

Actividad simpática organoespecífica e ingestión de alimento en la exposición al frío y en el ejercicio

ILIE S. RACOTTA

División de Biología Marina
Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste
Apartado Postal 128
23000 La Paz, B.C.S., México

ANTOINE LABRIE y DENIS RICHARD
Département de Physiologie
Faculté de Médecine, Université Laval
Québec G1K 7P4, Canada

RACOTTA, I.S.; A. LABRIE y D. RICHARD, 1997. Actividad simpática organoespecífica e ingestión de alimento en la exposición al frío y en el ejercicio. *An. Esc. nac. Cienc. biol.*, Méx., **42**: 31-45.

RESUMEN: El ejercicio y el frío son situaciones que estimulan la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), el cual a su vez puede representar un mecanismo de control de la ingestión de alimento. Esto último se basa en buena medida en la relación inversa entre actividad simpática y consumo de alimento que existe en distintas situaciones. En el presente trabajo se determinó la actividad simpática organoespecífica y el consumo de alimento en ratas sometidas a frío intenso (-10°C) o a ejercicio en tapete rodante (20 m/min). En estas condiciones, se midieron por HPLC los niveles de noradrenalina (NA) en tejido adiposo pardo (TAP), hígado, músculo, corazón y páncreas, después del bloqueo de su síntesis con alfa-metil-p-tirosina. A partir del decaimiento de los niveles a lo largo de tres horas, se calculó la tasa de recambio de NA que constituye el índice más común para inferir la actividad simpática. El consumo de alimento disminuyó después del ejercicio y aumentó ligeramente con la exposición aguda al frío. Durante el ejercicio, la actividad simpática se incrementó en hígado, páncreas, músculo y corazón, pero disminuyó en TAP. La exposición al frío aumentó la actividad simpática en TAP, corazón, músculo y páncreas, pero no en el hígado. Lo anterior indica que una relación inversa entre actividad simpática e ingestión de alimento se cumple mejor en el hígado que en los demás tejidos, lo cual sugiere que la eventual participación del SNS en el control de la ingestión de alimento implica un efecto hepático.

INTRODUCCIÓN

Se tiene bien establecido que la exposición al frío y el ejercicio son condiciones que requieren de la movilización masiva de combustibles corporales y de ajustes cardiovasculares particulares. En ambos casos estos requerimientos se producen en respuesta a un aumento de la demanda metabólica de algunos tejidos con el fin de aumentar la producción de calor, en caso del frío, o para sostener la contracción muscular, en caso del ejercicio.

La activación del sistema simpatoadrenal (SSA) se produce en las dos situaciones, dado que éste participa de manera importante en los cambios metabólicos y cardiovasculares implicados (Mazzeo, 1991; Landsberg y Young, 1992).

Durante la exposición al frío, se activa tanto el sistema nervioso simpático (SNS) como la médula adrenal; sin embargo, la estimulación de esta última es menos marcada y no es sostenida. Por otro lado, la activación simpática es organoespecífica: se incrementa a nivel de tejido adiposo pardo (TAP), corazón, páncreas, pulmón, bazo y músculo, mientras que en la glándula submaxilar, el hígado, el intestino y el riñón no se modifica (Young y Landsberg, 1979a; Dulloo *et al.*, 1988; Landsberg y Young, 1992). De manera general, la estimulación de cualquiera de las dos ramas del SSA tiene como efectos principales directos o indirectos: termogénesis con y sin temblor, lipólisis, glucogenólisis hepática y muscular, gluconeogénesis y cetogénesis hepática, vasoconstricción cutánea y aumento del gasto cardiaco, disminución de insulina y aumento de glucagon (Winder *et al.*, 1983, 1986; Scheurink *et al.*, 1989; Karlsson y Ahrén, 1991; Landsberg y Young, 1992).

El ejercicio ligero o moderado estimula únicamente el SNS, mientras que el intenso o prolongado afecta además a la médula adrenal (Peronnet *et al.*, 1981; Landsberg y Young, 1992). La activación simpática se produce principalmente a nivel de músculo, corazón e hígado (Winder *et al.*, 1983; Mazzeo y Grantham, 1989; Richard *et al.*, 1992). Los efectos subsiguientes son glucogenólisis muscular y hepática, gluconeogénesis hepática, lipólisis, vasodilatación cutánea y muscular, vasoconstricción renal y esplácnica, aumento del gasto cardiaco, disminución de insulina y aumento de glucagon (Winder *et al.*, 1983; Scheurink *et al.*, 1989; Landsberg y Young, 1992; Kjaer *et al.*, 1993).

Por otro lado, existe una relación entre actividad simpática e ingestión de alimento; así, ciertas situaciones o tratamientos que estimulan la actividad simpática producen hipofagia (York, 1990; Bray, 1991; 1992). Lo anterior concuerda con la posible participación del SNS en un mecanismo de saciedad (ver revisiones de Russek, 1981; Russek y Racotta, 1986), apoyada, entre otros, por el efecto hipofágico de las catecolaminas (Rodríguez-Zendejas *et al.*, 1968; Russek, 1981) y la activación postprandial del tono simpático (Glick y Raum, 1986; Racotta y Racotta, 1991). Sin embargo, no se ha establecido si se trata de un efecto generalizado u organoespecífico y, de ser así, cuál es el o los órganos implicados. A este respecto, los mejores candidatos serían el TAP (Himms-Hagen, 1984) o el hígado (Russek; De Vries *et al.*, 1992), en los cuales los efectos metabólicos producidos por el SNS podrían representar una señal de saciedad.

El objetivo del presente trabajo es relacionar el efecto de dos demandas fisiológicas (frío y ejercicio) sobre la ingesta y la actividad organoespecífica del SNS. De esta manera, se pretenden delimitar los órganos en los cuales la activación simpática podría influir sobre la ingestión de alimento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales y periodo de habituación

Se trabajó con ratas Wistar macho de aproximadamente 200 g colocadas en jaulas individuales una semana antes del día de experimentación, en una cámara con ciclos de luz-oscuridad (luz de 9:00 a 21:00) y temperatura ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) regulados. Las condiciones experimentales implicaban transferir a los animales a una cámara fría o a correr en un tapete rodante. Para minimizar el efecto de "estrés" que pudieran tener estas manipulaciones durante el experimento, se consideró un periodo de habituación previo que consistió de 16 sesiones de dos a tres horas cada una. Estas sesiones se fueron alternando cada dos días para simular los dos tipos de manipulación que se tendrían con la exposición ya

sea al frío o al ejercicio, con un total de ocho sesiones en cada caso. En las sesiones noches, los animales fueron transferidos a otra cámara a la misma temperatura (23°C); durante el experimento esa misma cámara se utilizó para la exposición al frío. En las sesiones pares, las ratas fueron expuestas al tapete rodante en el cual la velocidad se incrementó gradualmente hasta 20 m/min y se escogieron las ratas que mejor corrían, i.e., que prácticamente no se detenían.

