



# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

---

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias  
División de Ciencias Biológicas  
Departamento de Ciencias Ambientales

## INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

"Exposición a diferentes macronutrientes durante la pre-adolescencia y sus efectos en el consumo de dietas estándar y obesogénica en la edad adulta"

Tesis

que para obtener el grado de

**MAESTRO EN CIENCIA DEL COMPORTAMIENTO  
(ORIENTACIÓN NEUROCIENCIA)**

Presenta

Jesús Armando Mata Luévanos

Comité tutorial

**Dr. Jorge Juárez González (Director)**

Dr. Félix Héctor Martínez Sánchez

Dra. Eliana Barrios de Tomasi

Guadalajara, Jalisco

Diciembre de 2015

## AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento al director de esta tesis, Dr. Jorge Juárez González, sin su invaluable ayuda este proyecto no hubiera rendido frutos. Gracias por toda la paciencia y por todo lo que me ha enseñado, es y seguirá siendo mi ejemplo a seguir.

A mis amigos y compañeros de laboratorio, Dras. Eliana Barrios y Argelia Rojas, Nayeli, Rocío, Víctor, Ángeles, Luz, Mariana, Gaby, por su colaboración y camaradería, por escucharme y corregirme cuando fue necesario.

A mis compañeros de maestría Enrique, Mayra R., Javier, Julio, Luis, Ale, Ime, Ame, Nalle, por haberme enseñado a aprender y convivir, aprendí que la competencia es contra uno mismo y que nuestros amigos están ahí para darnos la mano.

A mis compañeros y amigos de otros laboratorios, Siu, Mayra L., Rosy, Carito, Marai, Caro, Saraí, Patty, Yaira, Chava, Adrián, que me acompañaron en este arduo camino.

A todos y cada uno de mis profesores de maestría, cada uno me ha enseñado y me ha marcado sobremanera, en especial al Dr. Zarabozo que me mostró el amor a la estadística y sobre todo al Dr. Miguel Ángel Guevara, por la paciencia y el apoyo que siempre me ha mostrado como si fuera alumno de su propio laboratorio.

A mis amigos Jesua G., Emilio G., Beto S., Roberto M., Arturo Q., Gabie N., Eva G., Carlos M., entre otros, porque siempre han sido participes activos en mi vida y aprendizaje.

A CONACYT, Dr. Héctor Martínez y Pilar V., por apoyarme tanto en mi tránsito por la Universidad de Guadalajara.

A mi familia, un especial agradecimiento porque todos y cada uno de mis valores fueron inculcados por ellos, todo se lo debo a ellos. En especial a mis tías (Martha, Lupe, Ángela y Lourdes), que siempre estuvieron y estarán. Gracias a mis primos y amigos Poncho y Beni por el cariño y la solidaridad que sólo la familia te puede dar. Gracias a mis abuelos Lorenzo y Lupe G. (QEPD), su cariño y apoyo fueron pilar para la formación de mi personalidad. Por último, gracias a mi Mamá Lupe y a mis padres Juana y Jesús, los responsables de mi crianza. Gracias por todos los momentos felices que recuerdo, me lograron hacer sonreír cuando más lo necesitaba.

## DEDICATORIA

A mi madre, que con amor me ha mostrado los frutos del trabajo duro, mi primer y mi último ídolo, estoy orgulloso de ti.

A mi mamá Lupe (QEPD), quien me enseñó a confiar en mí cuando ni yo mismo lo hacía, no pasa un día que no piense en ti.

“And in that moment, I swear we were infinite.”

Stephen Chbosky, *The Perks of Being a Wallflower*

## RESUMEN

La palatabilidad del alimento se suele asociar con un alto contenido de carbohidratos (CHO) y grasas, y éstos afectan la conducta alimentaria. La infancia podría ser un periodo sensible a la exposición de alimentos ricos en grasa y carbohidratos, lo que podría tener impacto en la selección de alimento y los patrones de alimentación en la adultez. Pocas investigaciones han explorado la relación entre estos factores.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la exposición a diferentes macronutrientes durante la infancia y su repercusión en el consumo de una dieta obesogénica en la adultez. Se utilizaron ratas Wistar macho. Seis grupos (n=10) fueron expuestos a diferentes dietas durante la infancia, durante 18 días, empezando al día 23 postnatal (DPN); al llegar a la adultez, 5 de los 6 grupos recibieron la misma dieta obesogénica (DO) durante 28 días, empezando el 75 DPN. Se registró periódicamente el consumo de alimento y el peso corporal. Los grupos fueron clasificados de la siguiente manera (nombre y dieta): CONTROL: alimento estándar (AE) en infancia, dieta obesogénica (DO) en adultez; CHO: AE y carbohidratos en infancia, DO en adultez; GRASA: AE y grasas en infancia, DO en adultez; CHO+GRASA: AE, carbohidratos y grasas en infancia, DO en adultez; MIX: AE y mezcla homogénea de carbohidrato y grasa en infancia, DO en adultez, CON/CON: AE en infancia y adultez.

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en ingesta calórica durante la infancia; sin embargo, el grupo CHO mostró una tendencia a consumir más calorías que los otros. No se observaron cambios en el peso durante la infancia. En la adultez, el grupo MIX consumió más calorías y ganó más peso que los otros; el grupo CHO+GRASA consumió menos calorías que CON/CON y el MIX, y mostró menor ganancia de peso que los demás, cambio que fue persistente dos semanas después del acceso a libre demanda a AE. Estos hallazgos indican que una libre elección entre grasas-carbohidratos contra la disponibilidad de una mezcla preestablecida de estos dos macronutrientes en la infancia puede jugar un papel crítico en la elección de alimentos en la adultez. Estos resultados se vuelven relevantes si se tiene en consideración que la mayoría de los alimentos altamente palatables disponibles para el humano están enriquecidos con una mezcla de estos dos macro-nutrientes.

## ABSTRACT

Food palatability is generally associated with high content of carbohydrates (carbs) and fats and they affect eating behavior. Infancy may be a critical period for the exposure to food with high content of carbohydrates and fat, which may have an impact in the selectivity of food and eating patterns on later life. There are very few works that have explored the relation between these factors. On this basis, the aim of this work was to study the exposure to different macronutrients during infancy and its repercussion on the consumption of an obesogenic food in adulthood.

For this purpose, male Wistar rats were used. Six groups (n=10) were exposed to a different diet in infancy during 18 days, starting at 23 postnatal day (PND); as adults, five out of the six groups received the same diet during 28 days starting at 75 PND. Food intake and body weight were registered during the study. Groups (name and diet) are the following: CONTROL: standard food (SF) in childhood, obesogenic diet (OD) as adult; CHO: SF and carbs as child, OD as adult; GRASA: SF and fats as child, OD as adult; CHO+GRASA: SF, carbs, and fats as child, OD as adult; MIX: SF and a mixture of carbs and fats as child, OD as adult; CON/CON: SF as child and as adult.

There were not significant differences between groups in caloric intake during infancy, but the CHO group showed a tendency of consuming more calories than the other groups, this could be due to appetite is not only mediated by the palatability of the food but beside for its post-oral actions. Changes on body weight were not observed in infancy, which agrees with the regulation of caloric intake at this period. In adulthood, MIX group significantly consumed more calories and gain more body weight than other groups; on the other hand, Carbs+Fat group consumed significant fewer calories than Control/Control and MIX, and have a tendency to gain less body weight than the other groups, this change was still significant two weeks after withdrawal of the obesogenic diet. These findings indicate that a free-choice between carbohydrates and fat vs. the availability of a mixture of these two macronutrients in infancy could play a critical role on the later election for food. These results gain relevance if it is considered that most of highly palatable food available to human being is an enriched mixture of these two macronutrients.

# CONTENIDO

1.- Introducción .....	- 1 -
2.- Antecedentes .....	- 2 -
2.1.- Conducta Alimentaria .....	- 2 -
2.1.1.- Palatabilidad .....	- 3 -
2.1.2.- Fisiología de la Conducta Alimentaria .....	- 3 -
2.1.3.- Adicción y Aspectos Hedónicos .....	- 11 -
2.2.- Alimento .....	- 13 -
2.2.1.- Contenido Macro-nutricional .....	- 13 -
2.2.2.- Disponibilidad del Alimento .....	- 15 -
2.2.3.- Ciclo de hambre y saciedad .....	- 16 -
2.3.- Desarrollo y Períodos Críticos .....	- 18 -
2.3.1.- Etapa Prenatal.....	- 21 -
2.3.2.- Etapa Neonatal.....	- 21 -
2.4.- Neurotransmisores Implicados en la Conducta Alimentaria.....	- 21 -
2.4.1.- Monoaminas .....	- 21 -
2.4.2.- Opioides.....	- 24 -
2.4.3.- Otras Sustancias .....	- 24 -
2.5.- Alimentación Condicionada en Ausencia de Necesidades Metabólicas .....	- 26 -
3.- Planteamiento del Problema .....	- 27 -
4.- Objetivos .....	- 29 -
4.1.- Objetivo General.....	- 29 -
4.2.- Objetivos Específicos .....	- 29 -
5.- Hipótesis.....	- 30 -
5.1.- Hipótesis General.....	- 30 -
5.2.- Hipótesis Específicas .....	- 30 -
6.- Metodología .....	- 31 -
6.1.- Variables .....	- 31 -
6.1.1.- Variables Independientes .....	- 31 -
6.1.2.- Variables Dependientes .....	- 31 -
6.2.- Prueba Piloto 1.....	- 31 -
6.3 Prueba Piloto 2 .....	- 32 -

6.4.- Animales .....	- 33 -
6.5.- Materiales.....	- 33 -
6.6.- Procedimientos.....	- 34 -
7.- Resultados .....	- 36 -
7.1.- Análisis Estadístico.....	- 36 -
7.2.- Prueba Piloto 1.....	- 37 -
7.3.- Prueba Piloto 2.....	- 38 -
7.4.- Primer Tratamiento (INFANCIA) .....	- 39 -
7.5.- Integración ALIMENTO en KILOCALORÍAS (ADULTEZ).....	- 49 -
7.6.- Integración PESO (ADULTEZ).....	- 52 -
8.- Discusión.....	- 57 -
9.- Conclusiones.....	- 64 -
Referencias .....	- 65 -

## 1.- INTRODUCCIÓN

La obesidad y el sobrepeso, y por ende las enfermedades relacionadas, han sido consideradas ya una epidemia a nivel mundial. La falta de información sobre la conducta alimentaria no ha ayudado a que el problema sea resuelto.

Desde el principio de la vida animal, la conducta alimentaria ha estado presente, aunque no de la misma forma, pero sí con patrones similares. Los alimentos de hace cientos de años no eran los mismos que son ahora e incluso las horas de comida, la duración de la alimentación, el contenido macro nutricional y la disponibilidad era distinta. El hombre tenía que cazar su comida para sobrevivir, por esto, la comida no era fácilmente alcanzable, al menos no como lo es ahora.

Algunas teorías apuntan a un “genotipo ahorrativo”, caracterizado por la habilidad del cuerpo humano para adaptarse y para tender a “ahorrar” energía, almacenándola como grasa en el tejido adiposo para poder utilizarla después, siendo éste un remanente de nuestra vida previa, cuando la comida no era tan abundante como lo es ahora y era útil y funcional este almacenamiento de energía ‘extra’ (Frazier, Mason, Zhuang, & Beeler, 2008).

En la actualidad, donde la comida no sólo es altamente disponible, sino que también es en gran medida palatable, es decir, que tiene la cualidad de poseer un sabor agradable al gusto, e incluso atractiva a la vista y a otros sentidos, es necesario comprender los mecanismos que atañen a la conducta alimentaria.

El contenido macro nutricional del alimento es esencial al elegir qué y cómo comer. En la sociedad actual, donde los carbohidratos y las grasas abundan, se está observando un aumento de enfermedades cardio-metabólicas que podrían ser atribuidas a este tipo de nutrientes, que si bien son esenciales para el buen funcionamiento del cuerpo, su exceso puede llevar a enfermedades y conductas aberrantes, como la bulimia y la hiperfagia.



## 2.- ANTECEDENTES

### 2.1.- CONDUCTA ALIMENTARIA

Esta conducta incluye factores psicológicos, biológicos y sociales variados de los cuales aún no se tiene pleno conocimiento.

En la vida de los animales engloba muchos puntos que se deben de tener en cuenta, la motivación para la búsqueda del alimento depende de muchas variables, incluida la palatabilidad del alimento, el estado homeostático del organismo y la naturaleza del comportamiento requerido para obtener la recompensa (Barbano, Le Saux, & Cador, 2009).

Es así que la conducta alimentaria se ha convertido en un importante foco de investigación. La obesidad y otros trastornos involucrados con la hiper-alimentación (síndrome metabólico, diabetes tipo II, hipertensión, infartos, etc.) nos llevan a buscar explicaciones, así como la búsqueda de la causa exacta de todos estos problemas actuales. Por el momento, las opciones actuales para pacientes obesos están limitadas a pocos medicamentos con efectividad moderada, y sólo la cirugía invasiva para la obesidad garantiza alguna larga y sostenida pérdida de peso (Berthoud, & Morrison, 2008).

Mecanismos subyacentes a la conducta alimentaria aún quedan por ser explicados. Feijó et al. (2013) observaron mayor ganancia de peso significativamente entre ratas Wistar alimentadas con dietas suplementadas con endulzantes no nutritivos en comparación con azúcar. Fue sorprendente encontrar que un endulzante no nutritivo (i.e. sin aporte calórico, sacarina y aspartame) fue capaz de inducir ganancia de peso sin incrementar la ingesta total de calorías, lo que sugiere que otros mecanismos (e.g. gasto disminuido de calorías) pueden ocurrir al usar endulzantes sin calorías. Cabe mencionar que este incremento en el peso no fue resultado de una ingesta calórica total aumentada. Esta discrepancia eleva la posibilidad de que la ganancia de peso en ratas alimentadas con endulzantes no nutritivos puede resultar debido a una disminución del gasto de energía.

### *2.1.1.- PALATABILIDAD*

La palatabilidad se define como la percepción hedónica/incentiva de cierto alimento. Esta percepción resulta de las características organolépticas (especialmente el sabor y olor) del alimento probado, pero también del estado motivacional del sujeto (cuánto necesita el alimento) y de su historia asociativa individual (Barbano & Cador, 2007). Una teoría que está siendo cada vez más apoyada es que los alimentos palatables podrían ser “adictivos” de la misma manera que ocurre con las drogas de abuso (Avena, Rada, & Hoebel, 2008; Avena, & Gold, 2011).

En un experimento llevado a cabo por Barbano y Cador (2005) había dos grupos de ratas, uno con ratas saciadas y otro con ratas restringidas de alimento, ambos grupos de ratas mostraron más signos de motivación cuando se les presentó comida altamente palatable y consumieron gran cantidad de alimento. Lo que parece demostrar que sin importar el estado de saciedad, las ratas responden de la misma manera al estar expuestas a un alimento recompensante.

Datos presentados por Barbano y Cador (2005) sugieren que las propiedades incentivas de la comida juegan un papel importante en el control de los componentes consumatorios y motivacionales de la alimentación. Lo que sugiere que la palatabilidad en sí es un factor de peso para aquellos aspectos que intervienen en la conducta alimentaria.

La palatabilidad es uno de los principales promotores de la ingesta de alimento y puede llevar al desarrollo de obesidad en individuos propensos. (Berthoud, 2012).

### *2.1.2.- FISIOLÓGÍA DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA*

La obesidad se produce cuando existe un balance energético positivo como resultado de un desequilibrio, de forma que la ingesta calórica sobrepasa de manera crónica al número de calorías consumidas. Dicho balance es afectado por diversos factores genéticos, hormonales, nutricionales, y por influencias ambientales y psicosociales (Mendieta-Zerón, López, & Diéguez, 2007).

El balance y el gasto de energía están compuestos por señales que viajan hacia o surgen del sistema nervioso. En la circulación sanguínea hay tanto hormonas como neurotransmisores, que se liberan para iniciar o terminar de comer, así como sustancias que actúan sobre la adiposidad y el balance energético. Estas señales están integradas por nervios periféricos y centros cerebrales como el hipotálamo y el tallo cerebral, en los cuales se liberan neuropéptidos que modulan la conducta o el gasto de energía (Barrios de Tomasi & Martínez Sánchez, 2015).

Existen estructuras cerebrales consideradas como un sustrato neural importante en la regulación de conductas motivadas y apetitivas las cuales están involucradas en las propiedades reforzantes del alimento, como es el núcleo accumbens, área tegmental ventral y amígdala. Los animales están equipados con mecanismos de aprendizaje tales que su comportamiento de ingestión puede ser modificado por la experiencia (Barrios de Tomasi & Martínez Sánchez, 2015).

La habilidad para resistir la urgencia por comer requiere del funcionamiento apropiado de los circuitos neuronales envueltos en el control “top-down” (estrategia de procesamiento que va de áreas superiores, corticales, hacia áreas subcorticales) para oponer a las respuestas condicionadas que predicen la recompensa de comer el alimento y del deseo de su ingesta. Se sabe que los neuropéptidos que regulan el balance de energía (procesos homeostáticos) a través del hipotálamo también modulan la actividad de las células de dopamina y sus proyecciones dentro de regiones envueltas en procesos de recompensa subyacentes a la ingesta de alimento (Volkow, Wang, & Baler, 2011).

La regulación de alimentos mediada por lípidos resulta de una interacción de múltiples señales de saciedad a corto plazo (post-ingeridas) y señales homeostáticas a largo plazo (post-absorbidas). La colecistocinina (CCK) es un péptido regulatorio que se libera por el intestino proximal en respuesta a cargas lipídicas de la dieta. Se ha demostrado que la CCK es un señalador a corto plazo de reducción de ingesta de alimento en humanos y otros animales (Gaillard, Passily-Degrace, & Besnard, 2008).

Se ha sugerido que la dopamina central es clave en cuanto a los aspectos anticipatorios del comportamiento motivado, mientras que los opioides parecen mediar la percepción de las propiedades hedónicas que poseen las recompensas (Barbano, & Cador, 2007). Desde un punto de vista evolutivo, es altamente ventajoso tener sistemas independientes de neurotransmisión para regular diferentes aspectos de un comportamiento motivacional.

La recompensa es un factor importante motivando la ingesta de alimentos en animales saciados. Dos sitios involucrados en la respuesta recompensante son el área tegmental ventral (ATV) y la región de la capa externa del núcleo accumbens (sNAcc), entre los que la comunicación es parcialmente regulada por opioides y dopamina (DA) (MacDonald, Billington, & Levine, 2004). En adultos, el señalamiento opioide y dopaminérgico dentro de los dos principales núcleos del sistema de recompensa meso-límbico-cortical, el núcleo accumbens (NAcc) y el Área Tegmental Ventral, juegan un rol central en la respuesta a la ingesta aguda y crónica de dietas palatables (MacDonald et al., 2004).

### **2.1.2.1.- El Hipotálamo como la Región Principal de la Regulación de Alimento**

Esta región está compuesta por redes interconectadas de vías elaborando y emitiendo señales orexigénicas y anorexigénicas. Se piensa que diferentes regiones están involucradas en la iniciación y la supresión de la ingesta del alimento, principalmente bajo el control de dos regiones del hipotálamo: la región ventromedial y la lateral (Tabla 1).

