

Revisión

UNDERSTANDING THE MECHANISMS OF BODY WEIGHT CONTROL HELPS TO ELUCIDATE HOW WE REPRODUCE: APROPOS OF NEUROPEPTIDE Y

Neuropeptide Y (NPY) is a polypeptide containing 36 amino acids and its structure is similar in humans and rats. NPY-producing neurons are located in the arcuate nucleus of the hypothalamus and NPY fibers project to hypothalamic centers involved in the control of food intake. Intracerebroventricular administration of NPY increases food intake. The actions of NPY are mediated by at least 5 subtypes of receptors. NPY is secreted to the hypothalamic-pituitary portal circulation and participates in the control of reproductive function. NPY is involved in puberty onset, control of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) secretion and pituitary responsiveness to LHRH. In addition, NPY is involved in the control of prolactin (PRL) release and gonadal function. The effects of this peptide depend on the steroid milieu, route of administration, dosage, and treatment duration. The use of specific knock-out animals and the existence of specific agonists/antagonist for the various receptors will improve our understanding of the functional role of these receptors. In this sense, it is noticeable that PYY₃₋₃₆, a hormone that is structurally related to NPY, is an agonist of receptor subtypes Y2 and Y5 and is secreted from the gastrointestinal tract. PYY₃₋₃₆ stimulates LH and PRL secretion.

Key words: NPY. PYY₃₋₃₆. Receptors. LHRH. Puberty. Gonads. Pituitary gland.

Intentando conocer los mecanismos de control del peso corporal entendemos mejor cómo nos reproducimos: a propósito del neuropéptido Y

E. AGUILAR, L. PINILLA Y R. FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ

Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba. Córdoba. España.

El neuropéptido Y (NPY) es un péptido de 36 aminoácidos y su estructura es idéntica en la especie humana y en la rata. Se produce fundamentalmente en el núcleo arcuato del hipotálamo y se proyecta sobre diversas áreas hipotálamicas involucradas en el control de la ingesta. Su administración intracerebroventricular (i.c.v.) provoca ingesta. El NPY actúa a través de, al menos, 5 tipos de receptores. Su secreción a la circulación portal hipotálamo-hipofisaria le permite participar en el control de la función reproductora. Entre sus múltiples acciones, destaca su papel en el desencadenamiento de la pubertad, el control de la secreción de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), de la respuesta hipofisaria a LHRH, de la secreción de prolactina y de acciones gonadales. Los efectos del NPY dependen del ambiente esteroideo, la vía de administración, la dosis y la duración de los tratamientos. La utilización de animales *knock-out* y la disponibilidad de agonistas/antagonistas específicos de los diferentes receptores permitirán aclarar el papel funcional de cada uno de ellos, y el uso de animales *knock-out*, el de los diferentes receptores. Un avance en este sentido se ha obtenido con el PYY₃₋₃₆ que pertenece a la familia del NPY, es agonista de los receptores Y2 e Y5 y se secreta desde el intestino. El PYY₃₋₃₆ estimula la secreción de la hormona luteinizante y de la prolactina.

Palabras clave: NPY. PYY₃₋₃₆. Receptores. LHRH. Pubertad. Gónadas. Glándula hipofisaria.

INTRODUCCIÓN

El incremento de la incidencia de la obesidad en los países desarrollados ha generado un enorme esfuerzo por entender los mecanismos que controlan la ingesta de alimentos, con la esperanza de buscar una terapéutica adecuada. La importancia del fenómeno radica en su prevalencia, su crecimiento exponencial, la disminución

Trabajo financiado con el proyecto BF12002-00176 (MCYT).

Correspondencia: Dr. E. Aguilar Benítez de Lugo.
Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología.
Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: fi1agbee@uco.es

Manuscrito recibido el 06-9-2004; aceptado para su publicación el 13-12-2004.

TABLA 1. Leptina y eje reproductor

	Autores y referencias bibliográficas
El testículo tiene receptores para la leptina	Tena-Sempere et al ¹⁷
El bloqueo crónico de la acción de la leptina bloquea la ovulación	Carro et al ¹⁸
El bloqueo agudo de la acción de la leptina no bloquea el pico preovulatorio de LH	González et al ¹⁹
La leptina y su fragmento 116-139 estimulan <i>in vivo</i> la secreción de LH y prolactina	González et al ²⁰
La leptina inhibe directamente la secreción de testosterona	Tena-Sempere et al ^{21,22}
La leptina inhibe la expresión de STAR, SF1, SCC450 y 17 HSD en el testículo	Tena-Sempere et al ²³
La leptina normaliza la pubertad en ratones en ayunas	Chehab et al ²⁴ , Urbansky ²⁵

LH: hormona luteinizante.

TABLA 2. Ghrelina y eje reproductor

	Autores y referencias bibliográficas
En el testículo se encuentra ARNm para la ghrelina	Barreiro et al ²⁶ , Tena-Sempere et al ²⁷
En el testículo se encuentran receptores para la ghrelina	Barreiro et al ²⁸ , Gaytán et al ^{29,30}
La ghrelina inhibe <i>in vivo</i> la secreción de prolactina en ratas macho y hembras prepúberes	Tena-Sempere et al ³¹
La ghrelina estimula <i>in vitro</i> la secreción de prolactina	Tena-Sempere et al ³¹
La ghrelina directamente inhibe la secreción de testosterona	Barreiro et al ²⁶
La ghrelina inhibe <i>in vivo</i> la secreción de hormona luteinizante en machos y hembras prepúberes	Fernández-Fernández et al ³²

TABLA 3. Orexinas y eje reproductor

	Autores y referencias bibliográficas
Las neuronas LHRH expresan receptores 1 de orexina	Campbell et al ³³
Las orexinas se localizan en la hipófisis anterior	Blanco et al ³⁴
Las concentraciones de orexinas varían a lo largo del ciclo estral con valores máximos en proestro	Parkka-Heiskanen et al ³⁵
Las orexinas A y B estimulan la secreción de LH en ratas ovariectomizadas tratadas con estrógenos y progesterona, y la inhiben en ratas ovariectomizadas	Pu et al ³⁶ , Furuta et al ³⁷ , Tamura et al ³⁸
La orexina inyectada intracerebroventricularmente recupera el pico ovulatorio de LH en ratas en ayuno	Kohsaka ³⁹
La inhibición de la secreción de LHRH/LH por orexinas es mediada por β -endorfinas	Irahara et al ⁴⁰
La activación del receptor de orexina 1A estimula la secreción de testosterona	Barreiro et al ⁴¹

LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante; LH: hormona luteinizante.

de la expectativa de vida, las complicaciones para la salud y su coste sanitario. En Estados Unidos se calcula que la obesidad producirá alrededor de 300.000 muertes prematuras al año y un coste de 90 mil millones de dólares¹. En España, la prevalencia de la obesidad fue en 2002 del 13,4% (superior a la de los Países Bajos, Suecia o Alemania), con un crecimiento anual del 8%². La prevalencia de la obesidad en personas mayores de 65 años se estima en el 31,5%³, y está condicionada por diversos factores, uno de los cuales es el nivel cultural, como ha puesto de manifiesto recientemente el estudio Pizarra⁴.

El sistema neuroendocrino está plenamente involucrado en el control de la ingesta de alimentos y en el balance energético del organismo, y paulatinamente se está incrementando el número de hormonas, neurotransmisores y neuropéptidos que se han relacionado con el control del peso corporal. Recientemente hemos podido comprobar la gran cantidad de bibliografía científica producida en torno al papel fisiológico del neuropéptido Y (NPY), la leptina, las orexinas, la ghrelina, el agouti, la hormona estimulante de los melanocitos (MSH), la galanina, GLP-1, etc.⁵⁻¹³.

El estudio profundo de muchas de estas moléculas ha mostrado tener un papel en el control de la función hipofisaria y en la reproducción. Es bien conocido que la función reproductora y las reservas energéticas están finamente acopladas, y es paradigmática la necesidad de alcanzar un determinado peso corporal para el desarrollo puberal¹⁴⁻¹⁶. El grupo de la Universidad de Córdoba ha analizado, en los últimos años, el papel de la leptina, la ghrelina y las orexinas en el ámbito reproductor. En las tablas 1-3 se indican algunos de los conocimientos actuales sobre la interacción de estas moléculas con el sistema reproductor¹⁷⁻⁴¹.

El NPY es un péptido identificado en 1982 por Tamemoto⁴² y Tamemoto et al⁴³ que rápidamente apareció como elemento clave en la regulación del apetito. Consta de 36 aminoácidos y su estructura es idéntica en la especie humana y en la rata.

El NPY se produce fundamentalmente en el núcleo arcuato del hipotálamo⁴⁴⁻⁴⁶ y se proyecta sobre diversas áreas hipotalámicas involucradas en el control de la ingesta⁴⁷. Su administración intracerebroventricular (i.c.v.) provoca ingesta en animales saciados^{10,11,48-51}.

TABLA 4. Neuropéptido Y (NPY) y eje reproductor

	Autores y referencias bibliográficas
El NPY estimula <i>in vitro</i> la secreción de LHRH por la eminencia media	Sabatino et al ⁷² , Reznikov y McCann ⁷³
La administración aguda intracerebroventricular (i.c.v) de NPY inhibe la secreción de LH en ratas macho	Crowley y Karla ⁷⁴
La administración aguda de NPY a ratas hembra potencia el efecto del LHRH	Bauer-Dantoin et al ^{69,70,77,78} , Knox et al ⁷⁹ , Crowley et al ^{80,81}
La administración crónica (durante 7 días) de NPY disminuye los receptores hipofisarios a LHRH y las concentraciones séricas de FSH, LH y testosterona	Catzefils et al ⁷⁵
La administración i.c.v. adelanta la pubertad en ratas hembra	Minami y Sarkar ⁸⁶
El NPY estimula o inhibe la secreción de prolactina <i>in vitro</i>	Wang et al ⁹⁰ , Baranowska et al ⁹¹
La administración i.c.v de NPY inhibe la secreción de prolactina	Harfstrand et al ⁹²
La administración i.c.v. de NPY disminuye la respuesta testicular a hCG	Pierroz et al ¹⁰⁰
El NPY inhibe <i>in vitro</i> la secreción de progesterona por células de la granulosa	Baranowska et al ⁹¹

LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculostimulante; hCG: gonadotropina coriónica humana.

La restricción de la ingesta pone en marcha mecanismos compensadores que incluyen el aumento del NPY y de la inmunorreactividad en el núcleo paraventricular⁵²⁻⁵⁵, y el aumento de la expresión de su ARNm en el núcleo arcuato^{56,57}.

Además de sus acciones sobre la ingesta de alimentos, su presencia en la circulación portal hipotálamo-hipofisaria^{58,59} estimuló el estudio de su papel en el control de la secreción de hormonas hipofisarias y en procesos biológicos, como la pubertad o la ovulación⁶⁰⁻⁶². Aunque gran parte de los estudios se han realizado en ratas, también se han aportado datos en conejos, macaco rhesus y otras especies⁶³⁻⁶⁷. En la tabla 4 se resumen algunas de las acciones del NPY sobre el eje reproductor.

EL NPY Y EL EJE LHRH/LH

El NPY fue calificado en los años noventa como un elemento único dentro de la constelación de hormonas que controlan la liberación de gonadotropinas, por sus acciones sobre la secreción de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y sobre la respuesta hipofisaria a la estimulación con LHRH⁶⁸.

Efectos del NPY *in vivo*

Efecto agudo

En ratas hembra anestesiadas con pentobarbital (que bloquea la liberación endógena de LHRH) la administración aguda de NPY por vía intravenosa potencia el efecto del LHRH, pero no tiene efecto en su ausencia^{69,70}. Estos datos explican la atenuación de los picos ovulatorios de hormona luteinizante (LH) en ratones *knock-out* para el NPY⁷¹.

En ratas machos, el NPY estimula la secreción *in vitro* de LHRH por parte de la eminencia media a través de un mecanismo dependiente de los estrógenos e independiente del calcio^{72,73}. Por el contrario, su administración i.c.v. inhibe la secreción de LH⁷⁴, lo que sugiere que el NPY ejerce diferentes acciones sobre el sistema LHRH/LH.