Condiciones experimentales y tratamiento farmacológico

La tasa de recambio se determinó por el método del bloqueo de la síntesis con α -metil-para-tirosina (AMPT) cuyo fundamento y cálculos realizados se especifican más adelante. El procedimiento implicó tener animales tratados con solución salina (grupo S o tiempo 0, n=4) o con AMPT (metiléster, *Sigma Chemical*, 250 mg/2 ml/kg). A su vez, las ratas tratadas con AMPT fueron divididas en tres grupos: condiciones basales en la cámara original (grupo control: C), transferencia a una cámara a -10°C (grupo expuesto al frío: F) y tapete rodante a una velocidad de 20 m/min (grupo sometido a ejercicio: E). Inmediatamente después de la inyección de AMPT, los animales fueron sometidos a una de las condiciones arriba mencionadas y fueron sacrificados al cabo de una, dos o tres horas (n=4 para cada condición y tiempo).

Obtención de muestras y determinación de noradrenalina (NA)

Las ratas fueron sacrificadas por decapitación y los órganos a analizar se extrajeron en el siguiente orden: hígado, corazón, músculo (gastrocnemius), páncreas y TAP. Los órganos fueron pesados y una fracción fue inmediatamente homogeneizada en frío en 1 ml de ácido perclórico (PCA) 0.4 N que contenía 100 μ l de metabisulfito de sodio 0.1 M, 200 μ l de EDTA al 5% y 3,4-dehidrobenzilamina (DHBA) a una concentración de 1 ng/ml como estándar interno para la determinación posterior de NA. Los homogeneizados así obtenidos fueron centrifugados a 3,500 rpm por 15 minutos. La extracción de NA a partir del sobrenadante se realizó por adsorción en alumina a pH 8.5 y elución posterior con 100 μ l de PCA 0.1 N (Anton y Sayre, 1962; Richard *et al.*, 1992).

La NA fue determinada por cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) empleando una columna fase reversa C18 a través de la cual se hizo pasar, a un flujo de 1.2 ml/min, una fase móvil con la siguiente composición: amortiguador de fosfatos 0.1 M a pH 3.8, Na₂EDTA 0.01 M, octil sulfato de sodio 0.26 mM y metanol al 8% (Richard *et al.*, 1992). La cuantificación de NA se realizó por detección electroquímica (*Waters Model 460*) a un voltaje de 0.40 V (Richard *et al.*, 1992).

Tasa de recambio y análisis de datos

La tasa de recambio fraccional (k) de NA fue estimada a partir del decaimiento logarítmico de los niveles de NA después del bloqueo de la síntesis (Brodie *et al.*, 1966). En breve, el método asume que estos niveles decaen exponencialmente en función del tiempo, al ser bloqueada la síntesis de NA. La ecuación matemática que describe el decaimiento de los niveles de NA (Brodie *et al.*, 1996) es la siguiente:

$$[NA] = [NA]_0 e^{-kt}$$

transformando a logaritmo: $\ln [NA] = \ln [NA]_0 - kt$

donde [NA]=niveles después del bloqueo (i.e. en grupos C, F y E)

$[NA]_0$ = niveles al tiempo 0 (sin bloqueo, i.e. en grupo S)

t = tiempo después del bloqueo

k = tasa de recambio fraccional expresada en $\% \cdot h^{-1}$ (pendiente)

En el presente trabajo se consideraron tres tiempos (una, dos y tres horas después del bloqueo con AMPT) de cada condición para el cálculo de k . El tiempo 0 fue común para todas las condiciones (grupo S). De esta manera se obtuvo la línea de regresión logarítmica de los niveles de NA contra el tiempo; de la ecuación obtenida para cada condición, la pendiente representa la k y la ordenada al origen el $\ln [NA]_0$. La tasa de recambio neta (TR, expresada en $ng \cdot h^{-1} \cdot g^{-1}$) fue calculada multiplicando la k y el error estándar correspondiente obtenidos para cada grupo (C, F, o E) por el valor de $[NA]_0$ calculado a partir de la línea de regresión correspondiente (Glick y Raum, 1986). La vida media ($t/2$) se calculó considerando el valor de t al cual $[NA] = [NA]_0/2$ a partir de la siguiente fórmula: $t/2 = \ln[NA]_0/2k$, expresada en horas (h).

Los datos de los niveles de NA fueron analizados estadísticamente por ANOVA bifactorial (condición \times tiempo); se analizó únicamente el efecto global de la condición y no las medias individuales. Una vez establecido un efecto significativo en los niveles, los valores de recambio (k y TR) fueron comparados por prueba de t de Student.

Determinación del consumo de alimento

Para este tipo de medición se trabajó con animales distintos pero en las mismas condiciones que los anteriores: separación en jaulas individuales en la misma situación de luz-oscuridad y temperatura, acostumbamiento al ser transferidos a otra cámara o al tapete rodante, etc. En un día distinto y en orden balanceado, todas las ratas fueron sometidas a cuatro condiciones experimentales de la siguiente manera:

- Transferencia a otra cámara a 23°C (grupo control para exposición al frío)
- Transferencia a otra cámara a -10°C (grupo expuesto al frío)
- Tapete rodante sin movimiento (grupo control para el ejercicio)
- Tapete rodante a una velocidad de 20 m/min (grupo sometido a ejercicio)

Todos los animales se encontraban en 12 horas de ayuno y, después de una hora de ser sometidos a una de estas cuatro condiciones, se les ofreció comida y se determinó el consumo acumulado a la 1/2 h, 1 h, 2 h, 4 h. Dado que cada condición experimental (ejercicio o frío) tenía su propio control y se trataba de las mismas ratas, las medias fueron comparadas para cada tiempo mediante la prueba de "t" de Student para datos pareados.