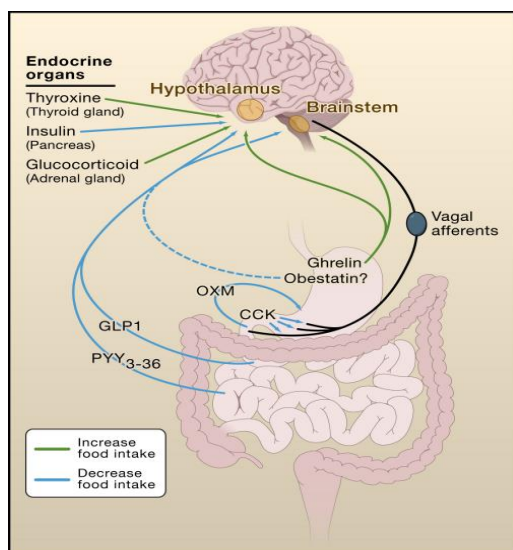
**Tabla 1.-** Núcleos del hipotálamo involucrados en la conducta alimentaria. Adaptada de Barrios de Tomasi y Martínez Sánchez (2015); Mendieta-Zerón et al. (2007).

<b>NÚCLEO VENTROMEDIAL</b>	<b>HIPOTÁLAMO LATERAL</b>
-Centro de Saciedad. -Su destrucción produce un incremento en la ingesta de alimento (hiperfagia) y obesidad severa.	-Centro de Ingesta/Hambre. -Las lesiones bilaterales producen un severo decremento en el consumo de alimento (hipofagia).

Las vías eefectoras centrales que regulan el peso corporal en respuesta la información aferente pueden dividirse en dos categorías: a) neuropéptidos catabólicos, estimulados por leptina e insulina y que promueven la pérdida de peso mediante la disminución de la ingesta y el incremento en el gasto energético; b) neuropéptidos anabólicos, inhibidos por la leptina e insulina, que promueven la ganancia de peso al ejercer acciones opuestas. A su vez estas dos categorías pueden subdividirse en dos clases: aquellos que se expresan en neuronas que son reguladas directamente por leptina e insulina (neuronas de primer orden) y los que se expresan en neuronas reguladas principalmente por estímulos sinápticos por debajo de las neuronas de primer orden (neuronas de segundo orden) (Mendieta-Zerón et al., 2007).

En particular, el núcleo arqueado a través de sus conexiones con otros núcleos hipotalámicos y regiones cerebrales extra-hipotalámicas, incluyendo el núcleo del tracto solitario, regulan la ingesta homeostática de alimentos y está implicado en la obesidad. Varias regiones cerebrales [córtex orbito-frontal (OFC), giro cingulado (ACC) y la ínsula], límbicas [núcleo accumbens (NAc), amígdala e hipocampo] y corticales, sistemas de neurotransmisión (dopamina, serotonina, opioides y canabinoides), así como el hipotálamo, están implicadas en los efectos recompensantes del alimento (Volkow et al., 2011).

El hipotálamo [a través de neuropéptidos reguladores, como la leptina, colecistocinina (CCK), grelina, orexina, insulina, neuropéptido Y (NPY), y a través de detectar algunos nutrientes, como la glucosa, aminoácidos y ácidos grasos] es reconocido como la región principal del cerebro que regula la ingesta de alimento (Coll, Farooqi, & O'Rahilly, 2007) (Fig. 1).



**Figura 1.-** Vías del hipotálamo relacionadas con la conducta alimentaria. En verde, vías que aumentan la ingesta de alimento; en azul, las vías que disminuyen la ingesta de alimento. *Imagen Tomada de Coll et al. (2007).*

La percepción de la recompensa del alimento empieza con información generada por las células receptoras del gusto que son transmitidas al núcleo del tracto solitario (NTS) por fibras sensoriales aferentes. El procesamiento mayor de la información gustativa en primates involucra a las 'neuronas primarias del gusto' en la corteza insular que son suplidas por neuronas del NTS de camino al tálamo. Estas células proyectan a su vez a 'neuronas secundarias del gusto' en la corteza orbitofrontal que integran la información con entradas relevantes olfatorias, visuales y cognitivas. La respuesta de estas últimas células al estímulo del sabor es descrita como 'dependiente de hambre', de manera que ésta disminuye cuando el alimento es ingerido, denotando la capacidad para integrar información de gusto con entradas relacionadas a la saciedad. (Morton, Cummings, Baskin, Barsh, & Schwartz, 2006).

El problema de las grandes tasas de obesidad y los posibles efectos en la regulación de la homeostasis de la energía han llevado a un intenso debate científico y al menos tres puntos de vista han surgido. El primero es que para que el peso corporal se desvíe de la norma, debe haber al menos algo mal con el regulador homeostático en el hipotálamo; otro punto de vista es que el regulador homeostático actúa principalmente para defender contra la baja de suministro pero no contra el aumento de suministro de nutrientes; el tercer punto es incluir, además del hipotálamo, a otras áreas del cerebro como el tallo cerebral, los ganglios basales y los sistemas cortico-límbicos en un circuito mayor que el regulador homeostático (Berthoud, 2012).

#### **2.1.2.2.- Corteza Prefrontal**

En términos de la regulación central del apetito, la corteza prefrontal (CPF) puede desempeñar un papel importante mediante el envío de eferencias inhibitorias a las áreas límbicas y paralímbicas para suprimir el hambre y poner fin a un episodio de la alimentación de manera distinta en las personas delgadas o con sobrepeso, pues existe una mayor activación cortical en estas áreas en mujeres obesas comparadas con delgadas (Gautier, et al., 2001). Cierta número de áreas corticales, como la CPF dorsolateral (CPFdl) y otros componentes de la toma de decisión están involucrados en la conducta alimentaria.

Vías desde varias áreas corticales prefrontales y particularmente vías descendentes de la amígdala que van hacia áreas del cerebro medio, el tallo cerebral y la médula espinal son conocidas por ser parte del sistema motor emocional que existe fuera del control voluntario (Berthoud, 2012).

Estudios muestran una menor activación en la CPFdl izquierda en respuesta a la comida, en mujeres obesas, contrario al grupo delgado (Le et al., 2007); por otro lado, se encontró aumento de la activación de la CPf orbital lateral en un grupo de mujeres anoréxicas, lo que pudiera estar asociado con el alto control de la ingesta de alimentos, mientras que se encontró reducción de la respuesta en el grupo obeso, que podría estar asociada con problemas de control de la alimentación (Frank et al., 2012).

#### **2.1.2.3.- Núcleo Accumbens**

Éste es una región del cerebro anterior que juega un papel importante en el reforzamiento de conductas, además tiene un extenso número de receptores opioides (Zhang & Kelley, 1997). Junto con el pálido ventral, el núcleo accumbens (NAcc) es una estructura particularmente importante para el sistema recompensante, en particular para el procesamiento del 'gustar' de una recompensa, es decir, el valor afectivo con el que se percibe al estímulo (Berthoud, 2004; Gosnell & Levine, 2009). Estudios han demostrado que este papel puede deberse a los receptores opioides, en específico de los 'mu' y los 'delta' (Zhang y Kelley, 1997).

Ratas expuestas a una dieta obesogénica por un periodo largo (14 semanas) presentan niveles extracelulares bajos de dopamina en NAcc, a pesar de esto, el nivel de dopamina puede ser elevado (19.3%) temporalmente en estos animales cuando son expuestos a los alimentos altamente palatables en la primera fase, mientras que el alimento estándar no ejerce ninguna respuesta (Geiger et al., 2009).

#### **2.1.2.4.- Área Tegmental Ventral**

Las neuronas dopaminérgicas, cuyos cuerpos celulares se encuentra en ATV y cuyas terminales axónicas en NAcc, están bajo la inhibición tónica gabaérgica. Esta inhibición puede ser removida cuando los receptores 'mu' opioides (ubicados en el cuerpo celular de las interneuronas GABA) son estimulados tanto por beta-endorfinas (originadas en el núcleo arqueado y proyectan al ATV) o por encefalinas.

Además, la liberación de DA puede ser aumentada por la estimulación de receptores opioides 'delta' o 'kappa' en el NAcc. El consumo de alimento estimula la liberación de beta-endorfinas o encefalinas y esto puede conducir a un aumento de la liberación de DA en el NAcc (Gianoulakis, 2001).

#### **2.1.2.5.- Amígdala**

La amígdala no sólo está involucrada en el procesamiento de la memoria y la emoción, sino que también desempeña un papel importante en la modulación de la recompensa, el aprendizaje y la atención. Está estrechamente interconectada con el hipotálamo, cuerpo estriado, sistema límbico y las vías corticales implicadas en el control de la alimentación. En el hombre la actividad en estas áreas del cerebro en respuesta a las señales visuales de los alimentos se incrementa tanto por el ayuno, es decir, cuando los niveles circulantes de grelina son más altos, como por la administración periférica de grelina; la amígdala es un objetivo para la grelina (Barrios de Tomasi & Martínez Sánchez, 2015). Las vías de grelina están presentes en la amígdala y podrían contribuir a los efectos orexigénicos que parecen suprimir la ansiedad cuando la comida no está disponible inmediatamente (Alvarez-Crespo et al., 2012).

#### **2.1.2.6.- Tallo Cerebral**

Está constituido por poblaciones heterogéneas de neuronas que expresan péptidos moduladores del apetito, también expresan una variedad de receptores que median estos efectos. Esto indica que existen circuitos locales que contribuyen a la conducta alimentaria. Tiene papel en el control del balance energético al procesar la información del estado energético, y lo hace en cuatro niveles diferentes: *i*) al percibir metabolitos hormonas liberadas por los órganos periféricos; *ii*) mediante la recepción de entradas vagales provenientes del tracto gastrointestinal; *iii*) mediante la recepción de las entradas neuronales de los núcleos del cerebro medio y cerebro anterior, los cuales también detectan e integran señales relacionadas con la energía; y, *iv*) al proyectar en los circuitos locales del tronco cerebral y otras regiones del cerebro para proporcionar información que se integrarán por estas neuronas para controlar el equilibrio de energía (Schneeberger, Gomis & Claret, 2014)



### **2.1.2.7.- Mecanismos Homeostáticos y Homeorréticos**

El peso corporal permanece estable durante la adultez. Esta estabilidad del peso se ha atribuido a un sistema regulatorio homeostático en el hipotálamo que registra el estado nutricional y metabólico del cuerpo y controla el ingreso y gasto de energía. (Berthoud, 2012). Aun así, la ingesta energética diaria es variable y no siempre se correlaciona con el gasto energético (Tejas-Juárez et al., 2010).

Usando información sobre el sabor, la palatabilidad del alimento es entonces integrada con señales de largo y corto plazo con respecto al estado nutricional. Una consecuencia de esta integración es que el impulso disminuye conforme el alimento es ingerido (denominado saciedad). A través de un proceso llamado homeostasis energética, la ingesta de alimento se ajusta sobre el tiempo para promover estabilidad en la cantidad de combustible almacenado como grasa (Morton et al., 2006).

Datos sugieren que la grasa es uno de los factores más importantes de atracción sensorial en los alimentos (Kimura, Okada, Endo, & Fujimoto, 2003).

La obesidad, por definición, resulta de la ingesta de calorías en exceso contra los requerimientos. Existen mecanismos biológicos que protegen contra la ganancia de peso así como la pérdida de éste. Interacciones entre factores ambientales que promueven la obesidad y sistemas de control homeostático contribuyen a la aparición de formas comunes de obesidad (Morton et al., 2006).

### **2.1.2.8.- Retroalimentación Negativa de la Adiposidad**

Señales circulantes informan al cerebro de los cambios en la grasa corporal y en respuesta a esta entrada, el cerebro hace ajustes adaptativos de balance de energía para estabilizar el almacén de grasas. Se proponen ciertos criterios para que una señal sirva como retroalimentación negativa: (1) que circulan a niveles proporcionales al contenido de grasa corporal y llegan al cerebro; (2) que promueven la pérdida de peso al actuar en sistemas neurales implicados en la homeostasis de energía; (3) que el bloqueo de estas acciones neuronales aumenta la ingesta de alimento y el peso corporal (Morton et al., 2006).

### *2.1.3.- ADICCIÓN Y ASPECTOS HEDÓNICOS*

El alimento cuenta con ciertas propiedades y características que le atribuyen un sentido adictivo. La “adicción” a alimentos palatables ha sido sugerida, con similitudes neuroquímicas y conductuales vistas en estudios con humanos y modelos animales [Avena et al. (2008); Gearhardt et al. (2011); Colantuoni et al. (2002)]. En animales de laboratorio, pueden observarse signos de síndrome de abstinencia (como el de los opioides) después de la administración de naloxona en casos en los cuales los animales tienen historia de sobreconsumo crónico de sacarosa. Además, la tolerancia cruzada y la sensibilización han sido reportadas entre el alcohol, anfetamina o cocaína y el sobreconsumo de sacarosa. Junto a estos comportamientos se presentan cambios concomitantes en los sistemas meso-límbico dopaminérgico y opioide que son consistentes con los efectos vistos en respuesta a la mayoría de las drogas de abuso, aunque los animales sean dependientes a la comida palatable (Avena & Gold, 2011).

Algunos alimentos podrían llegar a considerarse adictivos por los efectos que pueden llegar a tener sobre el cuerpo humano. De hecho, el azúcar es significativamente una sustancia que libera opioides y dopamina, por lo que podría esperarse que tenga un potencial adictivo (Avena et al., 2008).

Desde una perspectiva evolutiva, está en el mayor interés de los humanos tener un deseo inherente a la comida por sobrevivir. Aun así, este deseo que en un principio se trata de sobrevivencia puede desviarse, ciertas personas, incluyendo en particular a algunos pacientes obesos y bulímicos, pueden desarrollar una dependencia malsana a la comida palatable que llega a interferir con el bienestar (Avena et al., 2008).

Se ha visto en algunos experimentos que las ratas que tenían acceso por un tiempo a cierto alimento dulce/graso restringían su alimentación de chow estándar para luego darse “atracones” con el alimento palatable (Berner, Avena, & Hoebel, 2008). Esto podría interpretarse como una compensación por las calorías consumidas a través del alimento palatable, pero en realidad pareciera que las ratas aprendieron a esperar para recibir el alimento especial.

Durante años, se ha hablado del consumo del azúcar y su rol adictivo. Se cree que el consumo de ciertos alimentos repercute en sistemas biológicos parecidos a los que se ven afectados por las drogas. En un estudio conducido por Colantuoni et al. (2002) mostraron que el consumo excesivo de azúcar creó un estado parecido al observado por la administración de un antagonista opioide, estos se mostraron a través de signos comportamentales y neuroquímicos parecidos a los de un síndrome de abstinencia opioide. Los índices de ansiedad y el desbalance de DA/ACh fueron equitativamente similares a los del síndrome de abstinencia por morfina y nicotina, sugiriendo que las ratas se habían vuelto dependientes al azúcar.

El aumento en el interés por el estudio de la alimentación no homeostática se ha debido en parte a los esfuerzos por entender y disminuir la epidemia de obesidad. Aunque hemos aprendido sobre el comportamiento orientado a una recompensa en años recientes, particularmente en cuanto a la alimentación adictiva, aún hay que encontrar una intervención conductual prometedora (Avena & Gold, 2011).

Recompensas naturales, como la comida y los sabores dulces, activan el sistema dopaminérgico meso-límbico, mencionado como “el sistema recompensante del cerebro” (Barbano & Cador, 2007). Se ha demostrado en ratas que el acceso a una dieta alta en grasa, o a una elección entre alimentos ricos en calorías obtenidas de grasa y carbohidratos (dieta de “cafetería”), lleva a un peso corporal y adiposidad aumentadas, lo cual podría modelar la obesidad humana (Shalev et al., 2010).

Un estudio conducido por Lanza et al. (2014), muestra que una dieta palatable de cafetería (CAF) administrada desde el destete a ratas macho y hembra aumentó el consumo de alimento y fluidos. Así como indujo ganancia de peso corporal. Los resultados que obtuvieron en este estudio indicaron consistentemente que la alimentación CAF redujo signos de ansiedad. Con todo, no se puede deducir que la reducción de la ansiedad es un efecto específico producido por el alimento palatable, pero tampoco por otras dietas no palatables que inducen la obesidad. No se conocen los mecanismos que subyacen a la acción ansiolítica de la dieta CAF; sin embargo, varios sistemas de neurotransmisión que modulan la ansiedad y están relacionados con la alimentación y la conducta alimentaria podrían ser los candidatos.

Al final del experimento de Lanza et al. (2014), la administración de una dieta estándar durante la última semana revirtió parcialmente el efecto ansiolítico producido por la dieta CAF. Se podría suponer que la administración de una dieta de cafetería podría reducir síntomas de ansiedad, aunque evidentemente esto no quiere decir que la dieta estándar produce ansiedad, sino que los niveles basales de la ansiedad se ven disminuidos por la dieta CAF.

El atracón con comida es difícil de definir en estudios clínicos con humanos, tal vez porque hay una delgada línea entre lo que uno puede considerar simplemente una sobrealimentación normal y un atracón anormal. En una investigación por parte de Berner et al. (2008) se usó una modificación en la definición provista por el DSM-IV-TR y fue definida operacionalmente como consumir más de una comida en un periodo de tiempo discreto (2hrs) de la que se comería normalmente bajo condiciones similares.

Aunque el alimento rico en grasa puede causar efectos parecidos a los de la adicción, la falta de síndrome de abstinencia como en los opioides sugiere que el sistema opioide cerebral es afectado diferencialmente por la sobrealimentación con alimentos ricos en grasa que por la sobrealimentación con azúcar. Otros factores, como el que si el individuo es obeso o la presencia de alimento variado, pueden ser importantes en provocar signos de “adicción a la comida” (Avena & Gold, 2011).

## 2.2.- ALIMENTO

### 2.2.1.- *CONTENIDO MACRO-NUTRIMENTAL*

Escoger comer una comida específica en vez de otra depende de factores que incluyen la satisfacción hedónica y metabólica experimentada durante y después de la ingesta del alimento. Los alimentos ricos en grasas son una importante fuente de energía, contienen ácidos grasos esenciales y llevan vitaminas liposolubles (A, D, E, K) con varias funciones biológicas fundamentales (Gaillard et al., 2008).

Los lípidos forman parte de los tejidos de plantas y animales y son clasificados como a) esteroides; b) fosfolípidos; c) esfingomielinas; d) ceras; y, e) grasas. Los principales componentes de todas las grasas son los ácidos grasos, que pueden ser saturados, monoinsaturados o poliinsaturados. Existen 2 ácidos grasos poliinsaturados que no se pueden sintetizar, el ácido linoléico y el ácido alfa-linolénico, que deben obtenerse de la dieta y se les conoce como ácidos grasos indispensables. Éstos pertenecen a la familia n-6 ó n-3, conocidos como omega 6 y 3, respectivamente. Los ácidos grasos de cadena larga, como los omega 3, se asocian con la integridad celular en el SNC, en virtud de que son necesarios en la formación de nuevos tejidos y células, incluidas neuronas y células gliales. Estos ácidos grasos están involucrados en procesos de mielinización axonal y son componentes clave en la regulación de la función sináptica, lo que deriva en su importancia en el desarrollo neurocognitivo (Bitzer Kintero, Rosales Rivera, Velasco Ramírez, 2015).

En cuanto al consumo de grasas, Corwin et al. (1998) encontraron que el consumo diario de manteca en ratas altamente restringidas excedió significativamente la de otro grupo con baja restricción alimentaria. Las ratas compensaron el aumento de consumo de manteca disminuyendo el consumo de la dieta estándar. Lo que sugiere mecanismos de regulación de la ingesta calórica.

Se ha documentado que una dieta complementaria con un alto contenido en grasa vegetal (grasa poli-insaturada), bajo condiciones de ingesta equitativa de energía, puede reducir la ganancia de adiposidad durante la exposición a una dieta obesogénica más adelante en la vida (Shahkhalili, Macé, Moulin, Zbinden, & Acheson, 2011).