Efecto crónico

La administración crónica de NPY (3-18 µg/día durante 7 días) a ratas hembra produce un efecto orexigénico con incremento del peso corporal, disminución del peso de la hipófisis y el ovario, y de los receptores hipofisarios para la LHRH. Igualmente, se produce un descenso significativo en el contenido hipofisario de hormona del crecimiento (GH) y en las concentraciones plasmáticas de la GH y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1)⁷⁵. Del mismo modo, en ratas macho la administración i.c.v. de NPY durante 7 días produce una disminución de las concentraciones plasmáticas de LH, hormona foliculostimulante (FSH) y testosterona, y de los pesos de los testículos y las vesículas seminales; asimismo se atenúa también la secreción de LH y FSH en respuesta a la orquidectomía⁷⁶. Estos experimentos demuestran que la administración crónica de NPY inhibe los ejes reproductor y somatotropo.

Efectos del NPY *in vitro*

El NPY potencia la acción del LHRH sobre hipófisis obtenidas de hembras en proestro pero no en diestro⁷⁷, lo que sugiere que los valores de hormonas ováricas (estradiol y progesterona, fundamentalmente) modulan el efecto del NPY sobre el eje LHRH/LH. Aunque durante el proestro se produce una elevación de los valores plasmáticos de estradiol y progesterona, parece que la elevación de las concentraciones de progesterona es la responsable de que el NPY incremente la respuesta hipofisaria al LHRH, ya que la administración del antiprogéstágeno RU486 bloquea este efecto⁷⁸. Sin embargo, la progesterona añadida al medio de incubación no facilita el efecto del NPY *in vitro*, lo que indica que las interacciones entre la progesterona, el NPY, la LHRH y las gonadotropinas son extraordinariamente complejas y dependen del modelo experimental utilizado. La progesterona incrementa la respuesta hipofisaria al LHRH, efecto que se bloquea por el NPY⁷⁹.

En hipófisis obtenidas de hembras ovariectomizadas, el NPY potencia el efecto del LHRH^{80,81}. Uno de los mecanismos posibles de esta interacción es la potenciación por el NPY de la unión del LHRH a sus receptores⁸².

EL NPY Y LA PUBERTAD

Los estudios de contenido de NPY en el hipotálamo durante el desarrollo puberal han puesto de manifiesto un aumento de su concentración en el área preóptica⁸³. Igualmente, la determinación de NPY en sangre portal ha demostrado un incremento previo a la apertura vaginal⁸³, signo externo de desarrollo puberal. Uno de los mecanismos involucrados en la acción del NPY es la sensibilización de los gonadotropos al LHRH⁸⁴. También se ha descrito que la adición de NPY a incubaciones de explantes hipotalámicos incrementa la secreción de LHRH al reducir los intervalos interpusos⁸⁵.

La administración i.c.v. de NPY (10-20 µg) a ratas hembras en el día 30 de edad avanza la apertura vaginal⁸⁶. Un efecto facilitador del NPY sobre el desarrollo puberal se ha descrito también en monos⁸⁷ y en pollos⁸⁸. La administración de suero anti-NPY a hembras prepúberes reduce la amplitud de la secreción de LHRH a la circulación portal y el pico preovulatorio de LH⁸⁹.

Todos estos datos evidencian un papel facilitador del NPY en la maduración puberal.

EL NPY Y EL CONTROL DE LA SECRECIÓN DE PROLACTINA (PRL)

Los estudios sobre el papel del NPY en el control de la secreción de PRL son contradictorios. El NPY inhibe la secreción de PRL *in vitro*⁹⁰ de forma dependiente de la dosis, y sus efectos son aditivos a los de la dopamina. El mecanismo parece mediado por el calcio extracelular. También se han descrito efectos estimuladores *in vitro*⁹¹. La administración i.c.v. de NPY inhibe la secreción de PRL⁹², mientras que la inmunoneutralización con anticuerpos específicos aumenta la liberación de PRL⁹³. Estos datos parecen indicar que el efecto neto del NPY *in vivo* es inhibir la secreción de PRL.

EL NPY Y EL CONTROL DE LA FUNCIÓN GONADAL

NPY y testículo

En humanos se han localizado fibras nerviosas NPY-érgicas en testículos y en tracto genital^{94,95}. Datos semejantes se han obtenido en otras especies como cerdos⁹⁶ y monos⁹⁷. En ratas se ha descrito la expresión del ARNm para el NPY en células de Sertoli y de Leydig, y su expresión está regulada

por las gonadotropinas, diferentes citocinas y factores secretados por las células de Sertoli y las células germinales⁹⁸. La presencia de innervación NPY-érgica en testículos de ratas neonatales⁹⁹ ha sido cuestionada, y su posible papel en el desarrollo testicular es desconocido. El papel del NPY en la función endocrina testicular es igualmente poco conocido. La secreción de testosterona *in vitro* no se modifica en presencia de diferentes concentraciones de NPY (datos personales), aunque se ha descrito que *in vivo* la administración i.c.v. de NPY puede disminuir la respuesta testicular a gonadotropina coriónica humana (hCG)¹⁰⁰.

NPY y ovario

El NPY se ha localizado en ovarios de varias especies, fundamentalmente en el sistema vascular ovárico, donde puede desempeñar un papel en el control del flujo sanguíneo^{101,102}. *In vitro*, el NPY estimula la producción de progesterona por las células granulosas⁹¹.

LOCALIZACIÓN DE RECEPTORES PARA NPY EN EL EJE REPRODUCTOR

El NPY pertenece a una familia de hormonas gastrointestinales formada por el polipéptido pancreático, el NPY y el péptido YY₃₋₃₆ (PYY₃₋₃₆). Se han descrito 6 tipos diferentes de receptores para el NPY¹⁰³: el receptor Y1, que tiene 382 aminoácidos en el ratón y 384 en humanos, y que se expresa fundamentalmente en el cerebro, el riñón, el corazón y el bazo; el receptor Y2, que tiene 385 aminoácidos en el ratón, 417 en la rata y 381 en humanos, y que está asociado a proteínas G que activan la generación de fosfatidilinositol y calcio; el receptor Y3, que tiene 359 aminoácidos en el ratón y la rata, y 352 en humanos, y que presenta una homología del 21% con el receptor Y1; el receptor Y4, que tiene 357 aminoácidos en ratones y humanos, y que se expresa en el cerebro, las arterias coronarias y el íleon; el receptor Y5, que tiene 466 aminoácidos en el ratón, 465 en la rata y 455 en humanos, y que se expresa en el cerebro y el hipotálamo, y el receptor Y6 que tiene 371 aminoácidos en el ratón.