RESULTADOS

En la figura 1 se puede apreciar que, en el TAP, la exposición al frío disminuye de manera muy importante los niveles de NA (grupo F vs. C, $p < 0.01$), resultando una tasa de recambio 135% mayor en esta condición (grupo F vs. C, $p < 0.05$). Sin embargo, en el ejercicio el decaimiento en los niveles de NA es muy bajo, por lo cual existe incluso una disminución en la tasa de recambio comparado con el grupo control (65%, no signifi-

cativo). Lo anterior también puede visualizarse en el recambio fraccional (k) de la NA, que es un orden de magnitud mayor para el frío que para el ejercicio, así como en la vida media ($t/2$), mayor durante el ejercicio y menor en frío. (Tabla 1.)

En el hígado (Fig. 2), los niveles de NA son menores durante el ejercicio (E vs. C, $p < 0.05$) mientras que la exposición al frío no tiene efecto. De esta manera, la tasa de recambio aumentó en un 173% por efecto del ejercicio (E vs. C, $p < 0.05$), lo cual se puede apreciar en un mayor recambio fraccional y en una menor vida media (tabla 1).

Tanto la exposición al frío (F vs. C, $p < 0.05$) como el ejercicio (E vs. C, $p < 0.01$) disminuyen los niveles de NA en el músculo (Fig. 3). El efecto es mayor en el caso del ejercicio, en el cual la tasa de recambio aumenta en un 149% (E vs. C, $p < 0.05$); en el frío el incremento es del 50% (F vs. C, no significativo). Tales efectos se pueden apreciar en la tasa de recambio fraccional así como en la vida media (tabla 1).

Efectos parecidos se observan a nivel de corazón (Fig. 4), es decir, niveles menores de NA tanto en el frío (F vs. C, $p < 0.01$) como en el ejercicio (E vs. C, $p < 0.05$). Sin embargo, la tasa de recambio se incrementa en mayor grado con la exposición al frío (400%, F vs. C, $p < 0.05$) que durante el ejercicio (210% E vs. C, no significativo). Dichos efectos también se reflejan en la tasa de recambio fraccional y en la vida media (tabla 1).

Finalmente, en el páncreas (Fig. 5), únicamente el ejercicio disminuye significativamente los niveles de NA (E vs. C, $p = 0.01$) lo cual resulta en una tasa de recambio 140% mayor en esta condición (E vs. C, $p < 0.05$) mientras que en frío hay un incremento del 74% (F vs. C, no significativo). Lo anterior se aprecia también en los valores de recambio fraccional y vida media (tabla 1).

Por otro lado, el ejercicio disminuye hasta en un 50% ($p < 0.001$) el consumo de alimento acumulado a lo largo de 0.5, una, dos y cuatro horas (Fig. 6). Sin embargo, la exposición al frío aumenta la ingesta a estos mismos tiempos con un efecto principal del 30% en el consumo acumulado de una hora ($p < 0.05$, Fig. 7).

DISCUSIÓN

Hasta donde conocemos, éste es el primer estudio que analiza en forma paralela el consumo de alimento y la actividad simpática en distintos órganos en respuesta a la exposición al frío y al ejercicio. Estas situaciones implican demandas metabólicas particulares, y sus efectos diferenciales sobre las variables medidas en este trabajo permiten correlacionar la activación organoespecífica del SNS con la ingestión de alimento, lo cual contribuye a delimitar los órganos en los que dicha activación podría jugar un papel en el control de la ingesta.

En primer lugar, los resultados del presente trabajo muestran que dos condiciones, típicamente consideradas como estimuladores del SSA (Landsberg y Young, 1992), actúan de manera organoespecífica. Esta regionalización de la activación simpática en respuesta a diferentes estímulos, concuerda con reportes previos sobre la respuesta selectiva del SNS (Ulus y Wurtman, 1979; Morgan *et al.*, 1993; Terao *et al.*, 1994), y aparentemente está dada por una topografía característica a nivel de centros simpáticos del SNC (Ulus y Wurtman, 1979). En cuanto a los órganos afectados por el frío o el ejercicio, no hay estudios que comparen las dos situaciones en una serie de órganos y los resultados son más bien puntuales, tal como se puede apreciar a continuación.

El efecto de la exposición al frío sobre la actividad organoespecífica del SNS ha sido

TABLA 1. Recambio fraccional (k), tasa de recambio (TR) y vida media (t 1/2) de noradrenalina (NA) en diferentes tejidos durante el ejercicio y la exposición al frío.

TAP [NA] ₀ = 1483 ± 124.3 ng/g			
	CONTROL	EJERCICIO	FRIO
k (%/h)	12.55 ± 6.7	4.60 ± 4.8	41.0 ± 9.0 *
TR (ng/g.h)	181.3 ± 96.8	64.4 ± 67.2	426.5 ± 94.1 *
t 1/2 (h)	5.52	15.06	1.69

HIGADO [NA] ₀ = 108.8 ± 13 ng/g			
	CONTROL	EJERCICIO	FRIO
k (%/h)	10.50 ± 7.2	28.66 ± 5.8 *	8.70 ± 7.2
TR (ng/g.h)	10.65 ± 7.3	29.10 ± 5.9 *	8.31 ± 6.9
t 1/2 (h)	6.6	2.41	7.96

MUSCULO [NA] ₀ = 84.5 ± 5.2 ng/g			
	CONTROL	EJERCICIO	FRIO
k (%/h)	7.3 ± 3.1	18.2 ± 4.7 *	11.8 ± 4.7
TR (ng/g.h)	6.3 ± 2.7	15.7 ± 3.7 *	9.5 ± 3.8
t 1/2 (h)	9.49	3.81	5.87

CORAZON [NA] ₀ = 454.4 ± 37.1 ng/g			
	CONTROL	EJERCICIO	FRIO
k (%/h)	3.90 ± 5.5	12.50 ± 5.6	21.6 ± 5.9 *
TR (ng/g.h)	19.4 ± 27.4	60.55 ± 27.1	98.6 ± 26.9 *
t 1/2 (h)	17.77	5.54	3.21

PANCREAS [NA] ₀ = 382.8 ± 23.2 ng/g			
	CONTROL	EJERCICIO	FRIO
k (%/h)	10.40 ± 4.0	25.10 ± 4.8 *	17.4 ± 2.8
TR (ng/g.h)	36.18 ± 13.9	87.13 ± 17.3 *	63.0 ± 10
t 1/2 (h)	6.66	2.76	3.98

