

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**MECANISMOS DE CONTROL DEL APETITO;
LOS RECEPTORES HEPATICOS**

MAURICIO RUSSEK *

Después de 10 años de trabajo en laboratorios de investigación y con variadas preparaciones en animales, el autor muestra cómo ha llegado a demostrar la existencia de mecanismos sensibles a la glucosa y al amonio en el hígado, que constituyen receptores capaces de enviar señales a los centros superiores encefálicos encargados de regular las sensaciones de apetito y saciedad.

Estos hallazgos pueden tener una gran importancia práctica ya que el cloruro de amonio en dosis bajas, inferiores a las que producen un resultado diurético, podrían utilizarse como anorexígenas eficaces, sin ninguno de los efectos colaterales de las sustancias habitualmente empleadas con ese fin.

Las inyecciones intraperitoneales de adrenalina producen anorexia acentuada que se condiciona con facilidad en el laboratorio experimental, cosa que no ocurre en otros efectos periféricos que serían de esperarse como el aumento de frecuencia cardíaca y el aumento de azúcar en la

* Centro de Investigación y Estudios Avanzados. Instituto Politécnico Nacional.

sangre. Pero esto indica que la anorexia es un efecto reflejo. El aumento de frecuencia cardíaca y la posible paresia intestinal que la adrenalina produce, no son responsables de esa anorexia, pues la atropina en dosis que producen un aumento de frecuencia cardíaca cuatro veces mayor, y seguramente mayor parálisis intestinal, no provoca anorexia.¹⁻³ Los efectos calorígenos, lipolíticos, y la acción sobre el sistema nervioso central, tampoco están relacionados con la anorexia, pues la noradrenalina, que produce todos estos efectos, incluso con mayor intensidad, provoca una anorexia mucho menor.⁴ Por otra parte, la disminución en la ingestión de alimento que produce la adrenalina no parece deberse a una acción inespecífica como sería un malestar general del animal, pues no afecta la autoestimulación de puntos cerebrales no relacionados con la ingestión de alimento, mientras que sí reduce en forma importante la autoestimulación de puntos que, al ser estimulados, inducen la ingestión.⁵ Además, afecta a los diferentes tipos de alimentos en la misma secuencia que la saciedad normal.

De todo lo anterior, parecía desprenderse que la anorexia producida por la adrenalina se debía al aumento de glucosa sanguínea. Sin embargo, cuando se produce un aumento equivalente de la glucemia mediante la inyección intravenosa de esta sustancia, la anorexia obtenida es mucho menor (menos de un décimo de duración que la obtenida con adrenalina).²

Además, la inyección intraperitoneal de glucosa, produce una anorexia mayor que la inducida por una inyección intravenosa de la misma dosis, a pesar de que la glucosa sanguínea baja inicialmente, y sube sólo cuando la anorexia llega a su fin.^{2,3} De estos hechos, aparentemente

contradictorios, incompatibles con la teoría glucostática clásica que considera que los glucorreceptores responsables de la regulación alimenticia se encuentran solamente en el cerebro, hipotálamo ventromedial, surgió la hipótesis de la existencia de glucorreceptores en el hígado que informan al cerebro de la reserva de glucógeno. Estos receptores descargarían su señal cuando dicha reserva disminuye por debajo de un cierto nivel. Dichas señales de "hambre" serían pues el origen y la iniciación de todas las demás reacciones alimenticias del animal.^{6,7}

Superpuesto a este mecanismo básico está el condicionamiento del hambre, es decir el apetito, que adelanta la ingestión de nutrientes y evita así la verdadera depleción de las reservas, así como el condicionamiento de la saciedad para evitar la detención de la ingestión antes de que sea excesiva.⁷

En apoyo de la existencia de glucorreceptores hepáticos está el hecho de que inyecciones de pequeñas dosis de glucosa y adrenalina en la vena porta producen una baja inmediata de la glucosa sanguínea, como reflejo compensador al aumento de glucosa en el hígado, mientras que las mismas dosis en una vena periférica que va al corazón y después se distribuye en todo el organismo, no la producen.³

En apoyo a la idea de que el hígado participa en la regulación de la ingestión de alimento está el alto coeficiente de correlación observado entre la cantidad de alimento ingerido y la concentración de glucosa en el hígado, después de la inyección de glucosa, adrenalina, noradrenalina e insulina.