Ratas con alimento rico en grasa no mostraron signos de síndrome de abstinencia parecidos a los vistos con los opioides cuando recibieron naloxona, antagonista opioide, o durante el ayuno, como previamente se mostró con el azúcar (Colantuoni et al., 2002).

### *2.2.2- DISPONIBILIDAD DEL ALIMENTO*

La disponibilidad del alimento es un aspecto que se debe de considerar con suma importancia al hablar de conducta alimentaria. Se ha demostrado que si la comida es abundante y palatable, las señales metabólicas que existen para modular los circuitos cerebrales envueltos en el procuramiento del alimento y su valor recompensante, no pueden prevenir la hiperfagia y hay un estado de resistencia a estas señales en sujetos que son predispuestos a la obesidad (Zheng & Berthoud, 2007).

En la sociedad actual en la que vivimos, el alimento se encuentra altamente disponible, e incluso empaquetado en presentaciones fáciles de cargar, a bajo precio y altamente agradables a la vista, por lo que acceder a él no supone un gran reto. Existen explicaciones sobre la relación entre las señales metabólicas y la abundancia o disponibilidad del alimento, una de éstas es la propuesta por Zheng y Berthoud (2007), quienes argumentan que la explicación más escasa para esta respuesta asimétrica es que hubo presión evolutiva en la defensa contra la hambruna, pero no en defensa de la obesidad, por estas señales. En lo que se puede tomar como que la presión ambiental superó al sistema homeostático en la regulación del peso corporal, al menos en cuanto al límite superior.

Todos dependemos de la comida. Bajo circunstancias normales, esto puede no incluir las condiciones severas de alternar entre privación y festín que contribuye a un estado anormal. Las adaptaciones neuroquímicas observadas en el modelo de Colantuoni et al. (2002), cuando se alterna entre ayuno y atracón, pueden superar este proceso normal de habituación, sensibilizando al individuo a las propiedades activadoras de DA y opioides de los alimentos palatables.

Corwin et al. (1998) reportaron que un historial de restricción a cierto alimento no produjo cambios a largo plazo en el comportamiento de ingesta cuando el objeto se volvió más disponible, esto es que la disponibilidad del estímulo influye más que la restricción a éste. Los patrones del comportamiento de ingesta que resultaron de limitar el acceso a una opción alta en grasa no resultaron en cambios en la composición del cuerpo de las ratas.

Ciertos alimentos, en particular aquellos ricos en azúcares y grasa, son potentes recompensas que promueven el comer (aún en la ausencia de requerimiento energético) y disparan asociaciones aprendidas entre los estímulos y la recompensa. En términos evolutivos, esta propiedad de alimentos palatables solía ser ventajosa porque aseguraba que la comida fuera ingerida cuando estuviera disponible, permitiendo que la energía fuera almacenada en el cuerpo (como grasa) para necesidades futuras en ambientes donde las fuentes de alimento fueran escasas o no confiables. Sin embargo, en sociedades modernas, donde la comida está completamente disponible, esta adaptación se ha convertido en una carga (Lenoir, Serre, Cantin, & Ahmed, 2007).

La hipótesis del “genotipo ahorrativo” propone que los humanos están predispuestos al almacenaje de calorías en tiempos de plenitud para sobrevivir a futuros tiempos de escasez (Frazier et al., 2008). Bebés con bajo peso al nacer que rápidamente ganan peso fueron significativamente más propensos a ser obesos a los 3 años en comparación con aquellos que tuvieron peso normal al nacer y esto podría ser atribuido a esta teoría (Aisbitt, 2008).

### *2.2.3.- CICLO DE HAMBRE Y SACIEDAD*

Con respecto a los efectos del alimento sobre el cuerpo, existen dos términos que se han estado utilizando: uno de ellos es el de saciación, que es la supresión de un episodio de alimentación; y saciedad, que es el intervalo durante el cual no se come, después de un episodio de alimentación. (De Graaf, 2012; Scalfani, 2013).

#### **2.2.3.1- Saciación**

Scalfani (2013) menciona que la primera hormona de saciación descubierta fue la Coleostocinina, la cual se libera por las células intestinales al ingerir alimento, después varios estudios identificaron a otras hormonas intestinales como el péptido parecido al glucagón y el péptido tirosina-tirosina.

El sistema gustativo es un sistema sensor de nutrientes que informa al cerebro y a tracto gastrointestinal sobre la entrada de nutrientes (De Graaf, 2012).

Al igual que en la saciedad, se cree que mientras más sólido es un alimento, mayor es la saciación esperada (De Graaf, 2012). Mientras que mascar más está directamente relacionado con una mayor exposición oro-sensorial. La regulación a corto plazo de la ingesta de alimento controla qué, cuándo y cuánto comemos en un día o en una comida. Esta regulación resulta por una respuesta integrada desde señales neurales y humorales que se originan de diferentes órganos: cerebro, tracto gastrointestinal y tejido adiposo (Karhunen, Juvonen, Huotari, Purhonen, & Herzig, 2008).

### **2.2.3.2.- Saciedad**

La saciedad es disparada en la ingestión de nutrientes por la distensión gástrica y la liberación de factores intestinales como la colecistocinina (CCK). Algunas de estas 'señales de saciedad' son transmitidas al cerebro vía aferencias vagales que hacen sinapsis en el núcleo del tracto solitario (NTS) (Morton et al., 2006; Sclafani, 2013).

En cuanto al estado de los alimentos en relación con la saciedad, De Graaf (2012) discute que aumentar la viscosidad/estado sólido de productos diarios está asociado con aumentar la saciedad esperada. Esto abre posibilidades de pensar que la textura juega un papel importante en la determinación de la saciedad.

La saciedad en el hombre es, al menos en parte, específica. En promedio, un alimento es consumido hasta que deja de parecer placentero, así el consumo se detiene antes de que el alimento se vuelva aversivo (Rolls, Rolls, Rowee, & Sweeney, 1981). A su vez, esta saciedad se puede extender al sistema visual (Rolls, Rolls, & Rowe, 1983).

### **2.2.3.3.- Apetencia**

Este término fue propuesto por Sclafani (2013), para referirse a los procesos post-orales que aumentan la ingesta de alimento y la preferencia de alimento, para distinguirlos de los procesos de saciación que inhiben la ingestión.

Existe evidencia que implica a los sistemas centrales de DA en la preferencia condicionada a un sabor y la estimulación del apetito, mientras que el señalamiento



opioide central parece no tener un condicionamiento post-oral a la glucosa. El apetito es estimulado no sólo por los sabores palatables de alimentos ricos en grasa y azúcar sino también por las acciones post-orales de los nutrientes (Sclafani, 2013)

#### **2.2.3.4.- Apetito**

La diferencia entre hambre y apetito radica en que el hambre refleja una disposición a comer, mientras que el apetito refleja una predisposición a comer un alimento en particular (Rolls et al, 1982).

### **2.3.- DESARROLLO Y PERÍODOS CRÍTICOS**

La nutrición es un factor ambiental muy importante en la prevalencia de la obesidad. Por varios años, la nutrición de los adultos ha sido considerada como el factor clave de la obesidad (Zhang, Hua, Wang, & Sun, 2007). Recientemente, el efecto de la nutrición temprana en la obesidad tardía ha sido estudiado. La información epidemiológica y experimental sostiene que la nutrición perinatal juega un papel importante en la obesidad durante la adultez. Información acerca del efecto de la antropometría durante el nacimiento en cuanto a la obesidad de adultos, generalmente muestra que hay una relación en forma de 'U', con bajo y alto peso al nacimiento prediciendo la adiposidad (Martorell, Stein, & Schroeder, 2001; Symonds & Gardner, 2006).

Los estados tempranos nutricionales parecen ser un factor determinante para el desarrollo de la obesidad. Poco se sabe acerca de que las manipulaciones de la dieta en etapas pre- y post-natal alteran la respuesta de los adultos descendientes a las dietas altas en grasa, altamente palatables (Shalev et al., 2010).

Mientras que los mecanismos que subyacen los orígenes de las preferencias de alimento en la vida temprana no están bien entendidos, hay evidencia de que la exposición a un suplemento excesivo de alimentos palatables que son altos en grasa y azúcar altera el desarrollo de sistemas centrales involucrados en la regulación de la motivación y la recompensa (Ong & Muhlhausler, 2014).

Durante los primeros estadios del desarrollo la presencia de los macro y micronutrientes es imprescindible para asegurar un crecimiento sano del encéfalo y la médula espinal, esto implica procesos complejos como el crecimiento masivo del tejido nervioso, la diferenciación celular, sinaptogénesis y maduración de los sistemas de neurotransmisión y neuromodulación. Las alteraciones nutricionales dan a lugar un menor peso del SNC, lo que afecta principalmente estructuras cerebrales como el hipocampo, el hipotálamo y la corteza cerebral. Estas alteraciones podrían dar lugar a un retraso en el procesamiento de la información sensorial que alcance las estructuras superiores del sistema nervioso (Bitzer Kintero et al., 2015).

Shahkhalili et al. (2011) expusieron a ratas a distintos tipos de dietas que diferían en contenido macronutricional; las ratas que fueron destetadas con la dieta baja en grasa, alta en carbohidratos (BG:AC) mostraron mayor ganancia de peso corporal y grasa que los grupos destetados con alimento alto en grasa, bajo en carbohidratos (AG:BC) o contenido medio de grasa y medio de carbohidratos (MG:MC), cuando subsecuentemente fueron expuestas a una dieta obesogénica alta en grasa. Esto sugiere que la distribución energética de Grasa:Carbohidrato de la dieta de destete, bajo condiciones específicas de la dieta, afecta el desarrollo tardío de un exceso de adiposidad, por una dieta alta en grasa.

Bastante se ha estudiado acerca de que la obesidad está asociada con la resistencia a la insulina y leptina. La leptina, que es primeramente expresada por tejido adiposo, como una hormona antiobesidad, puede promover el gasto de energía e inhibir la acumulación de grasa. Se demostró que alimentarse de una dieta isocalórica con alto contenido graso (aceite de soya) que además es rica en ácidos grasos libres poliinsaturados después del destete contribuyó a prevenir la adiposidad más adelante en la vida; esta acción puede estar correlacionada con alterar permanentemente la expresión genética de enzimas fundamentales para el metabolismo de la energía y los lípidos, aumentando la sensibilidad a la leptina y la insulina, que podría ser el mecanismo potencial subyacente a la programación nutrimental. Esto sugiere, entonces, que la etapa temprana del post-destete es un periodo sensible para una programación nutrimental (Zhang et al., 2007).

Datos provistos por Frazier et al. (2008), indican que un sencillo factor en el desarrollo temprano (post-destete), como la exposición a sacarosa, tiene efectos persistentes en la conducta motivada en adultos y la ganancia de peso. El examen más extenso de este comportamiento demostró que la exposición temprana a una dieta alteró el consumo y la vulnerabilidad para la obesidad. En este mismo estudio, 4 a 7 semanas de exposición al azúcar en la edad post-destete alteraron la búsqueda de azúcar y la ganancia de peso entre ratones que fueron expuestos a ambientes idénticos como adultos. Esta información enfatiza la importancia de una perspectiva de desarrollo que se extiende más allá de la gestación y el cuidado post-natal y sugiere que las dietas infantiles pueden intensificar o mejorar el impacto de un “genotipo ahorrativo”.

Existe información que apoya la hipótesis de que el número de células de grasa está determinado por el desarrollo a una relativamente temprana edad en roedores y que sólo una desnutrición prenatal severa puede reducir el número de células de grasa; al crecer, la cantidad de adipocitos no aumenta, si se genera obesidad, ésta es debido a un aumento en el tamaño (hiperplasia) de estas células (Eisen & Leatherwood, 1978). Se podría deducir de esto que la programación temprana juega entonces un papel muy importante en la posterior ganancia de peso, pues los mecanismos que entran en acción son diferentes.

Shalev et al. (2010), concluyeron que la exposición de la madre y la cría a una dieta altamente palatable alta en grasa y alta en azúcar durante el período crítico perinatal, incrementa el riesgo de desarrollar una condición parecida a la obesidad en ratas expuestas a la misma dieta palatable post-destete, y este efecto puede estar acompañado de adaptaciones en el sistema dopaminérgico mesostriatal relacionado a la recompensa.

El periodo crítico para la ganancia de peso en la infancia que tiene el mayor impacto en el peso y salud durante la adolescencia aún no está claro (Shehadeh, Weitzer-Kish, Shamir, Shihab, & Weiss, 2008).

### *2.3.1.- ETAPA PRENATAL*

Se ha reconocido que la programación fetal es una clave determinante para la manifestación del fenotipo y la presencia de enfermedades del adulto. Modelos experimentales (animales) que involucran restricción dietética en gestación han demostrado la influencia de la desnutrición materna sobre la programación de la resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión; el primer trimestre del embarazo representa un período crítico de vulnerabilidad para el desarrollo subsiguiente de obesidad, sobre todo porque ciertos sistemas de neurotransmisión aún están en formación y maduración (Mendieta-Zerón et al., 2007).

### *2.3.2.- ETAPA NEONATAL*

Se ha reconocido que la programación fetal es una clave determinante para la manifestación del fenotipo y la presencia de enfermedades del adulto. Modelos experimentales (animales) que involucran restricción dietética en gestación han demostrado la influencia de la desnutrición materna sobre la programación de la resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión; el primer trimestre del embarazo representa un período crítico de vulnerabilidad para el desarrollo subsiguiente de obesidad, sobre todo porque ciertos sistemas de neurotransmisión aún están en formación y maduración (Mendieta-Zerón et al., 2007).

## **2.4.- NEUROTRANSMISORES IMPLICADOS EN LA CONDUCTA ALIMENTARIA**

### *2.4.1.- MONOAMINAS*

Estudios reportan que una dieta alta en grasa produce una ganancia significativamente alta de peso (+37.8%) y ganancia de tejido adiposo (epidídimo, +306%) (Kim, Bae, & Lim, 2013). Además, en una dieta alta en grasa, se pudo encontrar que el nivel de serotonina en el plasma sanguíneo fue significativamente más bajo en ratones obesos en comparación con los delgados, pero los niveles individuales de dopamina y noradrenalina sólo mostraron una pequeña diferencia en la distribución pero sin alcanzar significancia estadística (Kim, et al. 2013).

#### **2.4.1.1.- Dopamina**

La DA está involucrada en el sistema recompensante del cerebro, suscitando sentimientos de placer y reforzamiento para motivar a una persona a realizar o repetir ciertas actividades (Wang, Volkow, & Fowler, 2002). Sin embargo, estudios señalan que la dopamina no parece estar implicada en la percepción de la palatabilidad del alimento, per sé, más bien la dopamina parece estar implicada en la anticipación de un estímulo altamente relevante, como sería el alimento palatable, pero no en su consumo (Barbano & Cador, 2007).

La DA ha sido el neurotransmisor que mejor se ha podido estudiar y está mejor caracterizado en relación con la conducta hedónica. Es un neurotransmisor (NT) clave modulando la recompensa (recompensas naturales y drogas), la cual es principalmente modulada a través de sus proyecciones del ATV al NAcc. En adición a su relación con el condicionamiento, la DA está también involucrada en la motivación para realizar comportamientos necesarios para procurar y consumir alimento. En efecto, el papel de la DA en cuanto a la recompensa del alimento ha sido asociado con la importancia motivacional o el 'querer/buscar' el alimento, en oposición al 'gustar' del alimento. Las propiedades hedónicas ('gustar') del alimento parecen depender de la neurotransmisión de, entre otros, opioides, canabinoides y GABA (Berridge, 2009).

Estas propiedades de 'gustar' del alimento son procesadas en regiones de recompensa incluidas el hipotálamo lateral, NAcc, pálido ventral, corteza orbitofrontal e ínsula (área primaria del gusto en el cerebro) (Volkow et al., 2011).

Estudios de imagen en el cerebro de humanos han mostrado que la liberación de dopamina cuando los humanos encuentran una señal de alimento correlaciona con sus calificaciones subjetivas de querer/buscar el alimento. Por el contrario, la activación de receptores opioides o canabinoides endógenos parecen estimular el apetito en parte por elevar el 'gustar' de la comida (e.g. la palatabilidad). Aunque estos dos mecanismos están separados, actúan en conjunto para modular la conducta alimentaria (Volkow et al., 2011).

La expresión aumentada de los transportadores de recaptación de dopamina en ATV puede contribuir al efecto inhibitorio de las hormonas relacionadas con la adiposidad en la recompensa alimentaria. La restricción energética aumenta las respuestas a los estímulos recompensantes como un mecanismo adaptativo que motiva a animales amenazados por insuficiencia calórica para buscar y obtener alimentos palatables. (Morton et al., 2006).

Barbano et al. (2009) evaluaron la participación de la dopamina (DA) y los opioides endógenos en cuanto al consumo y la motivación a la búsqueda del alimento y encontraron que el sistema dopaminérgico parece estar, en específico, más involucrada de una manera costo/beneficio en la modulación de la motivación para obtener alimento.

Johnson y Kenny (2010) demostraron que ratas obesas tienen receptores D2 de DA en estriado reducidos, lo que induce una alimentación incontrolada y compulsiva a dietas palatables y altas en grasa.

Evidencia pre-clínica muestra que la actividad disminuida de la DA en el ATV resulta en un dramático incremento del consumo de alimentos altos en grasa [alimento compuesto por 45% de grasas, de las cuales: 2.5gr de aceite de soya (insaturada) y 17.75gr de manteca (saturada) por cada 100 gramos] (Cordeira, Frank, Sena-Esteves, Pothos, & Rios, 2010).

#### **2.4.1.2.- Serotonina**

El triptófano, un aminoácido esencial, es convertido en varios compuestos como la serotonina (5-HT) y funciona como su precursor circulante, puede reducir el consumo de alimento y peso corporal. Dado que es sabido que la liberación de 5-HT cerebral afecta la saciedad y la ingesta de alimento, la administración de triptófano puede afectar la conducta alimentaria y por ende el peso corporal (Coşkun, Ozer, Gönül, Take, & Erdoğan, 2006).

Se ha reportado que niveles incrementados de 5-HT cerebral resultan en una ingesta disminuida de alimentos (Rotter, Prelusky, & Thompson, 1996). Los hallazgos reportados por Coşkun et al. (2006) indican que el triptófano suprime

significativamente la ingesta de alimento en ratones. El peso corporal disminuyó significativamente por el tratamiento repetido con triptófano. El triptófano, que es el precursor en la biosíntesis de 5-HT, es usado como un suplemento para elevar los niveles de serotonina en humanos.

#### *2.4.2.- OPIOIDES*

El sistema opioide parece estar funcionalmente relacionado con la evaluación de las propiedades hedónicas de la comida y su traducción a motivación alimentaria. El sistema opioide claramente regula la alimentación a través de la evaluación de las propiedades hedónicas de la comida (Barbano & Cador, 2007).

Bodnar (2004) propone 3 clases generales de mecanismos por los cuales el sistema endógeno de opioides modula la conducta alimentaria: (A) sensorial: sabor, olor, textura de la comida y señales que la acompañan, etc. e integración metabólica: señales post-ingesta relacionadas al provocar la ingesta de alimentos y la regulación del peso corporal; (B) integración emocional: palatabilidad, características hedónicas e incentivas de la comida, etc.; (C) Asuntos relacionados a necesidades energéticas: tipos de macronutrientes, estado homeostático del animal (incluyendo privación, lipo-privación o gluco-privación), tejido adiposo y modelos de obesidad, entre otros.

Barbano et al. (2009) evaluaron la participación de la dopamina y los opioides endógenos en cuanto al consumo y la motivación a la búsqueda del alimento y encontraron que al reducirse la neurotransmisión opioide disminuye la motivación para obtener alimento, esto posiblemente se deba a un decremento en la palatabilidad percibida por la recompensa alimentaria.