*: $p < 0.05$ vs. control (prueba de "t"). Véase MATERIAL Y MÉTODOS para los cálculos de k , TR y t 1/2.

objeto de mayor atención tanto en condiciones agudas como crónicas. Al considerar únicamente los órganos estudiados en el presente trabajo, se ha observado un incremento en la tasa de recambio de NA en el TAP (Young *et al.*, 1982; Landsberg *et al.*, 1984; Dullo *et al.*, 1988), en el corazón (Gordon *et al.*, 1966; Young y Landsberg, 1979a; Avakian y Horvath, 1981; Young y Landsberg, 1981; Young *et al.*, 1982; Dullo *et al.*, 1988), en el páncreas (Young y Landsberg, 1979a) y en varios tipos de músculo esquelético (Dullo *et al.*, 1988), pero no en el hígado (Young y Landsberg, 1979a). En el presente trabajo se obtuvieron resultados similares, es decir, un incremento en la actividad simpática inferida por la disminución en los niveles de NA (TAP, corazón y músculo) o por la TR calculada (TAP y corazón). Por lo contrario, y tal como se ha reportado (Young y Landsberg, 1979a), la exposición al frío no altera la actividad simpática en el hígado. En caso del páncreas, aun cuando no se obtienen diferencias significativas en los niveles o en la TR, existe la misma tendencia. De hecho esta discrepancia y otras que se analizan más adelante pueden deberse a que el ayuno atenúa el incremento en la actividad simpática producido por ciertas situaciones como la exposición al frío (Avakian y Horvath, 1981; Young y Landsberg, 1981).

El ejercicio tiene una fuerte influencia sobre el SSA evidenciada por el incremento en los niveles circulantes de NA y A (Bove, 1989; Scheurink *et al.*, 1989). Sin embargo, existen pocos reportes en relación al efecto del ejercicio sobre la actividad del SNS a nivel organoespecífico y los enfoques experimentales han sido de varios tipos. En el hígado, el ejercicio incrementa la actividad simpática inferida por el método del bloqueo de la síntesis de NA con AMPT (Mazzeo y Grantham, 1989) o por el decaimiento en los niveles sin ninguna manipulación farmacológica (Winder *et al.*, 1983). Con el método de AMPT se ha visto un aumento en la tasa de recambio en el corazón (Gordon *et al.*, 1966; Mazzeo y Grantham, 1989) y en músculo (Mazzeo y Grantham, 1989). Al utilizar otro método para inferir la actividad del SNS (acumulación de dopamina después de bloquear la dopamina hidroxilasa), se ha visto que el ejercicio tiene un efecto estimulador en el corazón y en el páncreas, pero atenúa la respuesta del SNS a la exposición al frío a nivel de TAP (Richard *et al.*, 1992). Asimismo, y como consecuencia de lo anterior, el ejercicio disminuye considerablemente la respuesta termogénica del TAP inducida por el frío (Arnold y Richard, 1987; Richard y Arnold, 1987; Shibata y Nagasaka, 1987; Yamashita *et al.*, 1993). Sin embargo, no hay datos sobre el efecto aislado del ejercicio en cuanto a la actividad del SNS en el TAP o en el páncreas. Los resultados obtenidos en el presente trabajo concuerdan con un incremento de actividad simpática en el hígado, corazón y músculo. Asimismo, hay una tendencia al decremento del tono simpático en el TAP de acuerdo con la capacidad termogénica disminuida en este tejido por efecto del ejercicio (Arnold y Richard, 1987; Richard y Arnold, 1987; Shibata y Nagasaka, 1987; Yamashita *et al.*, 1993). Por otro lado, se observa un incremento en la actividad del SNS a nivel de páncreas que determinaría el aumento en la secreción de glucagon y la disminución en la de insulina, efectos característicos de las catecolaminas (CA) y del ejercicio (Winder *et al.*, 1983; 1986; Iguchi *et al.*, 1988; Scheurink *et al.*, 1989; Karlsson y Ahrén, 1991; Kjaer *et al.*, 1993).

Con respecto a la ingestión de alimento, es bien sabido que es inhibida a corto plazo por el ejercicio (Arnold y Richard, 1987; Richard y Arnold, 1987; Richard y Rivest, 1989; Rivest y Richard, 1990); al menos en condiciones crónicas se ha implicado la participación de las CA en dicho efecto (Guilland *et al.*, 1988). En el presente trabajo se confirma

la hipofagia inducida por el ejercicio en las mismas condiciones en que se midieron los niveles de NA. Por lo contrario, la exposición aguda a una temperatura muy baja (-10°C) incrementa ligeramente el consumo de alimento, resultado que concuerda con un trabajo previo en condiciones similares (Arnold y Richard, 1987). Es interesante señalar que esta condición de exposición al frío representan un "estrés" fisiológico, situación en la cual se ha reportado hipofagia si es inducida por restricción de espacio (Krahn *et al.*, 1986). En las condiciones agudas empleadas podría existir una contraposición de efectos sobre el consumo de alimento: aumento por el frío como tal y disminución por el "estrés" que implica.

Recientemente, se ha sugerido una relación inversa entre actividad simpática y consumo de alimento (York, 1990; Bray, 1991; 1992). Aun cuando no lo ha analizado experimentalmente, Bray ha sugerido (Bray, 1992) que dicha relación es indicativa de la influencia del SNS sobre el control de la ingesta mediada posiblemente por los siguientes mecanismos:

- a) mediante un efecto central del glucagon y de la insulina que modifican la ingesta (Nicolaidis, 1987) y cuyos niveles estarían influenciados por el tono simpático a nivel del páncreas (Winder *et al.*, 1983; 1986; Iguchi *et al.*, 1988; Scheurink *et al.*, 1989; Karlsson y Ahrén, 1991);
- b) por la termogénesis inducida por el SNS en el TAP o en el músculo, que podría representar una señal de saciedad (Brobeck, 1981; Himms-Hagen, 1984);
- c) la lipólisis resultante de la activación simpática, la cual resultaría en un aumento en la utilización de ácidos grasos que, ya sea a nivel central (Nicolaidis, 1987) o periférico (Friedman y Tordoff, 1986; Langhans y Scharrer, 1987), también puede influir sobre la ingesta.

