

LOS ALIMENTOS PALATABLES DISMINUYEN LA CAPACIDAD ANOREXIGÉNICA DE UN AGONISTA DEL RECEPTOR DE GLP1 A NIVEL CEREBRAL.

Pamela Mattar Aranguiz¹, Claudio Pérez Leighton¹

¹Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Objetivo. Nuestro ambiente facilita el acceso a alimentos palatables (altos en grasa, azúcar y/o sal), favoreciendo la alimentación hedónica (consumo por placer y no por necesidades fisiológicas) y disminuyendo la eficacia de los tratamientos contra obesidad. El péptido similar al glucagón 1 (GLP1) es un regulador neuroendocrino del balance energético. La activación del receptor de GLP1 (GLP1R) dentro y fuera del cerebro disminuye la ingesta alimentaria. Actualmente, agonistas de GLP1R que actúan dentro y fuera del cerebro han sido aprobados como terapias contra la obesidad. Nuestros datos muestran que el consumo de alimentos palatables disminuye la potencia de la exendina-4 (EX4), un agonista de GLP1R, para reducir la ingesta alimentaria en ratones. Sin embargo, no es claro si este efecto de los alimentos palatables depende de la inhibición de la actividad de GLP1R dentro o fuera del cerebro. Nuestro objetivo es determinar la contribución cerebral de los GLP1R sobre la reducción de la ingesta inducida por un EX4 en el consumo de alimentos palatables.

Diseño Experimental. Se usaron dos protocolos de inyección de EX4. Experimento 1: inyección de EX4 (0, 3, 10, 30, 100 ng) en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN). Experimento 2: combinación de inyección de EX4 intraperitoneal (IP; 0, 10 ug/kg,) e intracerebro ventricular (ICV, 0, 0.5 ug) en dos experimentos distintos. En ambos experimentos, los ratones fueron evaluados primero con solo acceso a chow y después aclimatados a acceso a 4 alimentos palatables por 3 horas al día. El efecto de EX4 en ingesta se midió a las 3 y 48 h post-inyección y las inyecciones se realizaron cada 48 h (tiempo en que la droga pierde su efecto).

Sujetos y métodos. Ratones machos C57BL6 (12 h luz/oscuridad) fueron canulados en PVN (Experimento 1, n = 6) o en el tercer ventrículo (Experimento 2, n = 17). Los ratones fueron mantenidos con acceso libre a chow y agua durante todo el experimento. EX4 (Sigma-Aldrich) fue preparada en suero fisiológico para inyección IP o en líquido cefalorraquídeo artificial para inyecciones ICV o en PVN. La ingesta de alimentos se analizó por ANOVA de medidas repetidas y Tukey's HSD para comparaciones múltiples.

Resultados. Experimento 1. La inyección de EX4 en PVN reduce la ingesta alimentaria de chow a las 3 h (~60%, $F_{4,16}=16.86$, $p < 0.001$), así como a las 24 h (dosis 30 ng, ~15%, $F_{4,16}=17.51$, $p < 0.05$ y dosis 100 ng ~70%, $F_{4,16}=17.51$, $p < 0.001$). La inyección de EX4 en PVN no afectó la ingesta de alimentos palatables a las 3 h, ni la de chow a las 24 h durante esta etapa experimental. Experimento 2. Se encuentra en curso, terminará en tres semanas. Sin embargo, observaciones preliminares indican que la inyección de EX4 ICV conduce a una mayor inhibición de la ingesta alimentaria de chow comparada con la inyección IP.

Conclusión. La presencia de alimentos palatables disminuye la efectividad de EX4 en PVN para reducir la ingesta alimentaria.

Financiamiento: Fondo de Desarrollo Científico SOCHINUT-TETRA PAK, PROYECTO SCHINUT302 y FONDECYT de postdoctorado n° 3190416