#### *2.4.3.- OTRAS SUSTANCIAS*

Algunos péptidos y otras sustancias tienen funciones específicas sobre la conducta alimentaria, como se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2.-** Efectos específicos de otras sustancias sobre el alimento y/o la elección de macronutrientes. Adaptado de *Barrios de Tomasi & Martínez Sánchez, 2015; Mendieta-Zerón, et al., 2007; Karhunen et al., 2008; Stratford & Kelley, 1999; Greenberg, 1993; Stanley, Willet, Donias, Ha, y Spears, 1993*. Aquellos que *aparecen en cursivas estimulan* la alimentación (*señales orexigénicas*) y los subrayados inhiben la alimentación (*señales anorexigénicas*).

<b><i>Galanina y Orexinas</i></b>	-Estimula el consumo de lípidos.
<b><i>Opioides</i></b>	-Estimula el consumo de proteínas.
<b><i>Neuropéptido Y</i></b>	-Estimula preferentemente el consumo de carbohidratos.
<b><i>AgRP</i></b>	-Estimula el consumo de alimento.
<b><i>Grelina</i></b>	-Señal de hambre que promueve la iniciación de la ingesta. Aumenta antes y cae después de una comida. Aumenta el número de comidas. Largo plazo.
<b><i>GABA</i></b>	-Estimula el consumo de alimento.
<b><u>Pro-opio-melano-cortina/CART</u></b>	-Inhibe el consumo de alimento.
<b><u>CRH</u></b>	-Inhibe el consumo de alimento.
<b><u>Leptina</u></b>	-Promueve la reducción de la ingesta energética por interacción con el Neuropéptido Y.
<b><u>Insulina</u></b>	-Regulación del balance energético.
<b><u>Colecistoquinina</u></b>	-Inhibe el consumo de alimento. Reduce el tamaño del alimento y la duración, no afecta la aparición de otro episodio de alimentación. Corto plazo.
<b><u>Polipeptido inhibidor gástrico. Péptido parecido al glucagón-1. Glucagón</u></b>	-Inhiben el consumo de alimento.
<b><u>PYY</u></b>	-Inhibe el consumo de alimento al disminuir el vaciado del estómago.
<b><u>Amilina</u></b>	-Inhibe el consumo de alimento.
<b><u>GABA</u></b>	-Probablemente la inhibición de neuronas GABA en la corteza del NAcc sea responsable de provocar una alimentación exacerbada.
<b><u>GLUTAMATO</u></b>	-Una inyección de glutamato al hipotálamo lateral lleva a una respuesta alimentaria dependiente de dosis-respuesta en ratas saciadas.



## 2.5.- ALIMENTACIÓN CONDICIONADA EN AUSENCIA DE NECESIDADES METABÓLICAS

El hambre hedónica puede ser inducida en ausencia de señales de depleción metabólica o durante la fase postprandial cuando aún hay bastante energía que absorber en los intestinos, esto por la exposición constante a pistas de comida y evocación de recuerdos e imágenes de alimento a lo largo del día (Berthoud, 2012).

Se ha sugerido que el ser humano nace con la habilidad de sentir cuando debe parar de comer, pero estas señales son sobrepasadas por la fuerte influencia del ambiente. El estudio de Rolls, Engell y Birch (2000) muestra que en los niños de 3 años no hubo diferencias en el consumo de alimento sin importar el tamaño de la porción servida, mientras que los niños de 5 años consumían más alimento conforme más grande fuera la porción. Esto sugiere que a esta edad los factores ambientales cobran una mayor importancia en la ingesta de alimento.

### 3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el estudio de problemas relacionados con la conducta alimentaria, como son el sobrepeso y la obesidad, se han utilizado abordajes variados, muchos de ellos utilizando modelos animales para explicar qué variables influyen en su generación. Entre las estrategias que se han utilizado están el variar el tiempo de exposición al alimento; restringir o privar al animal del mismo; variar el contenido nutricional y calórico de los alimentos disponibles o la combinación de ambas estrategias.

En algunos experimentos se ha visto que incluso los macronutrientes se pueden dividir en subgrupos, en el caso de las grasas, existen las saturadas y las insaturadas. De hecho el manejo con cada uno de ellos, se ha descrito que conlleva respuestas distintas, así, la ingesta con grasas insaturadas en la infancia parece prevenir atracones con comida hipercalórica en la vida posterior, en cambio las grasas saturadas causan el efecto contrario, haciendo que los animales expuestos en edades tempranas a este tipo de grasa adquieran predisposición por alimentarse en exceso con comida hipercalórica durante la edad adulta.

Diversos estudios han planteado que la infancia es una etapa del desarrollo que puede ser crítica para adquirir hábitos alimentarios que perduren el resto de la vida del individuo, no sólo como un fenómeno conductual sino también como una etapa en la que aún están en desarrollo diversas estructuras, vías y sistemas de neurotransmisión implicadas tanto en la regulación alimentaria como en los mecanismos implicados en la motivación, la gratificación y el reforzamiento a través de incentivos. No obstante, la mayoría de los estudios sobre las estrategias alimentarias encaminadas a lograr modelos adecuados de sobrealimentación se han realizado en adultos y son muy escasos aquellos en sujetos preadolescentes, que como se mencionó, integran una etapa crítica del desarrollo que puede influir de manera importante en la ingesta alimentaria de la vida adulta. Aún más escasos son los estudios que analizan la preferencia por distintos macronutrientes en la infancia y sus efectos en el consumo de dietas con diferente contenido calórico en la edad adulta.

Es así, que este trabajo se ha planteado intentar resolver la incógnita de cómo los patrones alimentarios de la vida adulta se ven influidos por aquellos mostrados en la pre-adolescencia, tomando en cuenta la cantidad de consumo y el contenido macro nutricional del alimento, utilizando un modelo animal para explicar esto. Una vez obtenida esta información, es posible plantear hipótesis relacionadas con los mecanismos neurofisiológicos implicados en la posible variación del patrón de conducta alimentaria. Esto representaría importantes beneficios para implementar estrategias para el manejo de enfermedades y complicaciones derivadas del consumo hipercalórico de los alimentos, así como el estudio ulterior de su sustrato neurobiológico.

## 4.- OBJETIVOS

### 4.1.- OBJETIVO GENERAL

Caracterizar la relación existente entre el contenido de macronutrientes (carbohidratos, grasas) y el consumo del alimento y la ganancia/pérdida de peso corporal bajo un régimen alimentario de exposición continua (destete, pre-pubertad) así como evaluar su efecto sobre la cantidad y cualidad del consumo de alimento en la adultez.

### 4.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Comparar la relación entre las calorías consumidas y la ganancia o pérdida de peso en la infancia de alimento estándar contra el alimento palatable.

-Comparar la relación entre las calorías consumidas y la ganancia o pérdida de peso en la adultez de alimento estándar contra el alimento palatable.

-Analizar las calorías consumidas en alimento estándar, alimento palatable y la combinación de macronutrientes palatables además de la ganancia o pérdida de peso en la infancia y la vida adulta.

## 5.- HIPÓTESIS

### 5.1.- HIPÓTESIS GENERAL

Las ratas expuestas al alimento palatable durante la preadolescencia presentarán un mayor consumo de kilocalorías totales tanto en la infancia como en la edad adulta y este efecto se presentará exacerbado en los grupos con disponibilidad a ambos alimentos con alto contenido en grasa y carbohidratos. Por otro lado, el peso corporal será mayor sólo en estos últimos grupos expuestos a ambos alimentos palatables, particularmente en la edad adulta.

### 5.2.- HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

-Las ratas expuestas en la infancia al alimento estándar consumirán una cantidad menor de kilocalorías en relación con aquellas expuestas al alimento palatable.

-Las ratas expuestas en la edad adulta al alimento estándar consumirán una cantidad menor de kilocalorías en relación con aquellas expuestas al alimento palatable.

-Las ratas expuestas a una combinación de macronutrientes grasa:carbohidratos consumirán una mayor cantidad de calorías en comparación con los otros grupos, tanto en la edad adulta como en la infancia.

## 6.- METODOLOGÍA

### 6.1.- VARIABLES

#### 6.1.1.- *VARIABLES INDEPENDIENTES*

Condición experimental:

-Contenido de macronutrientes en la pre-adolescencia

-Carbohidratos

-Grasas

-Carbohidratos y Grasas

-Alimento Estándar

-Alimentación en la adultez

-Dieta obesogénica

-Alimento Estándar

#### 6.1.2.- *VARIABLES DEPENDIENTES*

-Peso corporal

-Consumo de alimento (kilocalorías)

### 6.2.- PRUEBA PILOTO 1

Se aparearon 6 hembras de la cepa Wistar del bioterio del instituto de neurociencias (CUCBA, UdeG) de la ciudad de Guadalajara, Jalisco. A las 24 horas después del parto las camadas fueron igualadas a 11 crías por madre. A los 21 días de edad postnatal las ratas fueron destetadas, pesadas y separadas por sexo. Se usaron 24 crías macho, las cuales fueron colocadas en grupos de 4 en forma contrabalaceada, de manera que en cada grupo hubo machos de por lo menos 3 camadas distintas, se les dejó por un

período de 48 horas para adaptación. Los animales fueron mantenidos en condiciones ambientales de  $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$  de temperatura y con un ciclo luz/oscuridad de 8:00/20:00 horas. A los 23 días de edad empezó el procedimiento experimental. Las ratas fueron expuestas a uno de dos alimentos: alto contenido en carbohidratos (cereal froot-loops, marca kellogs) y alto contenido en grasas insaturadas (nuez de macadamia); en las dos condiciones tuvieron acceso simultáneo al alimento chow estándar y a agua *ad libitum*, excepto en el esquema intermitente. Las pruebas se realizaron desde el día indicado (23 de nacimiento) hasta los 40 días de edad de las ratas. Los dos grupos se dividieron en dos subgrupos, uno bajo un esquema intermitente y otro con un esquema de exposición continua al alimento. Los grupos bajo el esquema intermitente estuvieron privados de alimento durante 8 horas (10am a 6pm); dos días del experimento recibieron el alimento palatable y los días 3, 6, 9, 12 y 15 sólo recibieron el alimento estándar.

Los grupos quedaron de la siguiente forma:

-Carbohidratos e intermitente (ChI), n=6.

-Carbohidratos y continuo (ChC), n=6.

-Grasas e intermitente (GI), n=6.

-Grasas y continuo (GC), n=6.

-Control.

Este estudio sirvió para medir los consumos de estos alimentos que en el adulto se conoce que son palatables, pero no hay datos de los consumos en preadolescentes. Se contó con un grupo control extra, con el fin de medir la cantidad de alimento consumido estándar y su equivalente en kcal por día.

### 6.3 PRUEBA PILOTO 2

Se utilizaron 3 ratas macho durante 5 días para medir la palatabilidad de los alimentos (alimentos obesogénicos) escogidos para el segundo tratamiento del experimento. Durante los 3 primeros días las ratas sólo estuvieron expuestas a los 2

alimentos obesogénicos y agua ad libitum, durante el tercer y cuarto día las ratas tuvieron además acceso a alimento estándar, con el fin de comparar el consumo de los tres alimentos y evaluar la percepción hedónica.

#### 6.4.- ANIMALES

Se aparearon 12 hembras de la cepa Wistar del bioterio del instituto de neurociencias (CUCBA, UdeG) de la ciudad de Guadalajara, Jalisco. A las 24 horas después del parto las camadas fueron igualadas a 11 crías por madre. A los 21 días de edad postnatal las ratas fueron destetadas y separadas por sexo. Se usaron 60 crías macho, las cuales fueron colocadas en grupos de 3 ó 4 en forma contrabalaceada, de manera que en cada grupo hubo machos de por lo menos tres camadas distintas; se les dejó por un período de 48 horas para adaptación. Los animales fueron mantenidos en condiciones ambientales de  $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$  de temperatura y con un ciclo luz/oscuridad de 7:00/19:00 horas.

#### 6.5.- MATERIALES

Alimentos con contenido isoproteico:

- Alimento chow estándar (Purina rat chow 5001)
- Alimento alto en grasas insaturadas (nuez de macadamia)
- Alimento alto en carbohidratos (cereal froot-loops, marca kellogs)
- Alimento alto en carbohidratos:grasa 'mix/mix' (nuez de macadamia, azúcar glass y leche condensada).
- Alimento obesogénico 1 (chow estándar 40%, crema de cacahuete 60%).
- Alimento obesogénico 2 (chow estándar 40%, nuez de macadamia 30%, leche condensada 30%).



## 6.6.- PROCEDIMIENTOS

A los 23 días de edad empezó el procedimiento experimental (Llamado 1er tratamiento). Las ratas fueron expuestas a uno de estos alimentos: alto contenido en carbohidratos (cereal froot-loops, marca kellogs); alto contenido en grasas insaturadas (nuez de macadamia); alto en carbohidratos:grasa (nuez de macadamia, azúcar glass y leche condensada); chow estándar. En estas condiciones tuvieron acceso simultáneo al alimento chow estándar y a agua *ad libitum*. Las pruebas se realizaron desde el día indicado (día 23) hasta los 40 días de edad de las ratas.

Pasados los 40 días de edad, las ratas se mantuvieron en grupos con acceso *ad libitum* a chow estándar y agua. A los 65 días de edad las ratas fueron separadas en cajas individuales. A los 67 días se les tomó, durante 8 días, la línea base de consumo de alimento estándar, así como el peso (Pre-Línea Base). A los 75 días empezó el régimen alimentario obesogénico (duración de 28 días, llamado 2º Tratamiento), durante el cual las ratas tuvieron acceso *ad libitum* al agua y a los alimentos obesogénicos, quedando de esta manera:

-día 1, 3 y 5 de la semana: alimento obesogénico 1.

-día 2, 4 y 6 de la semana: alimento obesogénico 2.

-día 7 de la semana: chow estándar.

A los 103 de días de edad de las ratas, justo después del régimen obesogénico, se tomó una línea base posterior (Post-Tratamiento), esto para observar los cambios ocurridos después de haber estado en una dieta obesogénica.

Una semana después del Post-Tratamiento se tomó una Última Medida para evaluar la persistencia de los cambios tanto en los patrones de alimentación como en el peso.

Los grupos fueron los siguientes:

**-Control/Control (CON/CON):** sólo chow en la infancia y adultez.

**-Control/Obesogénico(Control):** sólo chow en infancia, obesogénico en la adultez.

**-Carbohidrato/Obesogénico (CHO):** chow y carbohidratos (froot-loops) en infancia, obesogénico en la adultez.

**-Grasa/Obesogénico (Grasa):** chow y grasa (nuez de macadamia) en infancia, obesogénico en la adultez.

**-CHO+Grasa/Obesogénico (CHO+Grasa):** chow, carbohidratos (froot-loops) y grasa (nuez de macadamia) en infancia, obesogénico en la adultez.

**-Mix/Obesogénico (MIX):** chow y 'mix'/mezcla de alimento (nuez de macadamia, azúcar glass y leche condensada) en la infancia, obesogénico en la adultez.

Nombre	1er Tratamiento	2° Tratamiento
<b>CONTROL</b>	Estándar	Dieta obesogénica
<b>CHO</b>	Estándar + Carbohidrato	Dieta obesogénica
<b>GRASA</b>	Estándar + Grasa	Dieta obesogénica
<b>CHO+GRASA</b>	Estándar + Carbohidrato + Grasa	Dieta obesogénica
<b>CON/CON</b>	Estándar	Alimento estándar
<b>MIX</b>	Estándar + Mezcla Carbohidrato y Grasa	Dieta obesogénica

\*Alimento estándar durante toda la vida del animal, excepto en color blanco.

Nacimiento de camadas	Estándar	Primer Tratamiento	Estándar	Línea Base	Reto Obesogénico	Post Tratamiento	Estándar	Última medida
Día 0	Día 21	Día 23-41	Día 42-66	Día 67-74	Día 75-103	Día 103-111	Día 111-117	Día 118
	Destete	Estándar Palatable +	Sin medición	Estándar	Segundo Tratamiento	Estándar	Sin medición	Estándar
	Infancia	Pre-adolescencia	Adolescencia	Inicia Adultez				

## 7.- RESULTADOS

### 7.1.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las pruebas piloto no se realizaron análisis estadísticos debido a la n pequeña y porque sólo se buscaba tomar una decisión para plantear la metodología del trabajo de investigación, así como para buscar el alimento ideal para la dieta obesogénica y medir la palatabilidad de éste.

Se realizó un ANOVA para grupos mixtos de parcelas divididas (p,q) de dos vías para cada condición; el factor A fueron los grupos, con 6 niveles; el factor B fueron las semanas de medición, con 3 ó 4 niveles, dependiendo del caso. Las variables dependientes fueron el peso y el consumo de alimento en kilocalorías.

Para el caso de la condición llamada “última medida” y para la infancia se realizó un ANOVA de una vía para grupos independientes; donde el factor A fueron los grupos, con 6 niveles y la variable dependiente fue el peso.

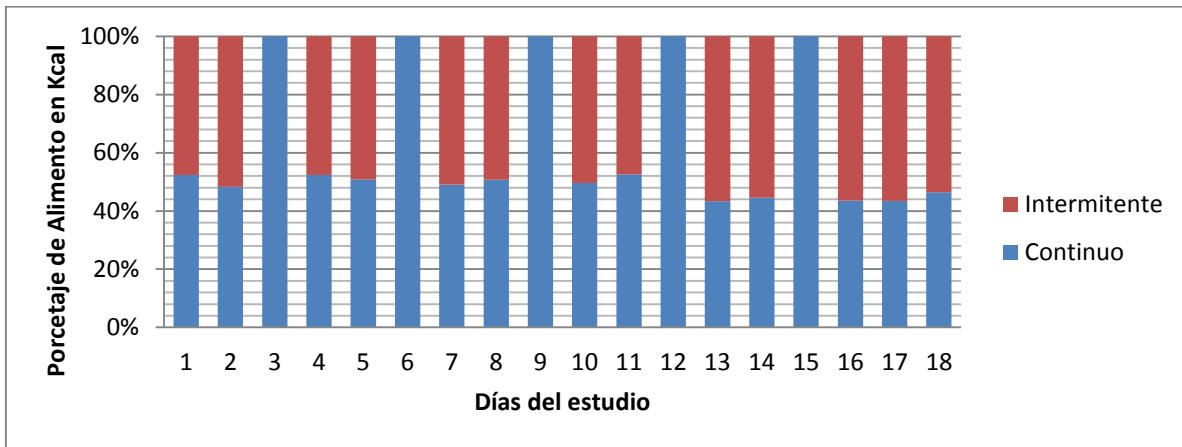
Una vez realizados los ANOVA se procedió a una comparación de medias con pruebas a posteriori (Tukey) si se obtenía una  $p=0.05$  o inferior.

Para realizar los ANOVA se utilizó el programa ESTADIS y para las comparaciones de medias se utilizó el programa COMPAMUL (comparaciones múltiples).

Para los ANOVA de dos factores sólo se reportaran las comparaciones de medias que tienen base con nuestros objetivos, puesto que en un diseño de 6x4 o 6x3 se obtienen tantas comparaciones que algunas quedan fuera de lugar para esta investigación.