Los presentes resultados muestran que, con la exposición al frío, hay un aumento en la actividad simpática del TAP y, en menor grado, del músculo y del páncreas, eventos acompañados por hiperfagia. Asimismo, la ligera disminución del tono simpático en el TAP durante el ejercicio, concuerda con hipofagia. Las dos situaciones reflejan que la actividad simpática del TAP no presenta una relación inversa como la que proponen Bray (1991, 1992) y York (1990). A nivel de páncreas y de músculo, dicha relación concuerda únicamente en el ejercicio, pero no durante la exposición al frío. Por lo contrario, el hígado es el órgano que mejor cumple tal relación, dado que el tono simpático no se modifica durante el frío y aumenta durante el ejercicio. Sin embargo, la posibilidad de que la influencia del SNS sobre la ingestión de alimento esté mediada a través de un efecto hepático no ha sido propuesta aún, pero estaría de acuerdo no sólo con los resultados aquí presentados sino con una serie de antecedentes planteados anteriormente y que se resumen a continuación. A través de varios enfoques experimentales, es bastante clara la participación del hígado, y de manera más concreta de los eventos metabólicos hepáticos en el control de la ingestión de alimento (ver revisiones de Russek, 1981; Russek y Racotta, 1986). Asimismo, se ha propuesto que las CA actúan sobre el hígado como un reflejo de saciedad preabsortiva (Russek y Racotta, 1986), hipótesis que concuerda con el efecto termogénico de las CA (ver revisión de Landsberg *et al.*, 1984) y con la posible influencia de la termogénesis hepática sobre la ingesta (Di Bella *et al.*, 1981; De Vries *et al.*, 1993).

En resumen, los resultados del presente trabajo apuntan hacia la existencia de un papel específico de la activación simpática a nivel de hígado como un mecanismo que participa en el control de la ingestión de alimento.

CONCLUSIONES

Al considerar que hay una relación inversa entre actividad simpatoadrenal e ingesta de alimento:

En las presentes condiciones experimentales, el ejercicio impuesto a las ratas disminuyó significativamente su ingesta posterior a lo largo de las tres horas de medición. En el mismo intervalo, aumentó el recambio de noradrenalina (como medida de la actividad simpática) en todos los órganos estudiados excepto en el tejido adiposo pardo, lo que elimina a este último como responsable del cambio en la ingestión.

Al contrario, la previa exposición al frío aumentó ligeramente la ingesta posterior pero también aumentó el recambio de noradrenalina en todos los órganos excepto el hígado.

En conjunto, estos resultados apoyan la hipótesis de que los efectos hipofágicos de las catecolaminas se ejercen más bien a nivel hepático y no sobre alguno de los otros estudiados, como lo proponen otros autores.

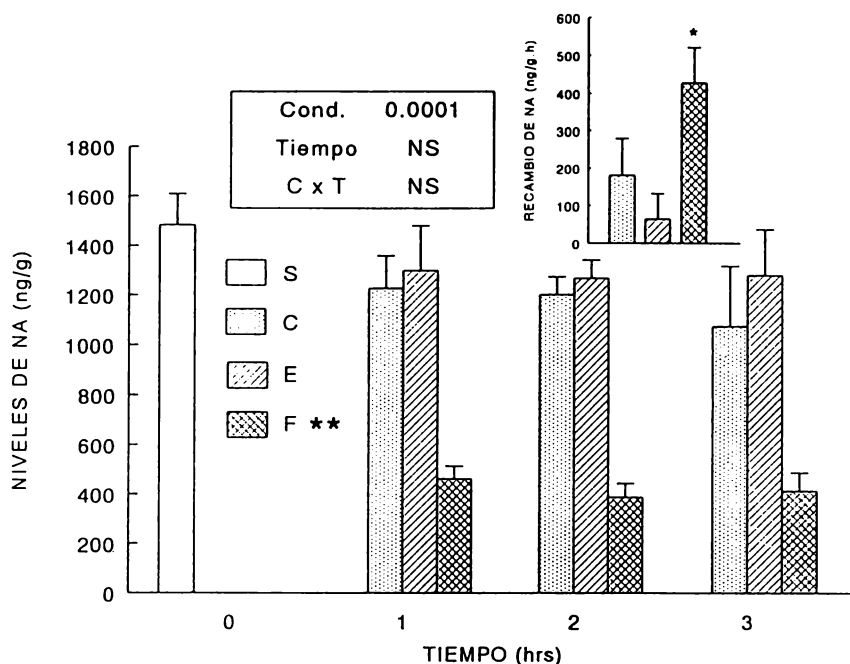


Fig. 1. Niveles de NA en el TAP (figura principal) sin (grupo S, tiempo 0) o con administración de AMPT a lo largo del tiempo en ratas en condiciones normales (grupo control, C), sometidas a ejercicio (grupo E) o expuestas al frío (grupo F). Los resultados del ANOVA bifactorial, que no incluye al grupo S, se muestran en el cuadro anexo (NS: no significativo). Newman Keuls de las medias globales (indicado en la leyenda): ** $p < 0.01$ vs. C. Tasa de recambio de NA en el TAP (parte superior derecha) en las mismas condiciones; * $p < 0.05$ vs. C (prueba de "t").

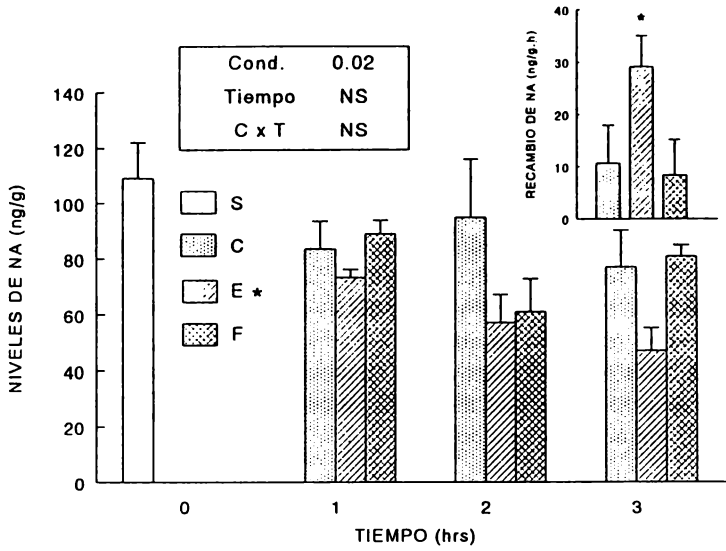


Fig. 2. Niveles (figura principal) y tasa de recambio (parte superior derecha) en el hígado. Véase figura 1 para más detalles.