PAPEL DE LOS DIFERENTES RECEPTORES PARA EL NPY

El papel de los diferentes receptores para el NPY en el control de la secreción hipofisaria ha sido escasamente analizado. Se ha propuesto un papel inhibidor de los receptores de tipo Y1 sobre el eje LHRH/LH basándose en los datos que indican que el bloqueo de dichos receptores con antagonistas específicos aceleran la pubertad¹⁰⁴. Igualmente, en animales *knock-out* de receptores Y1, no se observa el

TABLA 5. Efectos de la administración intracerebroventricular de PYY₃₋₃₆ (3 nmol/rata) sobre la secreción de hormona luteinizante (LH) y prolactina (PRL) en ratas macho

	LH		PRL	
Edad (días)	25	30	25	30
Vehículo	0,29 ± 0,05 (8)	0,35 ± 0,02 (9)	7,43 ± 0,99 (10)	10,55 ± 1,85 (8)
PYY ₃₋₃₆	0,27 ± 0,04 (9)	0,47 ± 0,08 (9)	3,10 ± 0,23 (9)*	1,55 ± 0,16 (10)*

Los datos se expresan como media ± error estándar. Entre paréntesis se indica el número de animales.

*p ≤ 0,01 (test de la t de Student).

efecto inhibitorio de la reducción de la ingesta sobre el desarrollo puberal¹⁰⁵. La activación de los receptores Y2 parece incrementar la expresión del ARNm de la PRL¹⁰⁶. La caracterización de la expresión de los ARNm que codifican la síntesis de los diferentes receptores y el desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos permitirá, sin duda, avanzar en la comprensión del papel de los diferentes receptores y explicar algunas de las contradicciones observadas en diferentes modelos experimentales tras la administración del NPY.

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN Y SECRECIÓN DEL NPY Y DE SUS RECEPTORES POR HORMONAS HIPOFISARIAS Y GONADALES

Los estudios de secreción del NPY han sido abordados por diferentes metodologías, una de ellas consistente en implantar cánulas de perfusión en el lóbulo anterior, infundir líquido cefalorraquídeo y analizar la concentración de NPY en el efluente. Con esta metodología, se ha detectado que, en ratas machos, se produce un descenso de la secreción de NPY tras la castración¹⁰⁷. En coincidencia con estos resultados, la terapia sustitutiva con testosterona incrementa la expresión del ARNm que codifica el pre-proNPY¹⁰⁷.

La expresión del ARNm del NPY en el hipotálamo se localiza fundamentalmente en el núcleo arcuato y en el hipotálamo dorsomedial. La expresión del ARNm para el NPY aumenta significativamente durante la lactancia¹⁰⁸. La interrupción aguda de la lactancia incrementa la expresión de NPY que, por el contrario, se reduce significativamente tras su interrupción prolongada. Los efectos de la lactancia sobre el NPY no parecen mediados ni por la elevación de la secreción de PRL ni por los bajos valores de estrógenos¹⁰⁸. Estudios más precisos han descrito que los efectos de la lactancia y la hiperprolactinemia sobre la expresión del ARNm del NPY dependen del área hipotalámica analizada. En hembras lactantes, la retirada de las crías induce un descenso de la expresión del ARNm del NPY, mientras que su restitución produce una recuperación de ésta. El papel de la hiperprolactinemia asociada a la lactancia en los cambios inducidos en la expresión del ARNm para el NPY se ha estudiado tras el tratamiento con

bromocriptina, un agonista de los receptores dopaminérgicos. Los resultados indican que la hiperprolactinemia desempeña un papel en la expresión del NPY en el hipotálamo dorsomedial, pero no en el núcleo arcuato¹⁰⁹.

Durante el envejecimiento, se ha postulado que la disminución del funcionamiento del eje reproductor puede deberse a una atenuación de la secreción de NPY¹¹⁰. Estudios de hibridación *in situ* han confirmado una disminución de la expresión del ARNm para el pre-proNPY en el núcleo arcuato durante el envejecimiento; esta disminución es independiente de la función testicular, ya que se produce tanto en animales intactos como castrados¹¹¹.

Se conoce poco sobre los mecanismos que regulan la síntesis de receptores para NPY y PYY. Recientemente se ha demostrado que en células de neuroblastoma (NG108-15), el tratamiento con estradiol incrementa la transcripción del gen que codifica la síntesis del receptor Y1¹¹², y que los receptores de tipo Y2 en el hipotálamo aumentan tras el tratamiento con estradiol y disminuyen tras tratamiento con progesterona¹¹³.

EL PYY₃₋₃₆, AGONISTA DE RECEPTORES Y2 ESTÁ INVOLUCRADO EN EL CONTROL DE LA SECRECIÓN HIPOFISARIA

Recientemente se ha descrito que el PYY₃₋₃₆, agonista de receptores del tipo Y2 e Y5¹¹⁴, se secreta desde el intestino e inhibe la ingesta alimentaria¹¹⁵. Datos previos de nuestro grupo indican que este agonista es capaz de participar en el control de la secreción hipofisaria e inhibe la secreción de prolactina en ratas de ambos sexos prepúberes y adultas (tabla 5). Este efecto se lleva a cabo en el hipotálamo, ya que *in vitro*, el PYY₃₋₃₆ estimula la secreción de prolactina¹¹⁶. Igualmente, el PYY₃₋₃₆ parece estimular *in vitro* la secreción de LH. Estos datos abren el camino a una mejor interpretación del papel del NPY sobre la función reproductora y a la caracterización de los receptores que participan en dicho control.

ESTUDIOS EN ANIMALES *KNOCK-OUT*

La utilización de animales *knock-out* para NPY ha puesto de manifiesto que el neuropéptido no es esencial para un normal funcionamiento de los ejes reproductor,

tiroideo y adrenal¹¹⁷, aunque los animales tienen atenuada la generación de picos ovulatorios de LH⁷¹. Estos hallazgos sugieren la activación de mecanismos compensadores de regulación en ausencia de NPY.