Hace unos años, Nijima (1969), basándose en la hipótesis antes mencionada, realizó estudios en una preparación de

hígado aislado y perfundido, y fue capaz de registrar en las fibras nerviosas que salían de él, descargas continuas de impulsos nerviosos que disminuían hasta desaparecer, cuando se aumentaba la glucosa del líquido de perfusión; la desaparición de la actividad duró una media hora, que es aproximadamente la duración de la anorexia producida por la inyección intraperitoneal de glucosa. En otras palabras, no sólo demostró la existencia de los glucorreceptores hepáticos, sino que confirmó las propiedades postuladas previamente.^{6, 7}

Recientemente, se ha aportado una demostración experimental directa del control que ejercen los glucorreceptores hepáticos en la ingestión de alimento. En perros en quienes se colocaron cánulas permanentes en una rama de la vena porta y en la vena yugular, pudo observarse que la inyección de 6-12 g. de glucosa directamente al hígado, produce saciedad completa por 45-75 minutos, en un animal con 23 horas de ayuno que normalmente come 500 g. de alimento sólido ininterrumpidamente. La misma dosis de glucosa, inyectada por la yugular, y distribuida rápidamente a todo el organismo, no produce ningún cambio en el comportamiento alimenticio.⁸

En estos mismos animales pudo observarse que una sal de amonio inyectada en la porta, produce seis veces más anorexia que la dosis equimolar de glucosa. La misma cantidad de amonio administrada en la vena yugular tampoco produce efecto alguno.⁹

Este hecho modificó la idea que se tenía de los receptores hepáticos que parecen ser *gluco-amonio-receptores*, lo cual les permite detectar, no sólo las reservas de glucosa, sino también de proteínas, ya

que los aminoácidos que llegan al hígado procedentes de las reservas proteicas musculares son desaminados y transformados en glucosa o en grasas. Lo más interesante es que esto explicaría la mayor saciedad producida por las proteínas, que es la base de las dietas bajas en carbohidratos y altas en proteínas usadas para reducir de peso.¹⁰

Pero además, de estos estudios se desprende que las sales de amonio son un magnífico anorexígeno a dosis menores que las utilizadas en clínica para obtener un efecto diurético. Algunas observaciones preliminares indican que este efecto anorexígeno puede obtenerse con pastillas de cloruro de amonio en humanos. De confirmarse esto en estudios clínicos, el uso del cloruro de amonio tendría una gran importancia práctica ya que no produce ninguno de los efectos colaterales de las anfetaminas como insomnio, taquicardia, irritabilidad, y el peor de todos, la adicción.

REFERENCIAS

1. Russek, M. y Piña, S.: *Conditioning of adrenaline induced anorexia*. *Nature* 193:1296, 1962.
2. Russek, M.; Rodríguez-Zendejas, A. M. y Piña, S.: *Hypothetical liver receptors and the anorexia caused by adrenaline and glucose*. *Physiol. & Behav.* 3:249, 1968.
3. Rodríguez-Zendejas, A. M.; Vega, C.; Soto Mora, L. M. y Russek, M.: *Some effects of intraperitoneal glucose and of intraportal glucose and adrenaline*. *Physiol. & Behav.* 3:259, 1968.
4. Russek, M.; Mogenson, G. J. y Stevenson, J. A. F.: *Calorigenic, hyperglycemic and anorexigenic effects of adrenaline and nor-adrenaline*. *Physiol. & Behav.* 2:429, 1967.
5. Mogenson, G. J.; Russek, M. y Stevenson, J. A. F.: *The effects of adrenaline on bar-pressing for food and for self stimulation*. *Physiol. & Behav.* 4:91, 1969.
6. Russek, M.: *An hypothesis on the participation of hepatic glucoreceptors in the control of food-intake*. *Nature* 197:79, 1963.

7. Russek, M.: *Algunas consideraciones sobre la regulación de la ingestión de alimento*. Ciencia (Méx.) 25:73, 1967.
8. Russek, M.: *Demonstration of the influence of an hepatic glucosensitive mechanism on food intake*. Physiol. & Behav. 5:1207, 1970.
9. Russek, M.: *Glucose-ammonia receptors in liver*. Fed. Proc. 29:658, 1970.
10. Russek, M.: *Hepatic receptors and the neurophysiological mechanisms of feeding behavior*. En: *Neurosciences Research*, Vol. 4. Ehrenpreis, S. (Ed.). Nueva York, Academic Press, 1971, pp. 213-282.