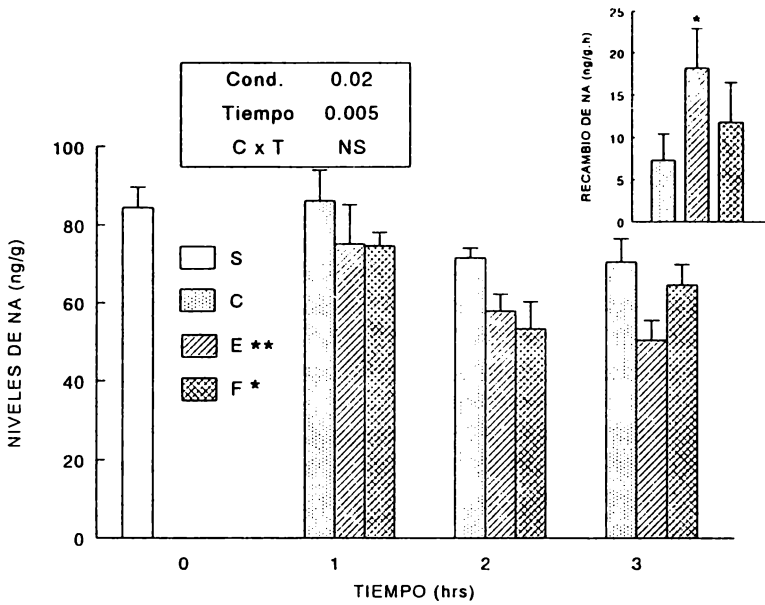


Fig. 3. Niveles (figura principal) y tasa de recambio (parte superior derecha) en el músculo. Véase figura 1 para más detalles.

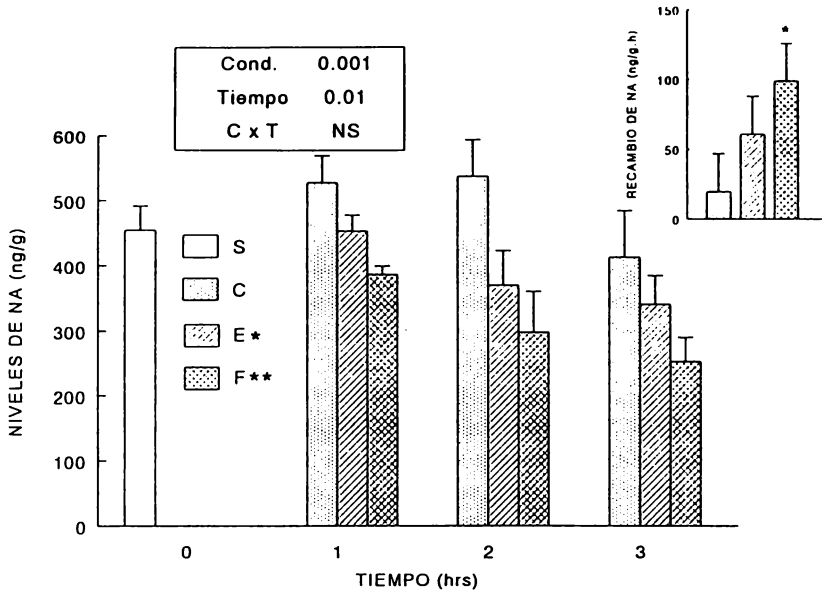


Fig. 4. Niveles (figura principal) y tasa de recambio (parte superior derecha) en el corazón. Véase figura 1 para más detalles.

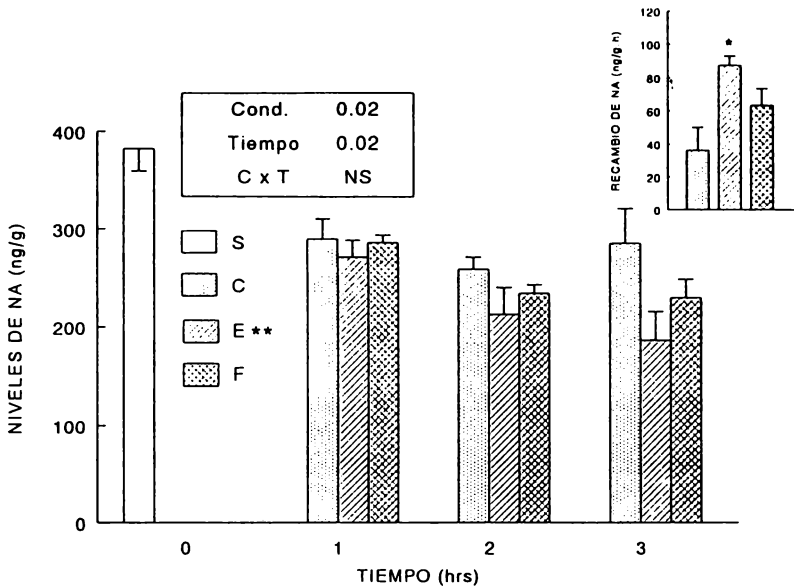


Fig. 5. Niveles (figura principal) y tasa de recambio (parte superior derecha) en el páncreas. Véase figura 1 para más detalles.

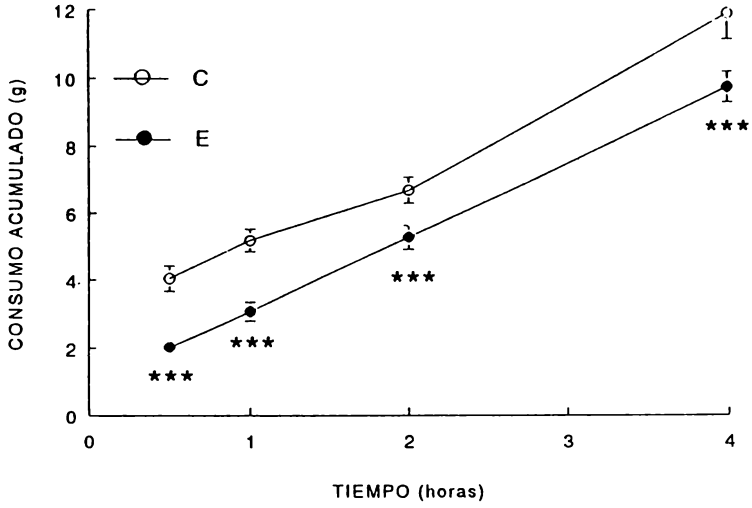


Fig. 6. Consumo de alimento acumulado a lo largo de cuatro horas, en ratas previamente sometidas a ejercicio durante una hora (grupo E) o transferidas al tapete rodante sin movimiento (grupo C). *** $p < 0.001$ (prueba de "t" pareada).