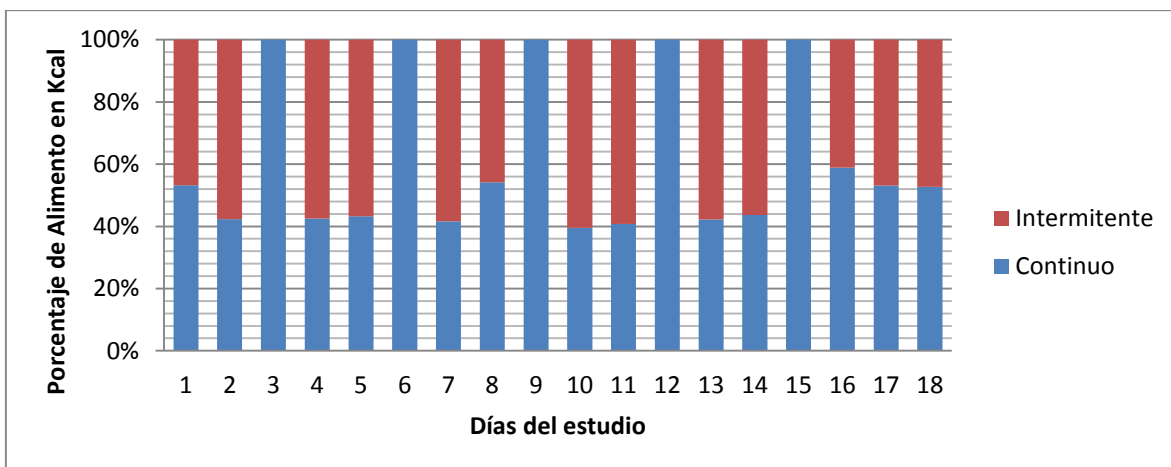
## 7.2.- PRUEBA PILOTO 1

Con la finalidad de comprender el efecto del tratamiento (continuo o intermitente) se analizó el consumo total de alimento (en porcentaje) y se aprecia que los grupos Intermitente y Continuo consumieron casi la misma proporción, por lo cual no se perciben diferencias entre el consumo total de alimento por grupo a través del estudio, para carbohidratos. En infancia.



**Figura 7.2.1.** Consumo de alimento palatable (carbohidratos) durante la infancia. El eje y muestra el porcentaje de consumo de alimento en kcal; el eje x muestra los días del estudio. En rojo el grupo intermitente y en azul el grupo continuo. Los días 3, 6, 9, 12 y 15 sólo aparecen en azul ya que esos días no se les presentaba alimento palatable.

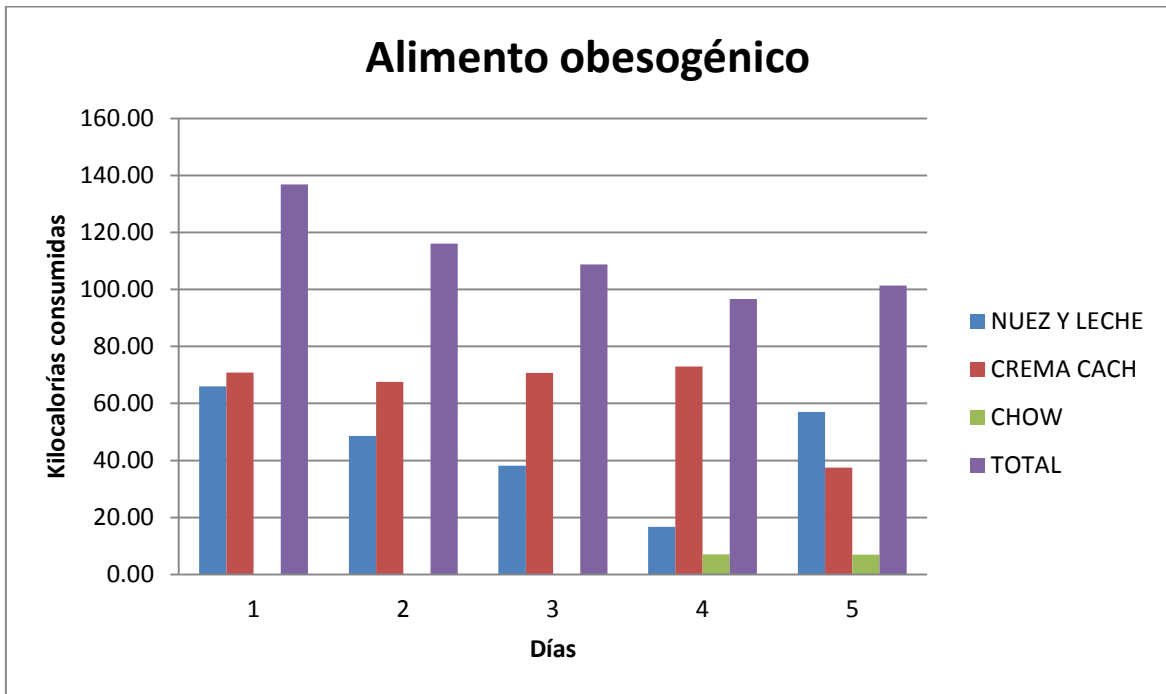
La figura 7.2.2 muestra que los grupos Intermitente y Continuo consumieron casi la misma proporción, por lo cual no se perciben diferencias entre el consumo total de alimento por grupo a través del estudio, para grasas. En infancia.



**Figura 7.2.2.** Consumo de alimento palatable (grasa) durante la infancia. El eje y muestra el porcentaje de consumo de alimento en kcal; el eje x muestra los días del estudio. En rojo el grupo intermitente y en azul el grupo continuo. Los días 3, 6, 9, 12 y 15 sólo aparecen en azul ya que esos días no se les presentaba alimento palatable.

### 7.3.- PRUEBA PILOTO 2

La figura 7.3.1 muestra que los alimentos presentados (nuez y leche; crema de cacahuate) poseen palatabilidad para las ratas, en los días 4 y 5 los animales también tuvieron acceso al alimento estándar (chow) y se puede notar una devaluación de éste último.

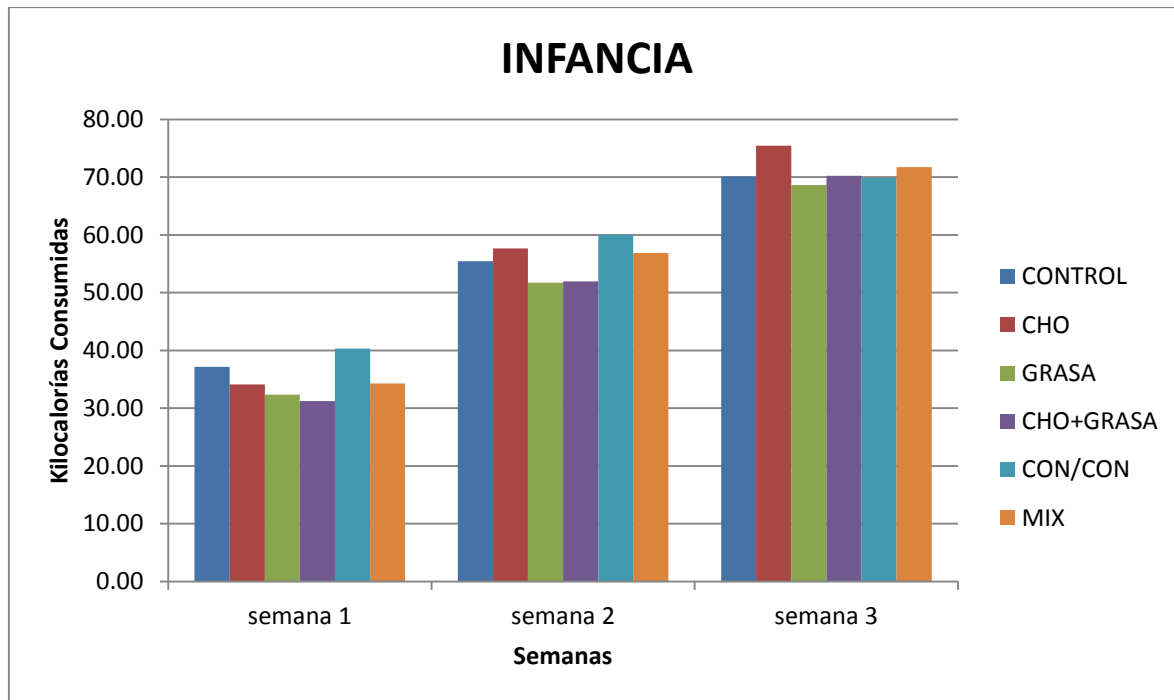


**Figura 7.3.1.** Consumo de alimento obesogénico en prueba piloto. El eje y muestra las kilocalorías consumidas y el x los días que estuvieron a prueba. Los días 1, 2 y 3 sólo tuvieron alimento obesogénico que consistía en nuez, lechera y chow y crema de cacahuate con chow. La barra morada muestra el consumo total de kilocalorías para cada día.

#### 7.4.- PRIMER TRATAMIENTO (INFANCIA)

##### -CONSUMO DE ALIMENTO DURANTE LA INFANCIA

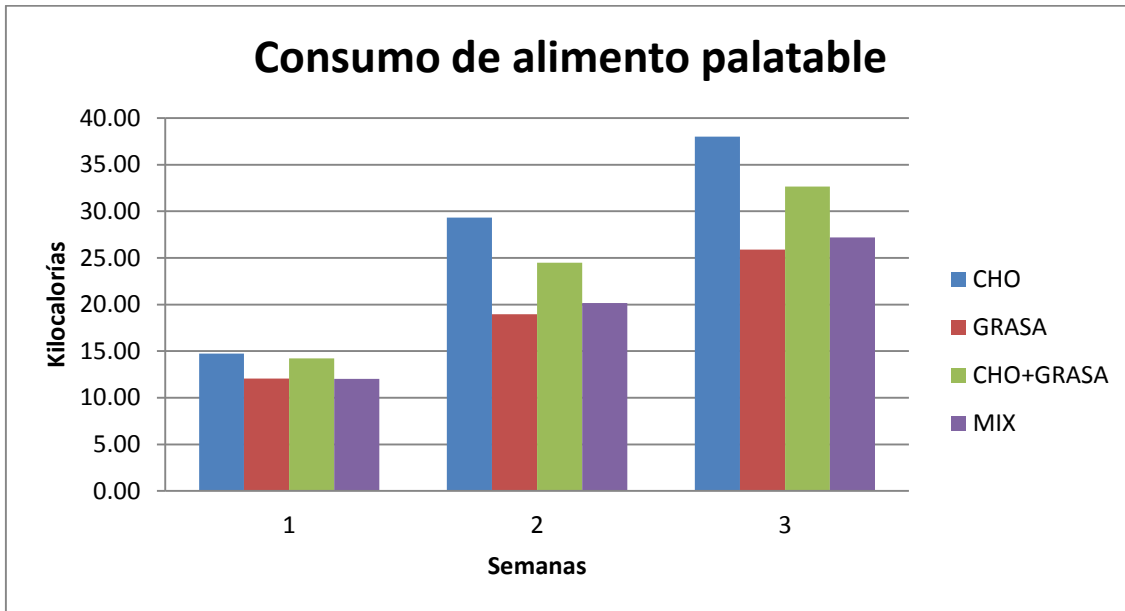
No se realizó estadística en esta etapa, esto debido a que las ratas estaban en grupos de 3 ó 4 por caja y no se pudo tomar el consumo individual, sin embargo parece haber una tendencia en la infancia que muestra que el grupo expuesto a carbohidratos fue el que más kilocalorías consumió (figura 7.4.1). Las ratas durante la infancia consumieron más alimento estándar que palatable, excepto en el grupo que tenía acceso a carbohidratos, que comió alrededor de 50-50.



**Figura 7.4.1.** Consumo total de alimento (palatable+estándar) en la infancia. El eje y muestra las kilocalorías consumidas y el x las semanas (6 días por semana) que duró el estudio. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CONTROL= alimento estándar (AE), CHO= AE + carbohidrato, GRASA= AE + grasa, CHO+GRASA= AE + carbohidrato + grasa, CON/CON= AE, MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas.

**-CONSUMO DE KILOCALORÍAS EN INFANCIA, SÓLO ALIMENTO PALATABLE:**

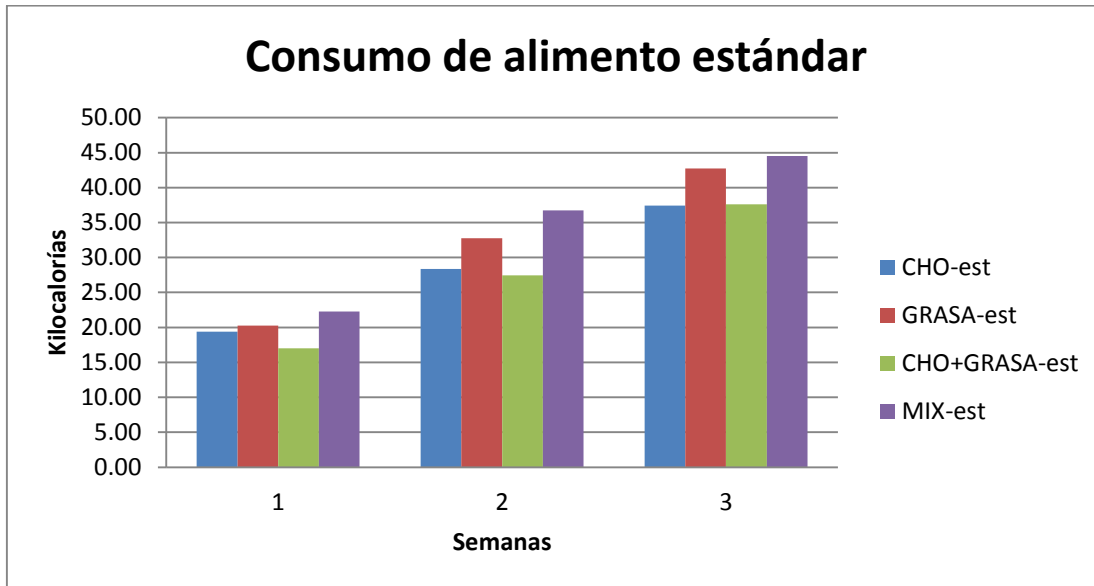
De los grupos con acceso a alimento palatable, fue el grupo CHO el cuál consumió más con respecto a los otros, sin embargo esto sólo parece una tendencia (FIGURA 7.4.2).



**Figura 7.4.2.** Consumo total de alimento (sólo palatable) en la infancia. El eje y muestra las kilocalorías consumidas y el x las semanas (6 días por semana) que duró el estudio. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CONTROL= alimento estándar (AE), CHO= AE + carbohidrato, GRASA= AE + grasa, CHO+GRASA= AE + carbohidrato + grasa, CON/CON= AE, MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas.

-CONSUMO DE **KILOCALORÍAS**, SÓLO DE ALIMENTO ESTÁNDAR:

Los grupos con acceso a grasa y una mezcla semi-sólida rica en grasas y carbohidratos fueron las que más alimento estándar consumieron (figura 7.4.3).

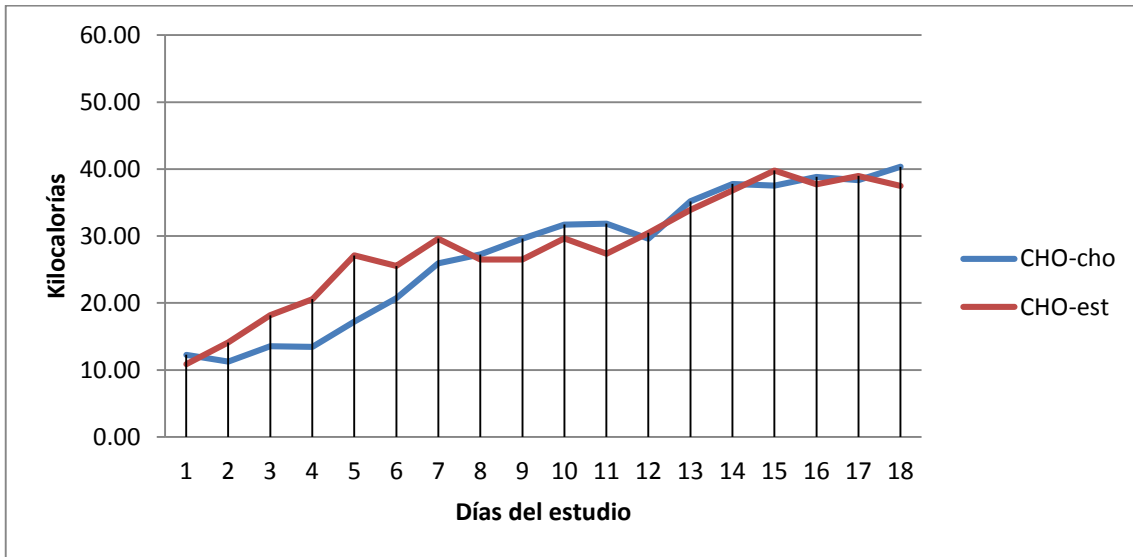


**Figura 7.4.3.** Consumo total de alimento (sólo estándar) en la infancia. El eje y muestra las kilocalorías consumidas y el x las semanas (6 días por semana) que duró el estudio. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CONTROL= alimento estándar (AE), CHO= AE + carbohidrato, GRASA= AE + grasa, CHO+GRASA= AE + carbohidrato + grasa, CON/CON= AE, MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas.



**-GRUPO CHO, CONSUMO DE ALIMENTO EN KILOCALORÍAS:**

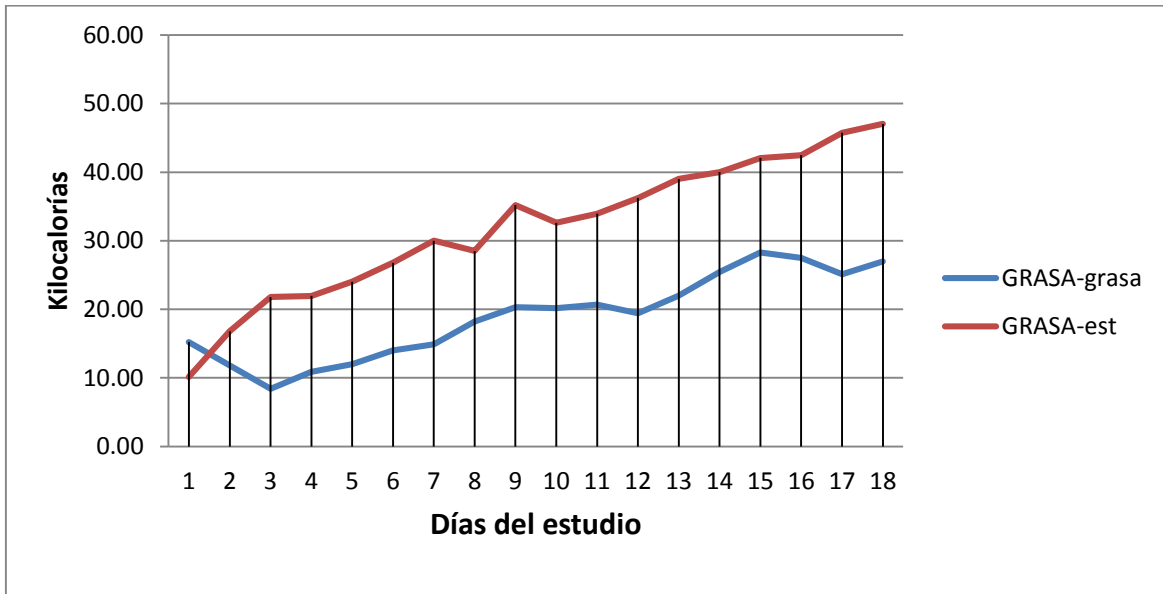
Este grupo consumió la mitad de sus kilocalorías en alimento estándar y palatable (figura 7.4.4).



**Figura 7.4.4.** Consumo de alimento estándar y palatable en el grupo cho. El eje y muestra las kilocalorías consumidas y el x los días que duró el estudio. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia, CHO= alimento estándar + carbohidrato; cho= alimento carbohidrato, est= alimento estándar.