BIBLIOGRAFÍA

- Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, VanItallie TB. The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians. *Arch Intern Med*. 2004;164:249-58.
- Aranceta J. Prevalence of obesity in developed countries: current status and perspectives. *Nutr Hosp*. 2002;17 Suppl 1:34-41.
- Gutierrez-Fisac JL, López E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez A. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res*. 2004;M12:710-5.
- Soriguer F, Rojo-Martínez G, Esteva de Antonio I, Ruiz de Aldana M, Catalá M, Merelo MJ, et al. Prevalence of obesity in south-east Spain and its relation with social and health factors. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:33-40.
- Costentin J. Physiological and neurobiological elements of food intake. *Ann Pharm Fr*. 2004;62:92-102.
- Yang YK, Harmon CM. Recent developments in our understanding of melanocortin in the regulation of food intake. *Obes Rev*. 2003;4:239-48.
- Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:305-31.
- Heiman ML, Statnick MA. Galanin-like peptide functions more like leptin like galanin. *Endocrinology*. 2003;144:4707-8.
- Casanueva FF, Dieguez C. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Front Neuroendocrinol*. 1999;20:317-23.
- Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP. NPY and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology*. 1984;115:427-9.
- Clark JT, Kalra PS, Kalra SP. NPY stimulates feeding but inhibits sexual behavior in rats. *Endocrinology*. 1985;117:2435-42.
- Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev*. 1999;20:68-100.
- Kalra SP. Appetite and body weight regulation: is it all in the brain? *Neuron*. 1997;19:227-30.
- Frisch R, Revelle R. Height and weight at menarche a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science*. 1970;169:397-9.
- Frisch R, McArthur J. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science*. 1974;185:949-51.
- Frisch R, Wyshak G, Vincent L. Delayed menarche and amenorrhea in ballet dancers. *N Eng J Med*. 1980;303:17-9.
- Tena-Sempere M, Pinilla L, Zhang FP, González LC, Huhtaniemi I, Casanueva FF, et al. Developmental and hormonal regulation of leptin receptor (Ob-R) messenger ribonucleic acid expression in rat testis. *Biol Reprod*. 2001;64:634-43.
- Carro E, Pinilla L, Seoane LM, Considine RV, Aguilar E, Casanueva FF, et al. Influence of endogenous leptin tone on the estrous cycle and luteinizing hormone pulsatility in female rats. *Neuroendocrinology*. 1997;66:375-7.
- González LC, Pinilla L, Tena-Sempere M, Diéguez C, Casanueva FF, Aguilar E. Effect of acute immunoneutralization of endogenous leptin on prolactin and LH secretion during the afternoon of proestrous or in steroid-treated ovariectomized female rats. *J Reprod Fert*. 2000;118:39-45.
- González LC, Pinilla L, Tena-Sempere M, Aguilar E. Leptin (116-130) stimulates prolactin and luteinizing hormone secretion in fasted adult male rats. *Neuroendocrinology*. 1999;70:213-20.
- Tena-Sempere M, Pinilla L, González LC, Dieguez C, Casanueva FF, Aguilar E. Leptin inhibits testosterone secretion from adult rat testis in vitro. *J Endocrinol*. 1999;161:211-8.
- Tena-Sempere M, Pinilla L, González LC, Navarro J, Diéguez C, Casanueva FF, et al. In vitro pituitary and testicular effects of the leptin-related synthetic peptide leptin (116-130) amide involve actions both similar to and distinct from the native molecule in the adult rat. *Eur J Endocrinol*. 2000;142:406-10.
- Tena-Sempere M, Manna PR, Zhang FP, Pinilla L, Gonzalez LC, Dieguez C, et al. Molecular mechanisms of leptin action in adult rat testis: potential target of leptin-induced inhibition of steroidogenesis and pattern of leptin receptor messenger ribonucleic acid expression. *J Endocrinol*. 2001;170:413-23.
- Chehab FF, Mounzik F, Lu K, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science*. 1997;275:88-90.
- Urbanski HF. Leptin and puberty. *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12:428-9.
- Barreiro ML, Gaytán F, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, et al. Cellular localization and hormonal regulation of ghrelin expression in rat testis. *Biol Reprod*. 2002;67:1768-76.
- Tena-Sempere M, Barreiro ML, González LC, Gaytán F, Zhang PP, Caminos JE, et al. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology*. 2002;143:717-25.
- Barreiro ML, Suominen JS, Gaytán F, Pinilla L, Chopin LK, Casanueva FF, et al. Developmental, stage-specific, and hormonally regulated expression of growth hormone secretagogue receptor messenger RNA in rat testis. *Biol Reprod*. 2003;68:1631-40.
- Gaytán F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin LK, Herington AC, Morales C, et al. Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:400-9.
- Gaytán F, Barreiro ML, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, et al. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:879-87.
- Tena-Sempere M, Aguilar E, Fernández-Fernández R, Pinilla L. Ghrelin inhibits prolactin secretion in prepubertal rats. *Neuroendocrinology*. 2004;79:133-41.
- Fernández-Fernández R, Tena-Sempere M, Aguilar E, Pinilla L. Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. *Neurosci Lett*. 2004;362:103-7.
- Campbell RE, Grove KL, Smith MS. Gonadotropin-releasing hormone neurons coexpress orexin 1 receptor immunoreactivity and receive direct contacts by orexin fibers. *Endocrinology*. 2003;144:1542-8.
- Blanco M, Gallego R, García-Caballero T, Dieguez C, Beiras A. Cellular localization of orexins in human anterior pituitary. *Histochem Cell Biol*. 2003;120:259-64.
- Parkka-Heiskanen T, Kalinchik A, Alenko L, Huhtaniemi I, Stenberg D. Orexin A and B levels in the hypothalamus of female rats: the effects of the estrous cycle and age. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:737-42.
- Pu S, Jain MR, Kalra PS, Kalra SP. Orexins, a novel family of hypothalamic neuropeptides, modifies pituitary ovarian secretion in an ovarian steroid-dependent manner. *Regul Pept*. 1998;78:133-6.
- Furuta M, Funabashi T, Kimura F. Suppressive action of orexin A on pulsatile luteinizing hormone secretion is potentiated by a low dose of estrogen in ovariectomized rats. *Neuroendocrinology*. 2002;75:151-7.
- Tamura T, Irahara M, Tezuka M, Kiyokama M, Aono T. Orexins, orexigenic hypothalamic neuropeptides, suppress the pul-