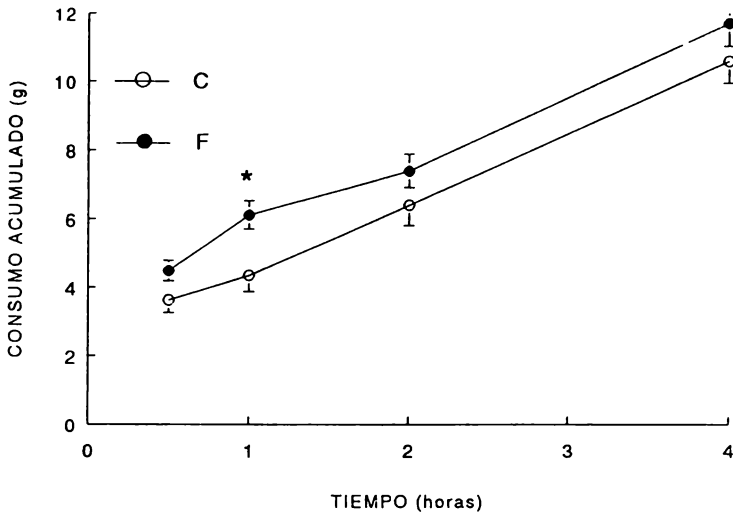


Fig. 7. Consumo de alimento acumulado a lo largo de cuatro horas, en ratas previamente expuestas a -10°C durante una hora (grupo F) o mantenidas a 23°C (grupo C). * $p < 0.05$ (prueba de "t" pareada).

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la participación técnica de José Lalonde. Este trabajo fue realizado gracias al apoyo financiero del convenio Banco de México/COFAA-IPN (contrato número 9111220460) y de la Universidad Laval.

SUMMARY

Exercise and cold exposure are well known stimulants of sympathetic nervous system (SNS) activity, which in turn may represent a mechanism controlling food intake. The former assumption is based on a reciprocal relation between sympathetic activity and food consumption. In the present work, tissue specific sympathetic activity and food intake were assessed in rats under intense cold exposure (-10°C) or treadmill running (20 m/min). In these conditions, norepinephrine (NE) levels were measured by HPLC in brown adipose tissue (BAT), liver, muscle, heart, and pancreas after NE synthesis blockade with alpha-methyl-p-tyrosine. NE turnover rate, which represent the most common index of sympathetic activity, was calculated from NE levels decline along 3 hours. Cold exposure and treadmill running produced hyperphagia and hypophagia, respectively. Cold exposure increased NE turnover in BAT, heart, muscle and pancreas but not in liver. Treadmill running decreased NE turnover in BAT and increased it in liver, pancreas, muscle and heart. An inverse relationship between sympathetic activity and food intake was observed in liver but not in other tissues, suggesting that a possible action of SNS on food intake is mediated by an action on liver metabolism.

BIBLIOGRAFÍA

- ANTON, A.A. and D.F. SAYRE, 1972. A study of the factors affecting the alumina oxide-trihydroxy-indole procedure for the analysis of catecholamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **138**: 360-375, 1962.
- ARNOLD, J. and D. RICHARD, 1987. Exercise during intermittent cold exposure prevents acclimation to cold in rats. *J. Physiol.*, **390**: 45-54.
- AVAKIAN, E.V. and S.M. HORVATH, 1981. Starvation suppresses sympathoadrenal medullary response to cold exposure in rats. *Am. J. Physiol.*, **241**: E316-E320.
- BOVE, A.A., 1898. Hormonal response to acute and chronic exercise. *News Physiol Sci.*, **4**: 143-146.
- BRAY, G.A. 1991. Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis. *J. Nutr.*, **121**: 1146-1162.
- _____, 1992. Peptides affect the intake of specific nutrients and the sympathetic nervous system. *Am. J. Clin. Nutr.*, **55**: 265S-271S.
- BROBECK, J., 1981. Models for analysing energy balance in body weight regulation. En Cioffi L.A., W.P.T. James y T.B. Vanlathie (eds.) *The Body Weight Regulatory System: Normal and Disturbed Mechanisms*. Raven Press, New York. pp 1-9.
- DE VRIES, J., J.H. STRUBBE, W.C. WILDERING, J.A. GORTER and A.J.A. PRINS, 1993. Patterns of body temperature during feeding in rats under varying ambient temperatures. *Physiol. Behav.*, **53**: 229-235.
- DI BELLA, L., G. TAROZZI, M.T. ROSSI and G. SCALERA, 1981. Effect of liver temperature increase on food intake. *Physiol. Behav.*, **26**: 45-51.

