4512.
86. Kawai M, Rosen CJ. The IGF-1 regulatory system and its impact on skeletal and energy homeostasis. *J Cell Biochem* 2010; 111: 14-19.
87. Brodt P, Samania A, Navab R. Inhibition of the type I insulin-like growth factor receptor expression and signaling: Novel strategies for antimetastatic therapy. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1101-1107.
88. Blakesley VA, Scrimgeour A, Esposito D, Le Roith D. Signaling via the insulin-like growth factor-I receptor: does it differ from insulin receptor signaling? *Cytokine & Growth Factor Rev* 1996; 7: 153-159.
89. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 85-96.
90. Maura N, Haymond MW. Are the metabolic effects of GH and IGF-I separable? *Growth Horm & IGF Res* 2005; 15: 19-27.
91. Torres-Aleman I. Toward a comprehensive neurobiology of IGF-I. *Develop Neurobiol* 2010; 70: 384-396.
92. Kaplan SA, Cohen P. The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4529-4535.
93. Colao A, Di Somma C, Cascella T, Pivonello R, Vitale G, Grasso LFS, Lombardi G, Savastano S. Relationships between serum IGF1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 389-397.
94. Stephan FK. The «other» circadian system: food as a zeitgeber. *J Biol Rhythms* 2002; 17: 284-292.
95. Aguilar-Roblero R, Diaz-Muñoz M. Chronostatic adaptations in the liver to restricted feeding: the FEO as an emergent oscillator. *Sleep Biol Rhythms* 2009; 8: 9-17.
96. Gooley JJ, Schomer A, Saper CB. The dorsomedial hypothalamic nucleus is critical for the expression of food-entrainable circadian rhythms. *Nature Neurosci* 2006; 9: 398-407.
97. Davidson AJ. Lesion studies targeting food-anticipatory activity. *Eur J Neurosci* 2009; 30: 1658-1664.
98. Mendoza J, Pévet P, Marie-Paule Felder-Schmittbuhl MP, Bailly Y, Challet E. The cerebellum harbors a circadian oscillator involved in food anticipation. *J Neurosci* 2010; 30: 1894-1904.
99. LeSauter J, Hoque N, Weintraub M, Pfaff DW, Silver R. Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2009; 106: 13582-13587.
100. Mistlberger RE. Circadian food-anticipatory activity: formal models and physiological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 1994; 18: 171-195.
101. Escobar C, Díaz-Muñoz M, Encinas F, Aguilar-Roblero R. Persistence of metabolic rhythmicity during fasting and its entrainment by restricted feeding schedules in rats. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 1998; 274: R1309-R1316.
102. Díaz-Muñoz M, Vázquez-Martínez O, Aguilar-Roblero R, Escobar C. Anticipatory changes in liver metabolism and entrainment of insulin, glucagon, and corticosterone in food-restricted rats. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000; 279: R2048-R2056.
103. Báez-Ruiz A, Escobar C, Aguilar-Roblero R, Vázquez-Martínez O, Díaz-Muñoz M. Metabolic adaptations of liver mitochondria during restricted feeding schedules. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G1015-G1023.
104. Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 2001; 291: 490-493.
105. Luna-Moreno D, Vázquez-Martínez O, Báez-Ruiz A, Ramírez J, Díaz-Muñoz M. Food restricted schedules promote differential lipoperoxidative activity in rat hepatic subcellular fractions. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2007; 146: 632-643.
106. Luna-Moreno D, Aguilar-Roblero A, Díaz-Muñoz M. Restricted feeding entrains rhythms of inflammation related factors without promoting an acute-phase response. *Chronobiol Int* 2009; 26: 1409-1429.
107. Díaz-Muñoz M, Vázquez-Martínez O, Báez-Ruiz A, Martínez-Cabrera G, Soto-Abraham MV, Avila-Casado MC, Larriva-Sahad J. Daytime food restriction alters liver glycogen, triacylglycerols, and cell size. A histochemical, morphometric, and ultrastructural study. *Comp Hepatol* 2010; 9: 5-14.
108. Krieger DT, Hauser H, Krey LW. Suprachiasmatic nuclear lesions do not abolish food-shifted circadian adrenal and temperature rhythmicity. *Science* 1977; 197: 398-399.
109. Martínez-Merlos MT, Ángeles-Castellanos M, Díaz-Muñoz M, Aguilar-Roblero R, Mendoza J, Escobar C. Dissociation between adipose tissue signals, behavior and the food-entrained oscillator. *J Endocrinol* 2004; 181: 53-63.
110. Mistlberger RE, Skene DJ. Nonphotic entrainment in humans? *J Biol Rhythms* 2005; 20: 339-352.
111. Caldelas I, Montúfar-Chavezna R, Martínez-Gómez M, Hudson R. Non-photic entrainment of the circadian system in mammals: A developmental approach. In: Fanjul-Moles ML, Aguilar-Roblero R, eds. *Comparative Aspects of Circadian Rhythms*. India: Transworld Research Network; 2008: 143-158.
112. Blum ID, Waddington Lamont E, Abizaid A. Competing clocks: Metabolic status moderates signals from the master circadian pacemaker. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 36: 254-270.
113. Silver R, Balsam P. Oscillators entrained by food and the emergence of anticipatory timing behaviors. *Sleep Biol Rhythms* 2010; 8: 120-136.

114. Blum ID, Patterson Z, Khazall R, Lamont EW, Sleeman MW, Horvath LT, Abizaid A. Reduced anticipatory locomotor responses to scheduled meals in ghrelin receptor deficient mice. *Neurosci* 2009; 164: 351-259.
115. Davidson AJ, Stephan FK. Feeding entrained circadian rhythms in hypophysectomized rats with suprachiasmatic nucleus lesions. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 1999; 277: R1376-R1384.
116. Kalsbeek A, Scheer FA, Perreau-Lenz S, La Fleur SE, Yi CX, Fliers E, Buijs RM. Circadian disruption and SCN control of energy metabolism. *FEBS Letters* 2011; 585: 1412-1426.
117. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2009; 106: 4453-4458.
118. Salgado-Delgado R, Nadia S, Angeles-Castellanos M, Buijs RM, Escobar C. In a rat model of night work, activity during the normal resting phase produces desynchrony in the hypothalamus. *J Biol Rhythms* 2010; 25: 421-431.
119. Wyse CA, Selman C, Page MM, Coogan AN, Hazlerigg DG. Circadian desynchrony and metabolic dysfunction; did light pollution make us fat? *Medical Hypotheses* 2011; 77: 1139-1144.
120. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDermont E et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice. *Science* 2005; 308: 1043-1045.
121. Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueño A, Castaño G, Pirola CJ. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1606-1615.
122. Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, Gómez-Pérez FJ, Barquera S, Lazcano-Ponce E. Prevalence of obesity and metabolic syndrome components in Mexican adults without type 2 diabetes or hypertension. *Salud Pública Mex* 2012; 54: 7-12.
123. Lemmer B. Discoveries of rhythms in human biological functions: a historical review. *Chronobiol Int* 2009; 26: 1019-1068.
124. Lévi F, Okyar A, Dulong S, Innominate PF, Clairambault J. Circadian timing in cancer treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 377-421.

Correspondencia:

Dr. Mauricio Díaz Muñoz

Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México
Boulevard Juriquilla Núm. 3001, 76230,
Juriquilla, Querétaro, Qro.
Teléfono: (01442) 2381035
E-mail: mdiaz@comunidad.unam.mx