- satile secretion of luteinizing hormone in ovariectomized female rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;264:759-62.
39. Kohsaka A, Watanobe H, Kahizaki Y, Suda T, Schioth HB. A significant participation of orexin-A, a potent orexigenic peptide, in the preovulatory luteinizing hormone and prolactin surges in the rat. *Brain Res.* 2001;898:166-70.
40. Irahara M, Tamura T, Matuzaki T, Saito S, Yasui T, Yamano S, et al. Orexin A suppresses the pulsatile secretion of luteinizing hormone via beta-endorphin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;281:232-6.
41. Barreiro ML, Pineda R, Navarro VM, López M, Suominen JS, Pinilla L, et al. Orexin 1 receptor messenger ribonucleic acid expression and stimulation of testosterone secretion by orexin-A in rat testis. *Endocrinology.* 2004;145:2297-306.
42. Tatemoto K. Neuropeptide Y: complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proc. Natl Acad Sci USA.* 1982;79:5485-9.
43. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature.* 1982;296:659-62.
44. Allen YS, Adrian TE, Allen JM, Tatemoto K, Crow TJ, Bloom SR, et al. Neuropeptide Y distribution in the rat brain. *Science.* 1983;221:877-9.
45. Chronwall BM, DiMaggio DA, Massari VJ, Pickel VM, Ruggiero DA, O'Donohue TL. The anatomy of neuropeptide Y-containing neurons in the rat brain. *Neuroscience.* 1985;15:1159-81.
46. Bai FL, Yamoto M, Shiotani Y, Emsom PC, Smith AD, Powell JL, et al. An arcuate-paraventricular and dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y containing system which lacks noradrenaline in the rat. *Brain Res.* 1985;331:172-5.
47. Sahu A, Kalra SP, Crowley WR, Kalra PS. Evidence that NPY-containing neurons in the brainstem project into selected hypothalamic nuclei: implication in feeding behaviour. *Brain Res.* 1988;457:376-8.
48. Levine AS, Morley JE. Neuropeptide Y: a potent inducer of consummatory behaviour in rat. *Peptides.* 1984;5:1025-9.
49. Stanley BG, Leibowitz SF. Neuropeptide Y injected in the paraventricular nucleus: a powerful stimulant of feeding behaviour. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985;82:3940-3.
50. Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides.* 1986;7:1189-92.
51. Morley JE, Levine AS, Gosnell BA, Kneip J, Grace M. Effect of neuropeptide Y on ingestive behaviours in the rat. *Am J Physiol.* 1987;252:R599-609.
52. Sahu A, Kalra PS, Kalra SP. Food deprivation and ingestion induced reciprocal changes in neuropeptide Y concentrations in the paraventricular nucleus. *Peptides.* 1988;9:83-6.
53. Calza L, Giardino L, Zanni M, Velardo A, Parchi P, Marrama P. Daily changes of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Regul Pept.* 1990;27:127-37.
54. Calza L, Giardino L, Battistini N, Zanni M, Galetti S, Protopapa F, et al. Increase of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the paraventricular nucleus of fasting rats. *Neurosci Lett.* 1989;104:99-104.
55. Beck B, Jhanwar-Uniyal M, Burlet A, Chapleur-Chateau M, Leibowitz SF, Burlet C. Rapid and localized alterations of neuropeptide Y in discrete hypothalamic nuclei with feeding status. *Brain Res.* 1990;528:245-9.
56. Sanacora G, Kershaw M, Finkelstein JA, White JD. Increased hypothalamic content of preproneuropeptide Y messenger ribonucleic acid in genetically obese Zucker rats and its regulation by food deprivation. *Endocrinology.* 1990;127:730-7.
57. Brady LS, Smith MA, Gold PW, Herkenham M. Altered expression of hypothalamic neuropeptide mRNAs in food-restricted and food-deprived rats. *Neuroendocrinology.* 1990;52:441-7.
58. Sutton SW, Toyama TT, Otto S, Plotsky PM. Evidence that neuropeptide Y (NPY) released into the hypophysial portal circulation participates in priming gonadotropes to the effects of gonadotropin releasing hormone (GnRH). *Endocrinology.* 1988;123:1208-10.
59. McDonald JK, Koenig JI, Gibbs DM, Collins P, Noe BD. High concentrations of neuropeptide Y in pituitary portal blood of rats. *Neuroendocrinology.* 1988;46:538-41.
60. Sutton SW, Mitsugi N, Plotsky PM, Sarkar DK. Neuropeptide Y (NPY): a possible role in the initiation of puberty. *Endocrinology.* 1988;123:2152-4.
61. Kalra SP, Crowley WR. Neuropeptide Y: a novel neuroendocrine peptide in the control of pituitary hormone secretion, and its relation to luteinizing hormone. *Front Neuroendocrinol.* 1992;13:1-46.
62. McDonald JK. Role of neuropeptide Y in reproductive function. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;611:258-72.
63. Kaynard AH, Spies HG. Immunoneutralization of neuropeptide Y suppresses luteinizing hormone secretion in rabbits. *Endocrinology.* 1991;128:2769-75.
64. Pau KY, Kaynard AH, Hess DL, Spies HG. Effects of neuropeptide Y on the in vitro release of gonadotropin-releasing hormone, luteinizing hormone, and beta-endorphin and pituitary responsiveness to gonadotropin-releasing hormone in female macaques. *Neuroendocrinology.* 1991;53:396-403.
65. Kaynard AH, Pau KY, Hess DL, Spies HG. Third-ventricular infusion of neuropeptide Y suppresses luteinizing hormone secretion in ovariectomized rhesus macaques. *Endocrinology.* 1990;127:2437-44.
66. Pau KY, Khorram O, Kaynard AH, Spies HG. Simultaneous induction of neuropeptide Y and gonadotropin-releasing hormone release in the rabbit hypothalamus. *Neuroendocrinology.* 1989;49:197-201.
67. Advis JP, Klein J, Kuljis RO, Sarkar DK, McDonald JM, Conover CA. Regulation of gonadotropin releasing hormone release by neuropeptide Y at the median eminence during the preovulatory period in ewes. *Neuroendocrinology.* 2003;77:246-257.
68. Freeman ME. Neuropeptide Y: a unique member of the constellation of gonadotropin-releasing hormones [editorial]. *Endocrinology.* 1993;133:2411-2.
69. Bauer-Dantoin AC, McDonald JK, Levine JE. Neuropeptide Y potentiates luteinizing hormone (LH) releasing hormone-stimulated LH surges in pentobarbital-blocked proestrous rats. *Endocrinology.* 1991;129:402-8.
70. Bauer-Dantoin AC, McDonald JK, Levine JE. Neuropeptide Y potentiates LHRH-induced LH secretion only under conditions leading to preovulatory LH surges. *Endocrinology.* 1993;131:2946-52.
71. Xu M, Hill JW, Levine JE. Attenuation of luteinizing hormone surges in neuropeptide Y knockout mice. *Neuroendocrinology.* 2000;72:263-2.
72. Sabatino FD, Collins P, McDonald JK. Neuropeptide-Y stimulation of luteinizing hormone-releasing hormone secretion from the median eminence in vitro by estrogen-dependent and extracellular Ca²⁺-independent mechanisms. *Endocrinology.* 1989;124:2089-98.
73. Reznikov AG, McCann SM. Effects of neuropeptide Y on gonadotropin and prolactin release in normal, castrated or flutamide-treated male rats. *Neuroendocrinology.* 1993;57:1148-54.
74. Crowley WR, Kalra S. Neuropeptide Y stimulates the release of luteinizing hormone-releasing hormone from medial basal hypothalamus in vitro: modulation by ovarian hormones. *Neuroendocrinology.* 1987;46:97-103.
75. Catzeffis Ch, Pierroz DD, Rohner-Jeanrenaud F, Rivier A, Sizonenko P, Aubert ML. Neuropeptide Y administered chronically into the lateral ventricle profoundly inhibits both the go-