- DULLO, A.G., J.B. YOUNG and L. LANDSBERG, 1988. Sympathetic nervous system responses to cold exposure and diet in rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, **255**: E180-E188.
- FRIEDMAN, M.I. and M.G. TORDOFF, 1986. Fatty acid oxidation and glucose utilization interact to control food intake in rats. *Am. J. Physiol.*, **251**: R840-R845.
- GLICK, Z. and W.J. RAUM, 1986. Norepinephrine turnover in brown adipose tissue is stimulated by a single meal. *Am. J. Physiol.*, **251**: R13-R17.
- GORDON, R., S. SPECTOR, A. SJOERSDMA and S. UDENFRIEND, 1966. Increased synthesis of norepinephrine and epinephrine in the intact rat during exercise and exposure to cold. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **153**: 440-447.
- GUILLAND, J.C., D. MOREAU, J.M. GENET and J. KLEPPING, 1988. Role of catecholamines in regulation by feeding of energy balance following chronic exercise in rats, *Physiol. Behav.*, **42**: 365-369.
- HIMMS-HAGEN, J., 1984. Thermogenesis in brown adipose tissue as an energy buffer. *N. Engl. J. Med.*, **311**: 1549-1558.
- IGUCHI, A., M. GOTOH, H. MATSUNAGA, A. YATOMI, A. HONMURA, M. YANASE and N. SAKAMOTO, 1988. Relative contributions of the nervous system and hormones to CNS-mediated hyperglycemia. *Am. J. Physiol.*, **255**: E920-E927.
- KARLSSON, S. and B. AHRÉN, 1991. Insulin and glucagon secretion in swimming mice: effects of adrenalectomy and chemical sympathectomy. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **32**: 183-189.
- KJAER, M., K. ENGFRED, A. FERNANDES, N.H. SECHER and H. GALBO, 1993. Regulation of hepatic glucose production during exercise in humans: role of sympathoadrenergic activity. *Am. J. Physiol.*, **265**: E275-E283.
- KRAHN, D.D., B.A. GOSNELL, M. GRACE and A.S. LEVINE, 1986. CRF antagonist partially reverses CRF-and stress-induced effects on feeding. *Brain Res. Bull.*, **17**: 285-289.
- LANDSBERG, L. and J.B. YOUNG, 1992. Catecholamines and the adrenal medulla. En J.D. Wilson y D.W. Foster (eds.) *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp 621-705.
- LANDSBERG, L., M.E. SAVILLE and J.B. YOUNG, 1984. Sympathoadrenal system and regulation of thermogenesis. *Am. J. Physiol.*, **247**: E181-E189.
- LANGHANS, W. and E. SCHARRER, 1987. Evidence for a vagally mediated satiety signal derived from hepatic fatty acid oxidation. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **18**: 13-18.
- MAZZEO, R.S., 1991. Catecholamine response to acute and chronic exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **23**: 839-845.
- MAZZEO, R.S. and P.A. GRANTHAM, 1989. Norepinephrine turnover in various tissues at rest and during exercise. *Metabolism*, **38**: 479-483.
- MORGAN, D.A., T.W. BALON, B.H. GINSBERG and A.L. MARK, 1993. Nonuniform regional sympathetic nerve responses to hyperinsulinemia in rats. *Am. J. Physiol.*, **264**: R423-R427.
- NICOLAÏDIS, S., 1987. What determines food intake? The ischymetric theory. *NIPS*, **2**: 104-107.
- PÉRONNET, F., R.A. NADEAU and J. DE CHAMPLIN, 1981. Exercise plasma catecholamines in dogs: role of adrenals and cardiac nerve endings. *Am. J. Physiol.*, **241**: H243-H247.
- RACOTTA, I.S. y R. RACOTTA, 1991. Catecolaminas hepáticas e ingestión de alimento. *An. Esc. nac. Cienc. biol.*, Méx., **36**: 71-79.
- RICHARD, D. and ARNOLD, 1987. Influence of exercise training in the regulation of energy balance. *J. Obes. Weight Regul.*, **6**: 212-224.
- RICHARD, D. and S. RIVEST, 1989. The role of exercise in thermogenesis and energy balance. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **67**: 402-409.
- RICHARD, D., A. LABRIE and S. RIVEST, 1992a. Tissue specificity of SNS response to exercise in mice exposed to low temperatures. *Am. J. Physiol.*, **262**: R921-R925.
- RIVEST, S., D. RICHARD, 1990. Involvement of corticotropin-releasing factor in the anorexia induced by exercise. *Brain Res. Bull.*, **25**: 169-172.

- RODRÍGUEZ-ZENDEJAS, A.M., C. VEGA, L.M. SOTO-MORA and M. RUSSEK, 1968. Some effects of intraperitoneal glucose and of intraportal glucose and adrenaline. *Physiol. Behav.*, **3**: 259-264.
- RUSSEK, M., 1981. Current status of the hepatostatic theory of food intake control, *Appetite*, **2**: 137-143.
- RUSSEK, M. and R. RACOTTA, 1986. Possible participation of oro-, gastro-, and enterohepatic reflexes in preabsortive satiation. En M.R. Kare y J.G. Brand (eds.) *Interaction of the Chemical Senses with Nutrition*. Academic Press. Londres. pp 374-393.
- SCHEURINK, A.J.W., A.B. STEFFENS, H. BOURITIUS, G.H. DRETELER, R. BRUNTINK, R. REMIE and J. ZAAGSMA, 1989. Sympathoadrenal influence on glucose, FFA, and insulin levels in exercising rats. *Am. J. Physiol.*, **256**: R161-R168.
- SHIBATA, H. and T. NAGASAKA, 1987. The effect of forced running on heat production in rat brown adipose tissue. *Physiol. Behav.*, **39**: 377-380.
- TERAO, A., M. OIKAWA and M. SAITO, 1994. Tissue-specific increase in norepinephrine turnover by central interleukin-1, but not interleukin-6, in rats. *Am. J. Physiol.*, **266**: R400-R404.
- ULUS, I.H. and R.J. WURTMAN, 1979. Selective response of rat peripheral sympathetic nervous system to various stimuli. *J. Physiol.*, **293**: 513-523.
- WINDER, W.W., M.A. BEATTIE, C. PIQUETTE and T. HOLMAN, 1983. Decrease in liver norepinephrine in response to exercise and hypoglycemia. *Am. J. Physiol.*, **244**: R845-R849.
- WINDER, W.W., S.F. LOY, D.S. BURKE and S.J. HAWKES, 1986. Liver glycogenolysis during exercise in adrenalectomized male and female rats. *Am. J. Physiol.*, **251**: R1151-R1155.
- YAMASHITA, H., M. YAMAMOTO, Y. SATO, T. IZAWA, T. KOMABAYASHI, D. SAITO and H. OHNO, 1993. Effect of running training on uncoupling protein mRNA expression in rat brown adipose tissue. *Int. J. Biometeorol.*, **37**: 61-64.
- YORK, D.A., 1990. Metabolic regulation of food intake. *Nutr. Rev.*, **48**: 64-70.
- YOUNG, J.B. and LANDSBERG, 1979. Effect of diet and cold exposure on norepinephrine turnover in pancreas and liver. *Am. J. Physiol.*, **236**: E524-E533.
- _____, 1981. Effect of concomitant fasting and cold exposure on sympathoadrenal activity in rats. *Am. J. Physiol.*, **240**: E314-E319.
- YOUNG, J.B., E. SAVILLE, N.J. ROTHWELL, M.J. STOCK and L. LANDSBERG, 1982. Effect of diet and cold exposure on norepinephrine turnover in brown adipose tissue of the rats. *J. Clin. Invest.*, **69**: 1061-1071.