**-GRUPO GRASA, CONSUMO DE ALIMENTO EN KILOCALORÍAS:**

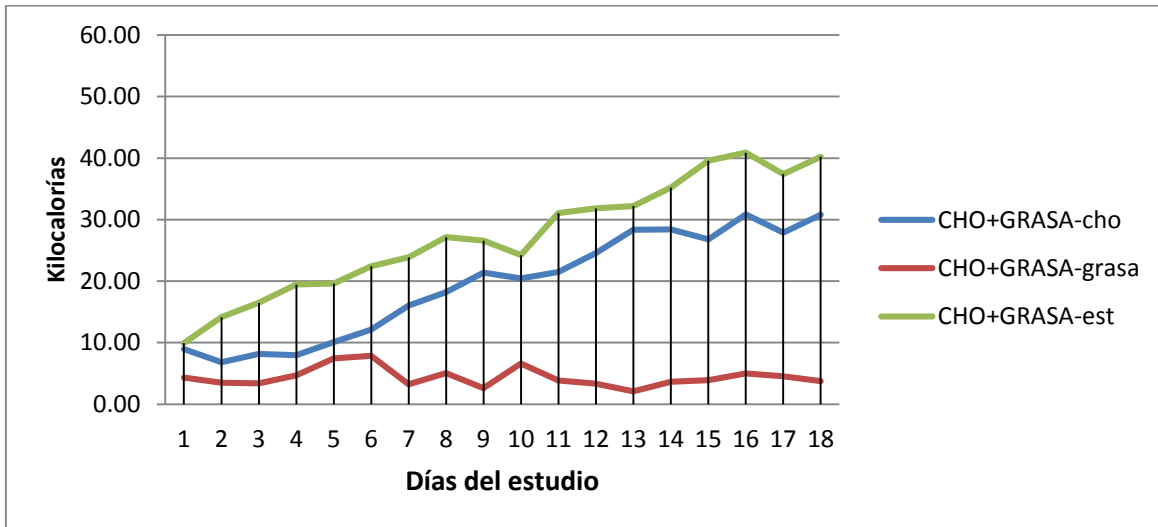
Este grupo consumió más de sus kilocalorías en alimento estándar que en palatable (figura 7.4.5).



**Figura 7.4.5.** Consumo de alimento estándar y palatable en el grupo grasa. El eje y muestra las kilocalorías consumidas y el x los días que duró el estudio. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: GRASA= alimento estándar + grasa; grasa= alimento graso, est= alimento estándar.

**-GRUPO CHO+GRASA, CONSUMO DE ALIMENTO EN KILOCALORÍAS:**

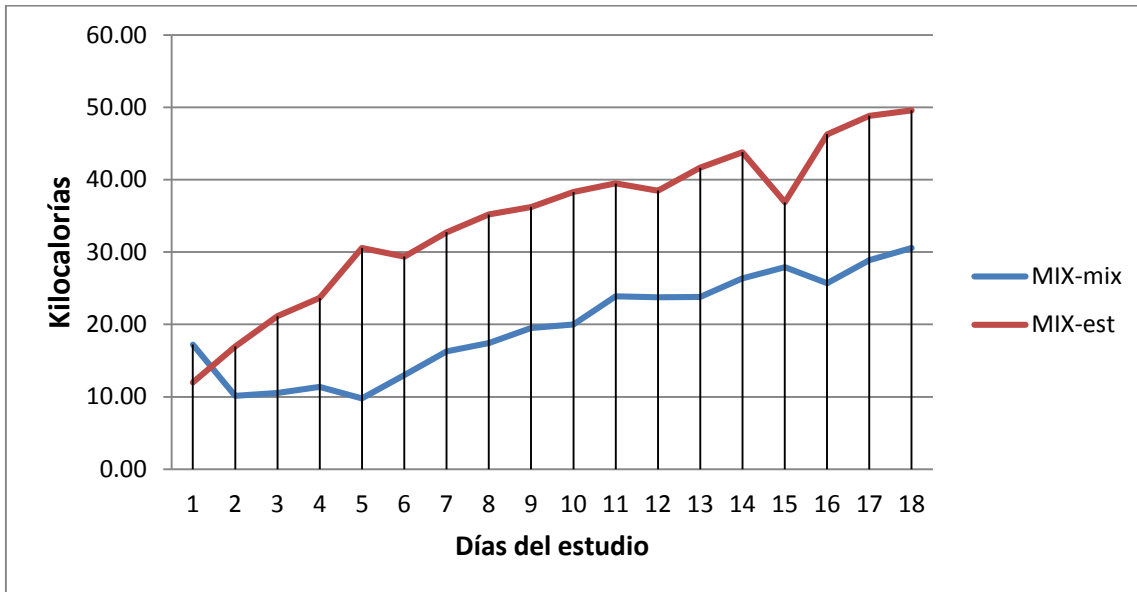
Este grupo consumió la mitad de sus kilocalorías en alimento estándar y palatable, del cual consumió más carbohidratos que grasas (figura 7.4.6).



**Figura 7.4.6** consumo de alimento estándar y palatable en el grupo cho+grasa. El eje y muestra las kilocalorías consumidas y el x los días que duró el estudio. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CHO+GRASA= alimento estándar+ carbohidrato + grasa; cho= alimento carbohidrato, grasa= alimento graso, est= alimento estándar.

**-GRUPO MIX, CONSUMO DE ALIMENTO EN KILOCALORÍAS:**

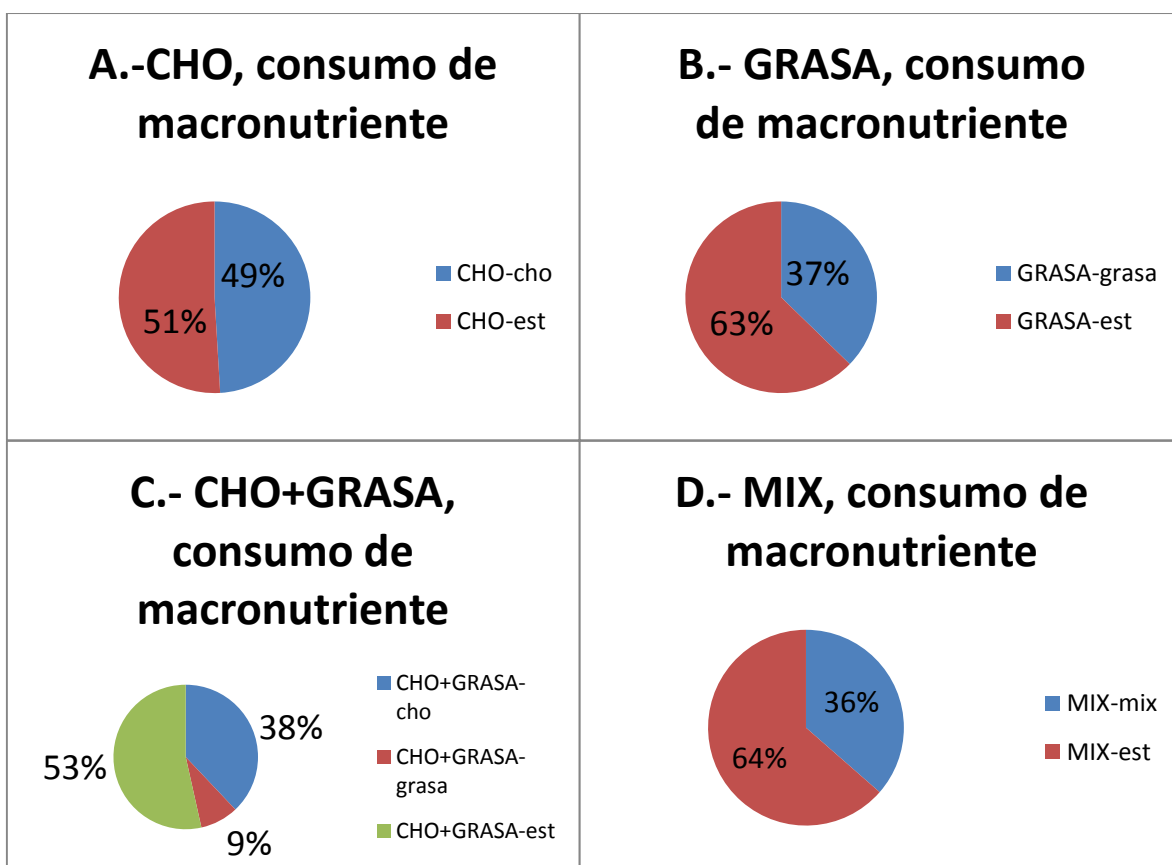
Este grupo consumió la mayoría de sus kilocalorías en alimento estándar (figura 7.4.7).



**Figura 7.4.7.** Consumo de alimento estándar y palatable en el grupo mix. El eje y muestra las kilocalorías consumidas y el x los días que duró el estudio. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas; mix= alimento graso y carbohidrato (mezclado), est= alimento estándar.

**-DISTRIBUCIÓN ENERGÉTICA, ÚLTIMA SEMANA DE INFANCIA, TOTAL**

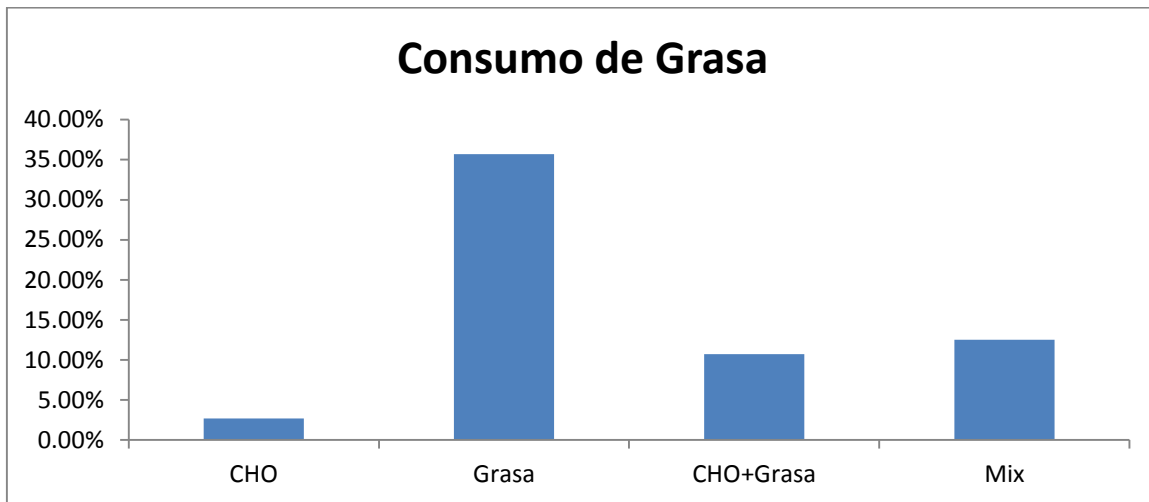
La figura 7.4.8 resume la distribución energética del alimento consumido durante la última semana para todos los grupos que tuvieron acceso al alimento estándar. El consumo del grupo Grasa y el grupo Mix es similar; la distribución energética del grupo CHO corresponde a un 50/50; mientras que en el grupo CHO+GRASA el consumo del alimento estándar corresponde a la mitad del consumo de alimento palatable, sin embargo el alimento palatable de elección fue el carbohidrato.



**Figura 7.4.8.** Distribución energética por grupos del consumo de cada alimento, desglosado. El panel A muestra el consumo por macronutriente para el grupo cho. El panel B muestra el consumo por macronutriente para el grupo grasa. La figura c muestra el consumo por macronutriente para el grupo cho+grasa. La figura d muestra el consumo por macronutriente para el grupo mix. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CHO= alimento estándar (AE) + carbohidrato, GRASA= AE + grasa, CHO+GRASA= AE + carbohidrato + grasa, MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas; cho= alimento carbohidrato, grasa=alimento graso, mix= alimento graso y carbohidrato (mezclado), est= alimento estándar.

## **-DISTRIBUCIÓN ENERGÉTICA, ÚLTIMA SEMANA DE INFANCIA, GRASA**

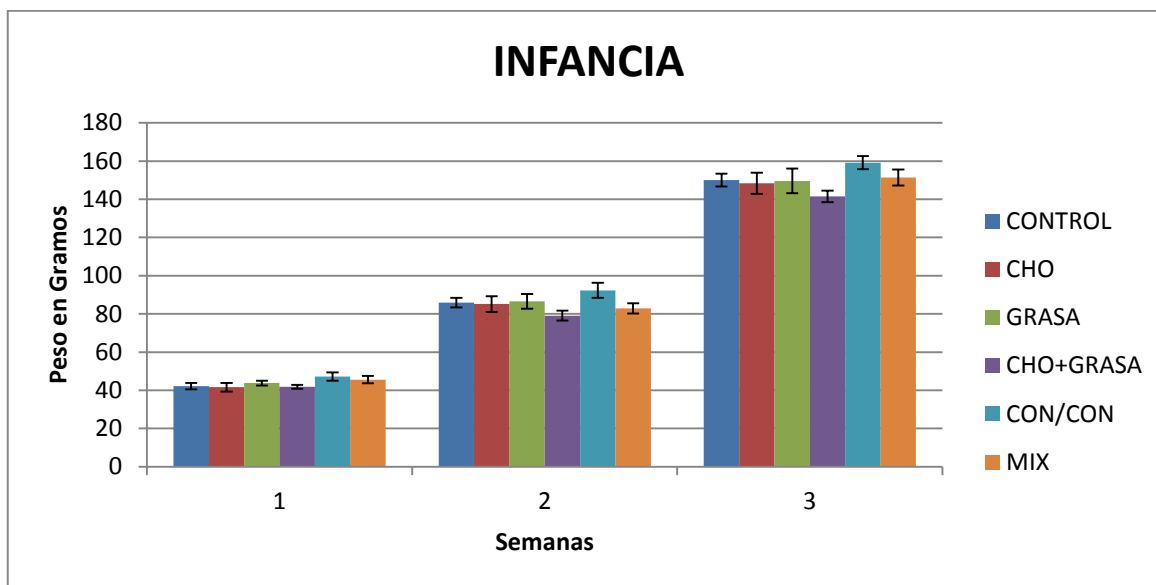
Con fines de mostrar el consumo de grasa por grupos, y descartar un efecto de ésta, se muestra el consumo sólo de grasa durante la última semana de la preadolescencia.



**Figura 7.4.9.** CONSUMO DE GRASA DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA DE INFANCIA. EL EJE Y MUESTRA EL PORCENTAJE DE GRASAS QUE CADA GRUPO CONSUMIÓ, EL EJE Y MUESTRA AL GRUPO.

## -PESO TOTAL en INFANCIA

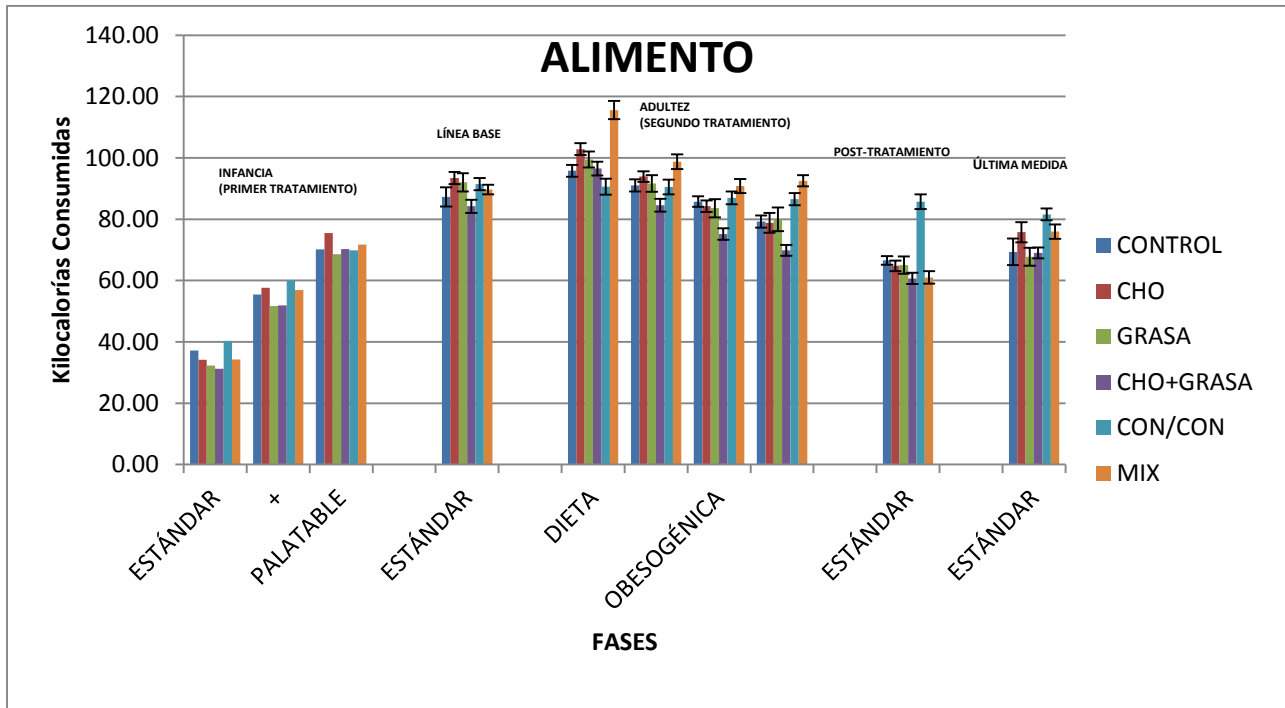
No hubo diferencias significativas entre grupos en esta etapa ( $F(5,54)=1.63$ ;  $P=0.1676$ ). Lo que implica que no existen diferencias ni al principio ni al final de esta fase (figura 7.4.9).



**Figura 7.4.10.** Peso total en la infancia. El eje y muestra el peso corporal en gramos y el x las semanas que duró esta fase. No hubo diferencias significativas ni al inicio ni al final del estudio, entre grupos. Barras muestran promedio  $\pm$  es. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CONTROL= alimento estándar (AE), CHO= AE + carbohidrato, GRASA= AE + grasa, CHO+GRASA= AE + carbohidrato + grasa, CON/CON= AE, MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas.

## 7.5.- INTEGRACIÓN ALIMENTO EN KILOCALORÍAS (ADULTEZ)

La figura 7.5.1 muestra la integración de todas las fases (Infancia, Línea base, Adultez, Post-Tratamiento y Última medida) para la variable dependiente de kilocalorías consumidas.



**Figura 7.5.1.** Consumo de alimento a lo largo de todo el estudio. En el eje y se puede apreciar el consumo de alimento en kilocalorías, el eje x muestra las distintas dietas a las que las ratas estuvieron expuestas, mientras que los rótulos por encima de las barras muestran la fase en la que se encontraban. Barras muestran promedio  $\pm$  es. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CONTROL= alimento estándar (AE), CHO= AE + carbohidrato, GRASA= AE + grasa, CHO+GRASA= AE + carbohidrato + grasa, CON/CON= AE, MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas.