- nadotropic and the somatotrophic axis in intact adult female rats. *Endocrinology*. 1993;132:224-34.
76. Pierroz DD, Catzeffis C, Aebi AC, Rivier JE, Aubert ML. Chronic administration of neuropeptide Y into the lateral vehicle inhibits both the pituitary-testicular axis and growth hormone and insuline-like growth factor I secretion in intact adult male rats. *Endocrinology*. 1996;37:3-12.
77. Bauer-Dantoin AC, Knox KL, Schwartz NB, Levine JE. Estrous cycle stage-dependent effects of neuropeptide-Y on luteinizing hormone (LH)-releasing hormone-stimulated LH and follicle-stimulating hormone secretion from anterior pituitary fragments in vitro. *Endocrinology*. 1993;133:2413-7.
78. Bauer-Dantoin AC, Tabesh B, Norgle JR, Levine JE. RU486 administration blocks neuropeptide Y potentiation of luteinizing hormone (LH)-releasing hormone-induced LH surges in proestrous rats. *Endocrinology*. 1993;133:2418-23.
79. Knox KL, Bauer-Dantoin AC, Levine JE, Schwartz NB. Unmasking of neuropeptide-Y inhibitory effects on in vitro gonadotropin secretion from pituitaries of metestrous, but not proestrous, rats. *Endocrinology*. 1995;136:187-94.
80. Crowley WR, Shah GV, Carroll BL, Kennedy D, Dockter ME, Kalra SP. Neuropeptide-Y enhances luteinizing hormone (LH)-releasing hormone-induced LH release and elevations in cytosolic Ca²⁺ in rat anterior pituitary cells: evidence for involvement of extracellular Ca²⁺ influx through voltage-sensitive channels. *Endocrinology*. 1990;127:1487-94.
81. Crowley WR, Hassid A, Kalra SP. Neuropeptide Y enhances the release of luteinizing hormone (LH) induced by LH-releasing hormone. *Endocrinology*. 1987;120:941-5.
82. Parker SL, Kalra SP, Crowley WR. Neuropeptide Y modulates the binding of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog to anterior pituitary GnRH receptor sites. *Endocrinology*. 1991;128:2309-16.
83. Sutton SW, Mitsugi N, Plotsky PM, Sarkar DK. Neuropeptide Y (NPY): a possible role in the initiation of puberty. *Endocrinology*. 1988;123:2152-4.
84. Sutton SW, Toyama TT, Otto S, Plotsky PM. Evidence that neuropeptide Y (NPY) released into the hypophysial portal circulation participates in priming gonadotropes to the effects of gonadotropin releasing hormone (GnRH). *Endocrinology*. 1988;123:1208-10.
85. Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gerard A, Parent AS, Junien JL, Bourguignon JP. In vitro stimulation of the prepubertal rat gonadotropin-releasing hormone pulse generator by leptin and neuropeptide Y through distinct mechanisms. *Endocrinology*. 2000;141:1464-9.
86. Minami S, Sarkar DK. Central administration of neuropeptide Y induces precocious puberty in female rats. *Neuroendocrinology*. 1992;56:930-4.
87. Gore AC, Mitsushima D, Teresawa E. A possible role of neuropeptide Y in the control of the onset puberty in female rhesus monkey. *Neuroendocrinology*. 1993;58:23-34.
88. Fraley GS, Kuenzel WJ. Precocious puberty in chicks (*Gallus domesticus*) induced by central injections of neuropeptide Y. *Life Sci*. 1993;52:1649-56.
89. Minami S, Frautschy SA, Plotsky PM, Sutton SW, Sarkar DK. Facilitatory role of neuropeptide Y on the onset of puberty: effect of immunoneutralization of neuropeptide Y on the release of luteinizing hormone and luteinizing-hormone releasing hormone. *Neuroendocrinology*. 1990;52:112-5.
90. Wang J, Ciofi P, Crowley WR. Neuropeptide Y suppresses prolactin secretion from rat anterior pituitary cells: evidence for interactions with dopamine through inhibitory coupling to calcium entry. *Endocrinology*. 1996;137:587-94.
91. Baranowska B, Chmielowska M, Radzikowska M, Borowiec M, Reguski K, Wasilewski-Dziubinska E. Effects of neuropeptide Y (NPY), galanin and vasointestinal peptide (VIP) on pituitary hormone release and on ovarian steroidogenesis. *Neuroendocrinol Lett*. 1999;20:385-9.
92. Harfstrand A, Eneroth P, Agnati L, Fuxe K. Further studies on the effects of central administration of neuropeptide Y on neuroendocrine function in the male rat: relationship to hypothalamic catecholamines. *Regul Pept*. 1987;17:167-79.
93. Ghosh PK, Debeljuk L, Wagner TE, Bartke A. Effect of immunoneutralization of neuropeptide Y on gonadotropin and prolactin secretion in normal mice and in transgenic mice bearing bovine growth hormone gene. *Endocrinology*. 1991;129:597-602.
94. Adrian TE, Gu J, Allen JM, Takemoto K, Polak JM, Bloom SR. Neuropeptide Y in the human male genital tract. *Life Sciences*. 1984;3:2643-8.
95. Tainio H. Peptidergic innervation of the human testis and epididymis. *Acta Histochem*. 1994;96:415-20.
96. Lankomy M, Kalczyk J, Majewski M. Noradrenergic and peptidergic innervation of the testis and epididymis in the male pig. *Folia Histochem Cytobiol*. 1997;35:19-27.
97. Frungeri MB, Urbanski HF, Hohnsee-Zell B, Mayerhofer A. Neuronal elements in the testis of the rhesus monkey: ontogeny, characterization and relationship to testicular cells. *Neuroendocrinology*. 2000;71:43-50.
98. Kanzaki M, Fujisawa M, Okuda Y, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Expression and regulation of neuropeptide Y messenger ribonucleic acid in cultured immature rat Leydig and Sertoli cells. *Endocrinology*. 1996;137:1249-57.
99. Allen LG, Wilson FJ, Macdonald GJ. Neuropeptide Y-containing nerves in rat gonads: sex difference and development. *Biol Reprod*. 1989;40:371-8.
100. Pierroz DD, Aebi AC, Huhtaniemi II, Aubert ML. Many LH peaks are needed to physiologically stimulate testosterone secretion: modulation by fasting and NPY. *Am J Physiol*. 1999;276:E603-10.
101. Jorgensen JC, Giwercman A, Ottesen B. Neuropeptide Y in the human prenatal and mature gonads. *Neuropeptides*. 1996;3:293-301.
102. Yao W, Sheikh SP, Ottesen B, Jorgensen JC. Vascular effects and cyclic AMP production produced by VIP, PHM, PACAP-27, PACAP-38 and NPY on rabbit ovarian artery. *Peptides*. 1996;17:809-15.
103. Dumont Y, Jacques D, Bouchard P, Quirion R. Species differences in the expression and distribution of the neuropeptide Y Y1, Y2, Y4 and Y5 receptors in rodents, guinea pig, and primate brains. *J Comp Neurol*. 1998;402:372-84.
104. Pralong FP, Voirol M, Giacomini M, Gaillard RC, Grouzmann E. Acceleration of pubertal development following central blockade of the Y1 subtype of neuropeptide Y receptors. *Regul Pept*. 2000;95:47-52.
105. Garcia de Yebenes E, Li S, Fournier A, St-Pierre S, Pelletier G. Involvement of the Y2 receptor subtype in the regulation of prolactin gene expression by neuropeptide Y in the male rats. *Neurosci Lett*. 1995;190:77-80.
106. Gonzales C, Gaillard RC, Pedrazzini T, Pralong FP. The Y1 subtype of neuropeptide Y receptors mediates the inhibition of the activity of the gonadotrope axis induced by poor metabolic conditions. 6th European Congress of Endocrinology (O-58); Lyon, 2003.
107. Sahu A, Phelps CP, White JD, Crowley WR, Kalra SP, Kalra PS. Steroidal regulation of hypothalamic neuropeptide Y release and gene expression. *Endocrinology*. 1992;130:3311-36.
108. Pape JR, Tramu G. Suckling-induced changes in neuropeptide Y and proopiomelanocortin gene expression in the arcuate nucleus of the rat: evaluation of a putative role of prolactin. *Neuroendocrinology*. 1996;63:540-9.
109. Li C, Chen P, Smith MS. Neuropeptide Y and tuberoinfundibular dopamine activities altered during lactation: role of prolactin. *Endocrinology*. 1999;140:118-23.