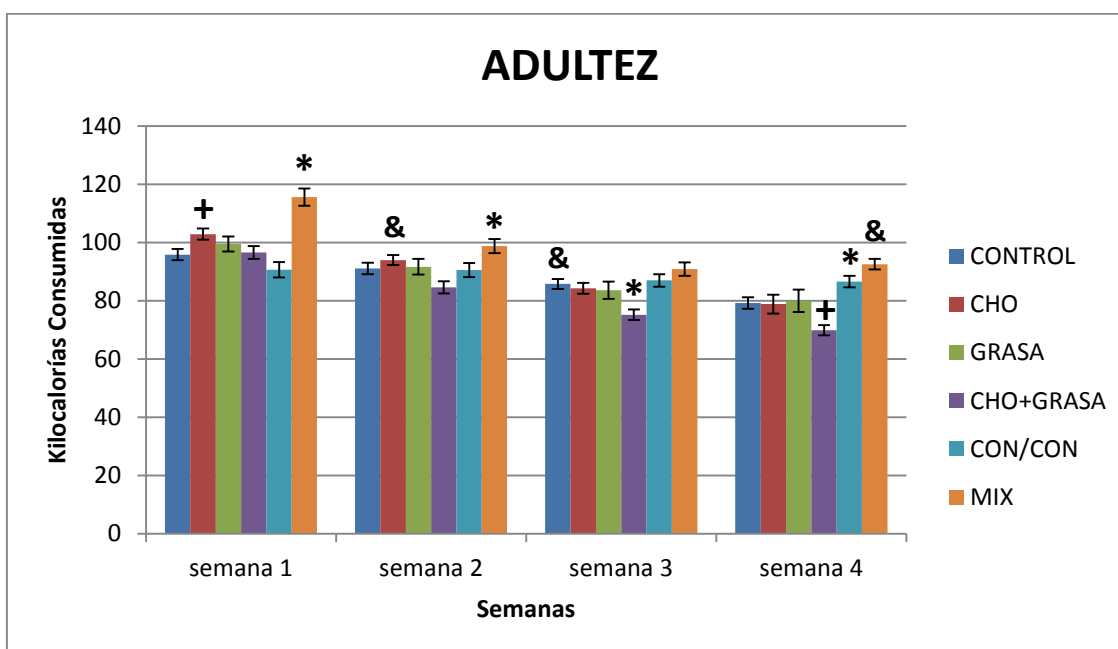
## -CONSUMO DE KILOCALORÍAS EN LA ADULTEZ

Con el ANOVA de dos factores se encontraron diferencias significativas en esta etapa para el factor A ( $F(5,54)=8.62;P<0.0001$ ); diferencias significativas para el factor B ( $F(3,162)=185.29;P<0.0001$ ); y diferencias significativas para la interacción ( $F(15,162)=7.09;P<0.0001$ ).

El factor A (grupos) muestra que el grupo MIX consumió más kilocalorías que el grupo CON/CON, mientras que en esta misma relación el grupo CHO+GRASA fue el que consistentemente menos consumió durante esta fase.

El factor B (semanas) muestra que semana a semana los grupos fueron consumiendo menos kilocalorías a lo largo de esta fase.

La interacción muestra que el grupo MIX consumió más kilocalorías que los demás grupos sin importar la semana.



**Figura 7.5.2.** Consumo de alimento en la adultez. El eje y muestra las kilocalorías consumidas y el eje x muestra las semanas que duró esta fase. Diferencias significativas para s1:  $*(p<0.01)$  mix>'todos los grupos',  $+(p<0.05)$  cho>con/con; para s2:  $*(p<0.01)$  mix>cho+grasa,  $\&(p<0.05)$  cho>cho+grasa; para s3:  $*(p<0.01)$  cho+grasa<con/con y mix,  $\&(p<0.05)$  control>cho+grasa; para s4:  $+(p<0.01)$  con/con>cho+grasa,  $*(p<0.01)$  mix>cho+grasa,  $\&(p<0.05)$  mix>grasa. Barras muestran promedio  $\pm$  es. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CONTROL= alimento estándar (AE), CHO= AE + carbohidrato, GRASA= AE + grasa, CHO+GRASA= AE + carbohidrato + grasa, CON/CON= AE, MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas.

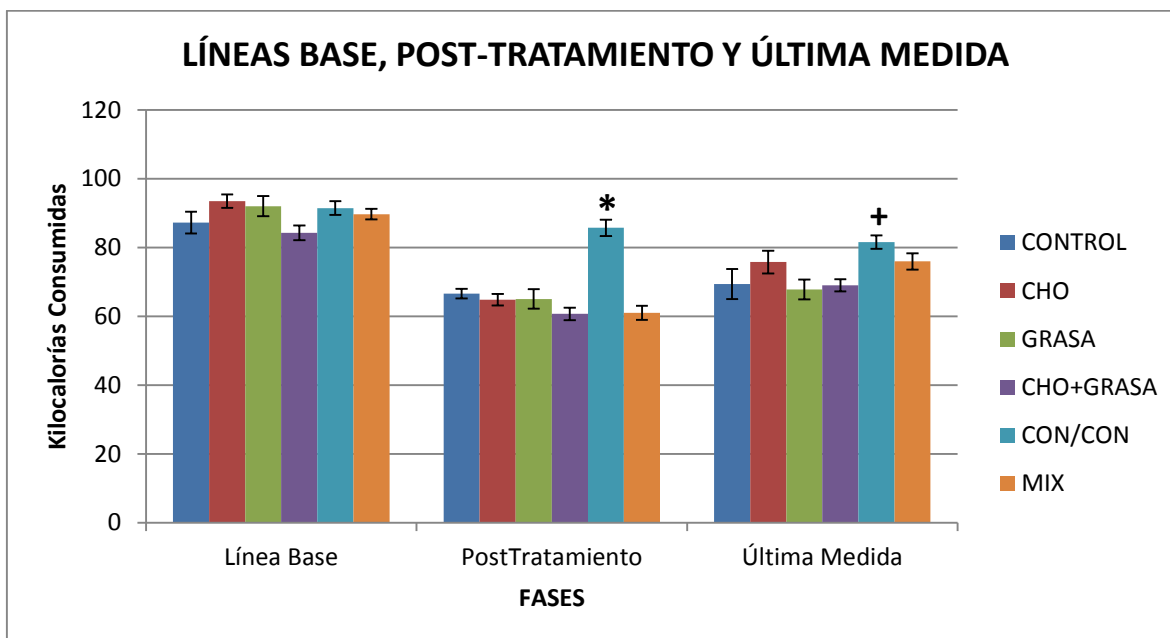
### -CONSUMO DE KILOCALORÍAS EN LÍNEAS BASE Y ÚLTIMA MEDIDA

Con el ANOVA de dos factores se encontraron diferencias significativas en esta etapa para el factor A ( $F(5,54)=6.79;P=0.0001$ ); diferencias significativas para el factor B ( $F(2,108)=240.33;P<0.0001$ ); y diferencias significativas para la interacción ( $F(10,108)=7.27;P<0.0001$ ).

El factor A (grupos) muestra que el grupo control fue el que más kilocalorías consumió durante las dos últimas fases.

El factor B (fases) muestra que al ser retirada una dieta palatable, el animal tiende a devaluar el alimento nutricionalmente balanceado y este cambio parece perdurar durante las dos últimas fases.

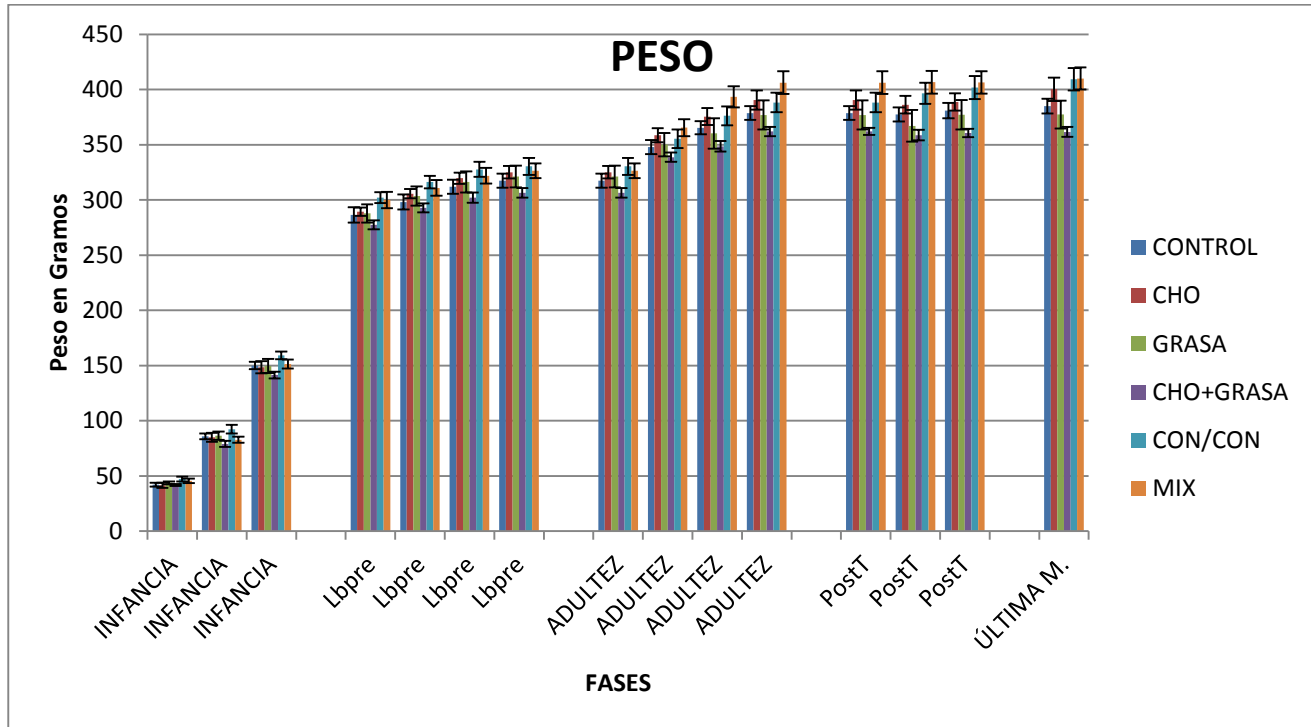
La interacción muestra que el grupo control fue el único que no cambió sus patrones de consumo a través de las fases, mientras que los otros grupos lo hicieron.



**Figura 7.5.3.** Consumo de alimento en línea base, post-tratamiento y última medida, fases expuestas sólo a alimento estándar. Diferencias significativas en posttratamiento  $*(p<0.01)$  con/con>'todos los demás grupos'; en última medida  $+(p<0.05)$  con/con>control, grasa y cho+grasa;  $(p<0.01)$  posttratamiento>línea base en todos los grupos excepto con/con. Barras muestran promedio  $\pm$  es. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CONTROL= alimento estándar (AE), CHO= AE + carbohidrato, GRASA= AE + grasa, CHO+GRASA= AE + carbohidrato + grasa, CON/CON= AE, MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas.

## 7.6.- INTEGRACIÓN PESO (ADULTEZ)

La figura 7.6.1 muestra la integración de todas las fases (Infancia, Línea base, Adulthood, Post-Tratamiento y Última medida) para la variable dependiente de peso.



**Figura 7.6.1.** Peso expresado en gramos durante todo el estudio. En el eje y se puede apreciar el peso de los animales expresado en gramos, el eje x muestra las distintas fases en las que se encontraban. Barras muestran promedio  $\pm$  es. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CONTROL= alimento estándar (AE), CHO= AE + carbohidrato, GRASA= AE + grasa, CHO+GRASA= AE + carbohidrato + grasa, CON/CON= AE, MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas.

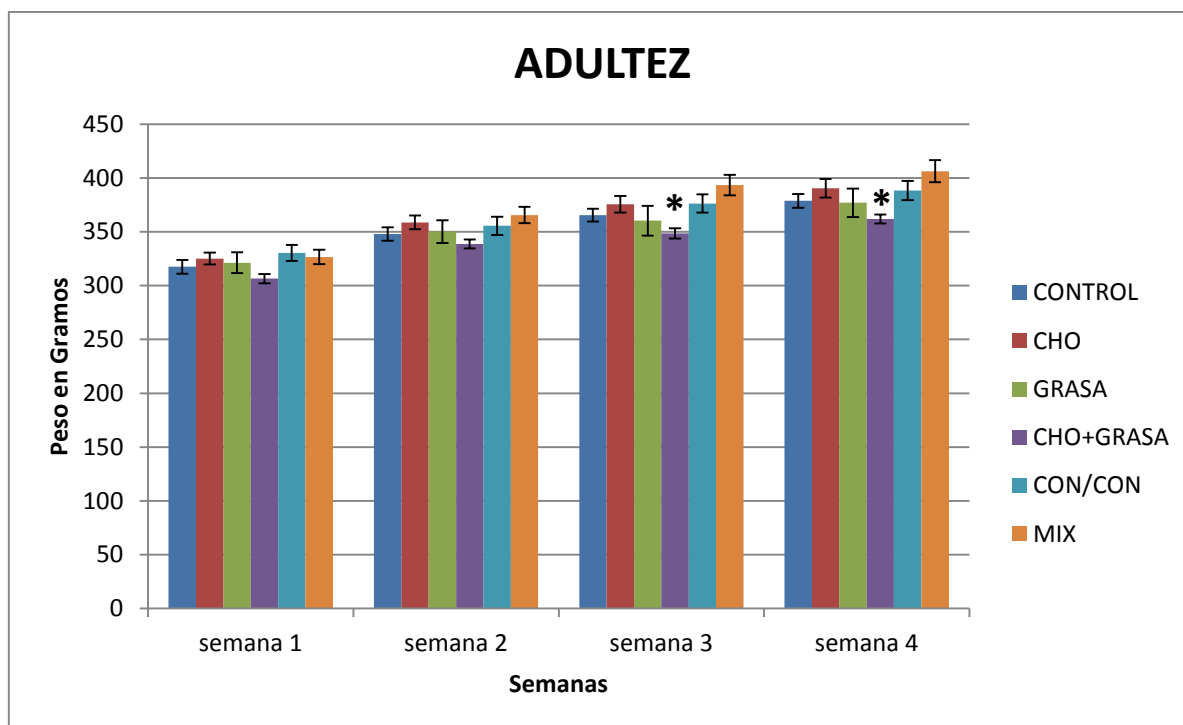
### -PESO EN GRAMOS EN LA ADULTEZ

Con el ANOVA de dos factores no se encontraron diferencias significativas en esta etapa para el factor A ( $F(5,54)=2.22;P=0.0651$ ); se encontraron diferencias significativas para el factor B ( $F(3,162)=185.29;P<0.0001$ ); y se encontraron diferencias significativas para la interacción ( $F(15,162)=4.06;P<0.0001$ ).

El factor A (grupos) muestra que durante la exposición a la dieta obesogénica el grupo MIX es el que consistentemente pesó más que los demás grupos, mientras que el grupo CHO+GRASA el que menos pesó.

El factor B (semanas) muestra que mientras avanzaban las semanas el peso iba en aumento.

La interacción muestra que el grupo CHO+GRASA pesó menos que los demás grupos a lo largo de las semanas y que incluso su peso final fue inferior con respecto al de otros grupos en otras semanas.



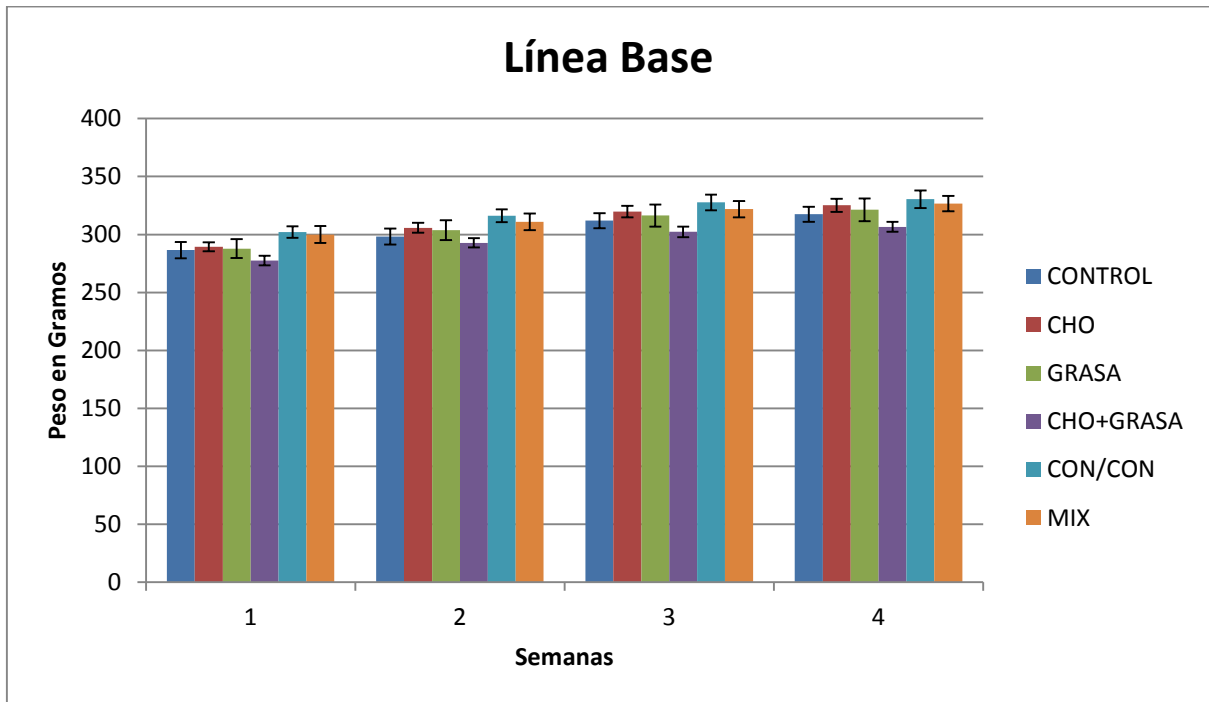
**Figura 7.6.2.** Peso en la adultez. Diferencias significativas en s3 y s4  $*(p<0.01)$  mix>cho+grasa. Barras muestran promedio  $\pm$  es. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CONTROL= alimento estándar (AE), CHO= AE + carbohidrato, GRASA= AE + grasa, CHO+GRASA= AE + carbohidrato + grasa, CON/CON= AE, MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas.

### - PESO EN LÍNEA BASE

Con el ANOVA de dos factores no se encontraron diferencias significativas en esta etapa para el factor A ( $F(5,54)=1.81;P=0.1264$ ); se encontraron diferencias significativas para el factor B ( $F(3,162)=460.11;P<0.0001$ ); y no se encontró interacción ( $F(15,162)=1.22;P=0.2647$ ).

El factor A (grupos) muestra que en esta etapa todos los grupos se comportaron de manera similar.

El factor B (semanas) muestra que a lo largo de cada semana el consumo iba aumentando conforme avanzaban el tiempo.



**Figura 7.6.3.** Peso corporal en línea base. No se encontraron diferencias significativas en esta fase. Barras muestran promedio  $\pm$  es. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CONTROL= alimento estándar (AE), CHO= AE + carbohidrato, GRASA= AE + grasa, CHO+GRASA= AE + carbohidrato + grasa, CON/CON= AE, MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas.