110. Kalra SP, Sahu A, Kalra PS. Aging of the neuropeptidergic signals in rats. *J Reprod Fert Suppl.* 1993;46:11-9.
111. Gruenewald DA, Naei MA, Marck BT, Matsumoto AM. Age-related decrease in neuropeptide-Y gene expression in the arcuate nucleus of the male rat brain is independent of testicular feedback. *Endocrinology.* 1994;134:2383-9.
112. Musso R, Maggi A, Eva C. 17 β -estradiol stimulates mouse neuropeptide Y-Y1 receptor gene transcription by binding to estrogen receptor alpha in neuroblastoma cells. *Neuroendocrinology.* 2000;72:360-7.
113. Parker SL, Carroll BL, Kalra SP, St-Pierre S, Fournier A, Crowley WR. Neuropeptide Y Y2 receptor in hypothalamic neuroendocrine areas are up-regulated by estradiol and decreased by progesterone cotreatment in the ovariectomized rat. *Endocrinology.* 1996;137:2896-900.
114. Keire DA, Mannon P, Kobayashi M, Walsh JH, Solomon TE, Reeve JR Jr. Primary structures of PYY, [Pro(34)PYY, and PYY-(3-36)] confer different conformations and receptor sensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;279:G126-G131.
115. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dalkin CL, et al. Gut hormone PYY 3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature.* 2002;418:650-4.
116. Aguilar E, Fernández-Fernández R, Tena-Sempere M, Pinilla L. Effects of peptide YY(3-36) on PRL secretion: pituitary and extra-pituitary actions in the rat. *Peptides.* 2004;25:1147-52.
117. Erickson JC, Ahima RS, Hollopeter G, Flier JS, Palmitier RD. Endocrine function of neuropeptide Y knockout mice. *Regul Pept.* 1997;70:199-202.