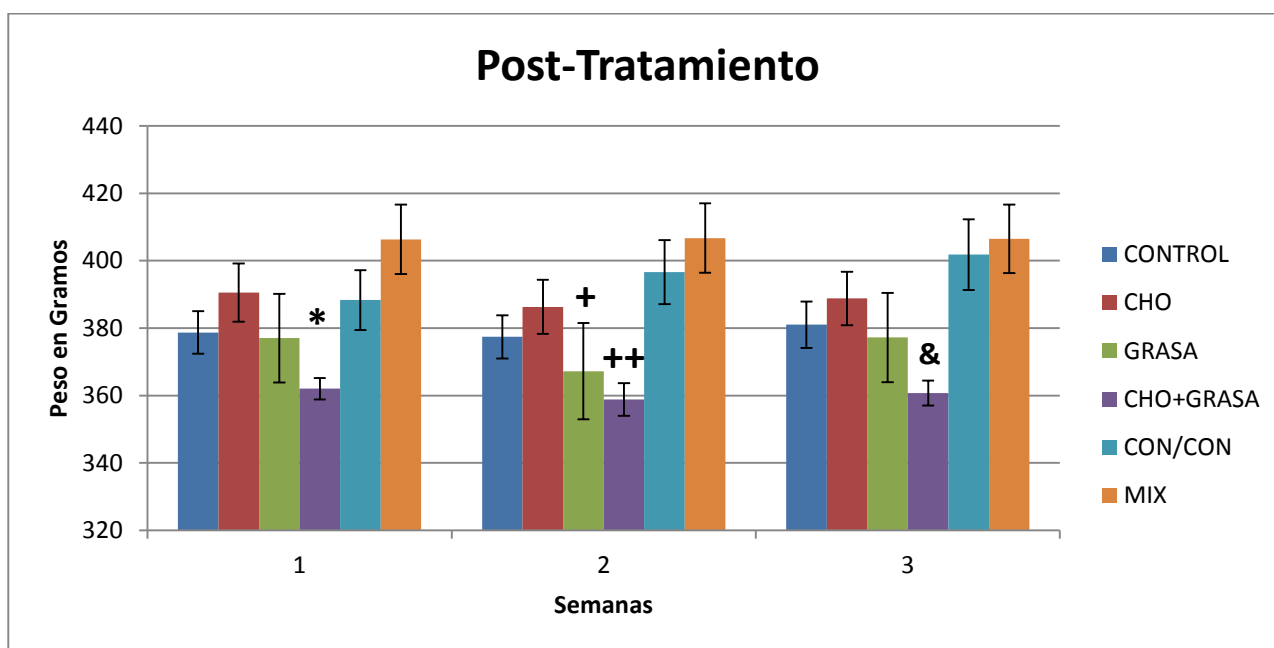
### - PESO EN POST-TRATAMIENTO

Con el ANOVA de dos factores se encontraron diferencias significativas en esta etapa para el factor A ( $F(5,54)=3.33;P=0.01$ ); se encontraron diferencias significativas para el factor B ( $F(2,108)=3.38;P<0.05$ ); y diferencias significativas para la interacción ( $F(10,108)=2.05;P<0.05$ ).

El factor A (grupos) muestra que las ratas MIX fueron las más pesadas y las CHO+GRASA las menos, aun así MIX no tuvo diferencias con CON/CON.

El factor B (semanas) muestra que hubo una variación en la ganancia de peso entre cada semana.

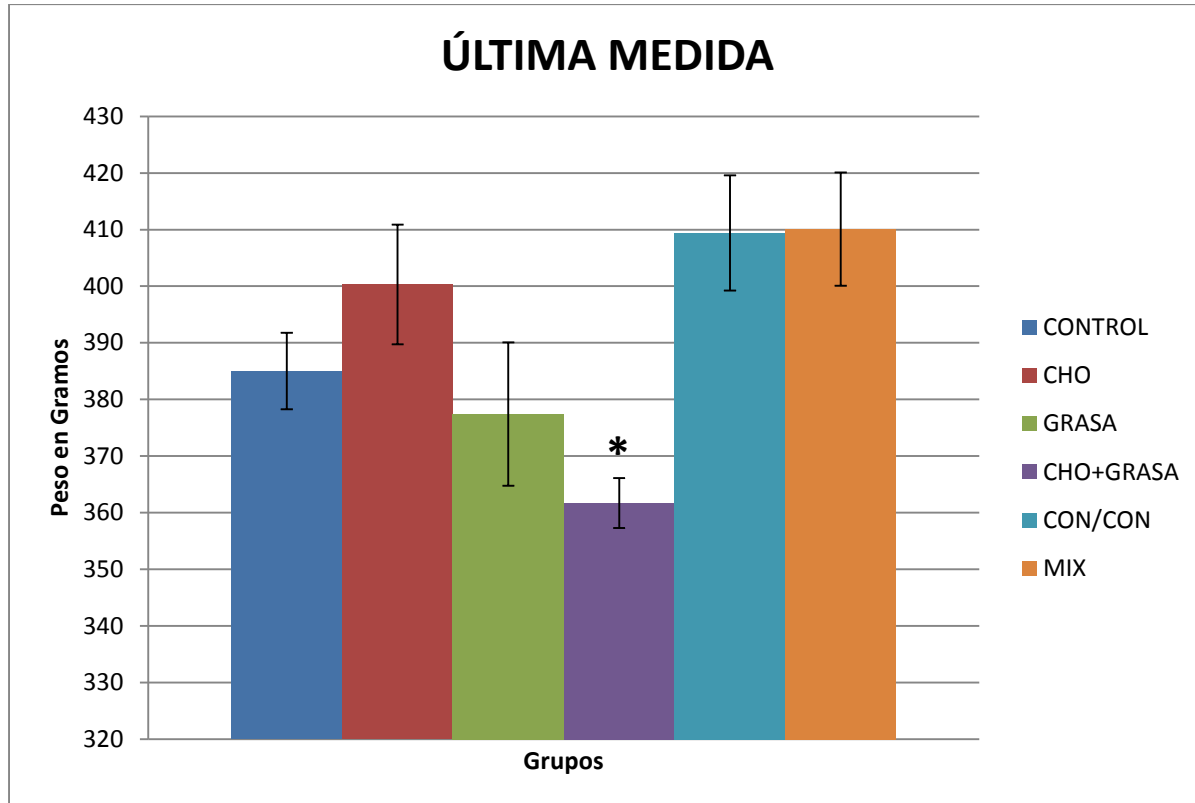
La interacción indica que algunos grupos presentaron mayor peso en la primera semana que otros en la última.



**Figura 7.6.4.** Peso corporal en fase post-tratamiento. Diferencias significativas en s1: \*( $p<0.05$ ) cho+grasa<mix; s2: +(p<0.05) grasa<mix, ++(p<0.01) cho+grasa<mix; s3 &(p<0.05) cho+grasa<con/con y mix. Barras muestran promedio  $\pm$  es. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CONTROL= alimento estándar (AE), CHO= AE + carbohidrato, GRASA= AE + grasa, CHO+GRASA= AE + carbohidrato + grasa, CON/CON= AE, MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas.

## -PESO EN ÚLTIMA MEDIDA

Con el ANOVA de dos factores se encontraron diferencias significativas en esta etapa para el factor A ( $F(5,54)=3.44;P<0.01$ ).



**Figura 7.6.5.** Peso corporal en la fase 'última medida'. \*( $p<0.01$ )  $grasa < con/con$  y  $mix$ . Barras muestran promedio  $\pm$  es. Los nombres de los grupos se refieren al tratamiento (alimento especial) que recibieron en la infancia: CONTROL= alimento estándar (AE), CHO= AE + carbohidrato, GRASA= AE + grasa, CHO+GRASA= AE + carbohidrato + grasa, CON/CON= AE, MIX= AE + mezcla alta en carbohidratos y grasas.

## 8.- DISCUSIÓN

### PRE-ADOLESCENCIA

La vida temprana es un periodo que parece ser particularmente vulnerable a los efectos perjudiciales de una dieta alta en grasa, así, se han descrito cambios en el funcionamiento del hipocampo a nivel conductual y celular (Boitard et al., 2012); se ha encontrado asociación con niveles incrementados de demencia y declive cognitivo (Greenwood, & Winocur, 2005); así como altos niveles de insulina, glucosa, colesterol y tejido adiposo (Kim, Bae, & Lim, 2013; Lanza et al., 2014; Zhang, Hua, Wang, & Sun, 2007; Shahkhalili et al, 2011).

Estos cambios son incluso sensibles a una programación tan temprana como la etapa perinatal, pues estudios muestran que una corta duración de la alimentación con pecho materno fue algo que tuvieron más en común los adolescentes con riesgo de sobrepeso (Tulldahl, Pettersson, Andersson, & Hulthén, 1999), y que es posible que los infantes alimentados con pecho sean capaces de regular su ingesta calórica total mejor que los no alimentados leche materna (Agostoni, et al., 1999). Así, también existen efectos adversos a la salud que ocurren en la adultez y están asociados con tener sobrepeso durante la adolescencia (Must, Jacques, Dallal, Bajema, 1992).

En el presente estudio se esperaba que los carbohidratos fueran consumidos en mayor cantidad (en kilocalorías) por las ratas en la etapa preadolescente, debido a su alto contenido calórico, sin embargo no hubo diferencias apreciables entre la elección de un macronutriente u otro, esto podría deberse a que los efectos recompensantes post orales de los nutrientes varían en función de la concentración del nutriente y en la composición, pero la fuente más rica en un macronutriente puede no ser la que tiene más altas propiedades reforzantes. (Sclafani, 2013). Así, las grasas y el azúcar son los macronutrientes con mayor palatabilidad y los que se prefieren (Levine, Kotz & Gosnell, 2003).

Con todo, parece haber una tendencia en la infancia que muestra que el grupo expuesto a carbohidratos fue el que más kilocalorías consumió, sólo se puede hablar de una tendencia puesto que no se realizó análisis estadístico en esta etapa. El motivo por el cual no se realizó un análisis estadístico fue porque las ratas estuvieron en grupos de 3 ó 4 por caja y no se midió el consumo individual de alimento, esto porque a esa edad las ratas se deprimen cuando están en aislamiento social. Esta tendencia puede deberse a que el apetito no sólo es estimulado por los sabores palatables de los alimentos ricos en grasas o azúcares, sino también por las acciones post orales de estos nutrientes (Sclafani, 2013); la grasa puede ser modificada mediante procesos físicos de forma que es posible crear estructuras que puedan liberar sus componentes



de forma controlada, modificando la respuesta que se produce en el intestino y que a su vez afecta al resto del organismo (Alcalá-Bejarano-Carrillo et al, 2015).

El grupo CHO+GRASA del presente estudio consumió más carbohidratos que grasas cuando estos macronutrientes estuvieron expuestos al mismo tiempo, este resultado fue distinto a aquel encontrado por Kimura, Okada, Endo y Fujimoto (2003), lo cual podría deberse a que ellos utilizaron alimentos líquidos, diferente cepa y/o a la edad de los roedores (adolescentes/adultos).

Durante esta etapa adolescente, el consumo de alimento palatable fue menor que el de alimento estándar, lo cual es contrario a lo extensamente descrito para los animales adultos, ya que una proporción alta de ellos prefieren el alimento palatable sobre el estándar (Bekker, Barnea, Brauner, & Weller, 2014; Lanza et al, 2014; Kanarek, & Marks-Kaufman, 1979; Berner, Avena & Hoebel, 2008; Ong & Muhlhausler, 2014). Sólo el grupo expuesto a carbohidratos comió los dos tipos de alimento en una proporción de 50/50. La baja elección del alimento palatable podría deberse a mecanismos naturales de esta especie durante esta etapa; es posible que los requerimientos nutrimentales sean mayores y cobren mayor relevancia que algún componente hedónico; Collier y Johnson (2000) señalan que el alimento estándar es un buen sustituto nutricional para la sacarosa, pero la sacarosa es un pobre sustituto para el alimento estándar porque no provee de todos los nutrientes. Se cree que la ingesta intuitiva de alimento, un patrón adecuado de nutrición que previene la ganancia de peso extra, es una característica o mecanismo innato, así también, éste puede ser interrumpido o perturbado por prácticas de alimentación tempranas (Herbert, Blechert, Hautzinger, Matthias, & Herbert, 2013). En un experimento se expuso a niños de 3 y 5 años a distintas cantidades de alimento y se descubrió que los niños de 3 años regulaban mejor su ingesta que los de 5 años, puesto que mientras más grande era la ración que se les ofrecía, mayor era la cantidad del alimento que consumían los niños mayores (Rolls, Engell, & Birch, 2000). Esto podría explicar porqué las ratas infantiles no tendían a darse un atracón con un alimento palatable a pesar de que estuviera totalmente disponible. Se ha reportado que los niños en edad preescolar (Kral et al, 2007) y en edad escolar (Johnson & Taylor-Holoway, 2006) son capaces de regular su consumo calórico cuando se les presenta alimentos con alta densidad calórica. Los niños más jóvenes, en lugar de responder a indicadores del alimento como la porción, son capaces de auto-regular su ingesta respondiendo a los indicadores fisiológicos del hambre y la saciedad (Ello-Martin, Ledikwe, & Rolls, 2005). Esta compensación calórica se ha encontrado más en niños jóvenes, de entre 2-6 años, que en niños mayores o adultos (Birch, & Deysher, 1986; *para una extensa revisión véase* Birch, & Fisher, 1997); aun así, otros autores (Cecil et al, 2005) señalan

que más que una compensación calórica total, existe solamente un pequeño ajuste, pues no se alcanzan los niveles adecuados de compensación, sino que sólo es una tendencia. De hecho en el experimento realizado por Diliberti, Bordi, Conklin, Roe y Rolls (2004), los adultos no lograron regular su consumo calórico cuando recibieron porciones más grandes de las requeridas. Sin embargo, en el estudio realizado por Zandstra, Mathey, Graaf y van Staveren (2000), esta relación no se mantuvo, pues se encontró que ninguno de los tres grupos (niños, adultos jóvenes y adultos mayores) compensó adecuadamente su consumo de kilocalorías cuando recibieron un alimento previo, esto podría deberse a cuestiones del diseño y la metodología empleada.

Otra posibilidad es que durante esta etapa los sistemas de neurotransmisión relacionados con la recompensa aún no están del todo desarrollados y el alimento palatable podría no resultar tan atractivo o bien los ciclos de hambre/saciedad se regulan de diferente manera, particularmente ante alimentos palatables y/o hipercalóricos.

En el presente estudio, las ratas iniciaron y terminaron la fase de infancia/adolescencia con un peso parecido, sin ninguna diferencia significativa a pesar de la exposición diferencial del alimento. Esto podría explicarse porque los individuos pueden disminuir el tamaño de una comida en respuesta a una densidad calórica alta, o por otro lado, podrían aumentar la actividad física en respuesta a la sobrealimentación cuando está presente en la dieta un alimento palatable (Berthoud, 2004).

La primera parte de este estudio terminó cuando las ratas inician el período de la pubertad descrito para esta variedad de ratas a partir del día 40 postnatal en el caso de los machos. El corte en este período fue hecho con todo propósito, ya que la acción hormonal durante la pubertad puede jugar un papel importante en el gusto y la regulación alimentaria. Bekker et al. (2014) han señalado que las ratas adolescentes podrían no controlar su alimentación cuando están expuestas a alimento palatable, puesto que no compensan las calorías consumidas reduciendo aquellas aportadas por el alimento estándar.

#### LÍNEA BASE

Esta etapa inicio en la adolescencia temprana de las ratas (i.e. día 67 de edad). No se encontraron diferencias significativas en esta etapa ni para el peso ni para el consumo de alimento en kilocalorías, lo que podría señalar que bajo condiciones adecuadas (i.e. bajo un régimen de alimento adecuado) las ratas no presentan cambios cuantitativos en sus patrones alimentarios.

## ADULTEZ (TRATAMIENTO)

Al realizar un estudio que tome en cuenta la infancia y la adultez, se tiene como objetivo establecer una relación entre la etapa temprana y la etapa tardía, considerando a la primera como un periodo crítico del desarrollo, modificable y ajustable, desde el punto de vista biológico y conductual, debido a la manipulación y composición de los macronutrientes. Karkhunen, Juvonen, Huotari, Purhonen y Herzig (2008) concluyen que la composición de la dieta modifica la fisiología neuroendocrinológica y que diferentes macronutrientes ejercen diversos efectos postprandiales.

El punto de vista general es que una dieta alta en grasa, como la utilizada en el presente estudio, suele causar enfermedades crónico degenerativas, incapacidad y muerte prematura, pero también se relaciona con daños cognitivos (Boitard et al., 2012). Es por este motivo que establecer una relación entre una programación nutrimental temprana y una dieta alta en grasas (y carbohidratos) resulta importante en el sentido de la prevención de daños potenciales.

Las ratas fueron expuestas a una dieta obesogénica en la edad adulta, simulando el ambiente al que los humanos podemos estar expuestos. Un ambiente obesogénico está caracterizado, entre otros, por la abundante disponibilidad, el fácil acceso y el bombardeo publicitario de los alimentos (Blundell et al, 2005). La dieta obesogénica presentada a las ratas era rica en carbohidratos y grasas, en algunas personas las características dulces de los alimentos grasos facilitarían el consumo del alimento (Blundell, & Macdiarmid, 1997). La dieta obesogénica duró 4 semanas, puesto que se ha reportado que entre las semanas 3 y 4 es cuando se empiezan a notar los cambios debido a este tipo de dietas (Attig et al., 2008; Kanarek, & Orthen-Gambill, 1982).

Durante la fase inicial de la exposición a la dieta obesogénica, en la adultez, el grupo de ratas expuestas a la dieta MIX comió significativamente más kilocalorías que el grupo CON/CON, mientras que en esta misma relación el grupo CHO+GRASA fue el que consistentemente menos comió durante esta fase. A su vez este efecto repercutió en el peso corporal, puesto que durante la exposición a la dieta obesogénica el grupo MIX fue el que consistentemente pesó más que los demás grupos.

Hay evidencia de que los carbohidratos no son necesarios para la ganancia de peso mediada por el consumo de una dieta alta en grasas (HFD), pero puede promover la ganancia de peso de manera dependiente de dosis en ratones expuestos a HFD, es decir, mientras más carbohidratos contenga una mezcla de alimento rico en grasa, mayor será la ganancia de peso (Mei et al., 2014); esto podría explicar, en nuestro estudio, porqué el consumo de un alimento rico en grasas y carbohidratos mezclados causó una mayor ganancia de peso que los demás alimentos por sí solos. Por otra

parte, el que el grupo CHO-GRASA haya sido el que menos dieta obesogénica ingirió y ganó menos peso apoya los datos de Mei et al., (2014), ya que este grupo de ratas en la infancia, comió principalmente carbohidratos y muy pocas grasas. De manera contraria, una dieta alta en grasas pero baja en carbohidratos es capaz de promover pérdida de peso en ratas expuestas a esta condición (Caton et al., 2009). Estos datos no son apoyados en el presente estudio con base en el grupo que sólo fue expuesto a una dieta alta en grasa con alimento estándar; sin embargo, este último alimento contiene un porcentaje importante de carbohidratos, en cambio en el estudio de Caton et al., (2009) el porcentaje de carbohidratos disponibles fue de tan sólo 1.3% para la dieta alta en grasa.

Los alimentos ricos en grasas y azúcar son un blanco ideal para las personas obesas (Drewnowski, 1987), de hecho se ha observado que las mujeres obesas puntúan alto en su lista de preferencias a los alimentos dulces ricos en grasas (Drewnowski, Kurth, Holden-Wiltse, & Saari, 1992). Así, la combinación de dulce con grasa en la dieta ha sido interpretada como una fuente potencial de ganancia de peso (Emmet, & Heaton, 1995).

Existe una relación entre la edad de la aparición de la obesidad con el número y tamaño de las células adiposas, mientras que todos los sujetos obesos presentaban un incremento en el tamaño de las células adiposas, sólo en una proporción el número total de células estaba también incrementado, este incremento estuvo asociado con la edad de la aparición de la obesidad. Esto podría estar asociado a un cambio en el número de células adiposas y una mayor ganancia de peso en la edad adulta (Brook, Lloyd, & Wolf, 1972).

Mucho es lo que se ha discutido acerca de las dietas y el contenido de macronutrientes en ellas, se cree que las dietas bajas en carbohidratos son ideales para la pérdida de peso, sin embargo, existe evidencia que apunta a que es el relativamente alto contenido de proteína en estas dietas lo que podría explicar la pérdida de peso (Soenen et al., 2012).

#### POST TRATAMIENTO

Las ratas que recibieron alimento palatable decrementaron significativamente su consumo de alimento estándar en comparación con el grupo control (que no recibió ninguna dieta especial) durante la fase de postratamiento, en la cual la dieta obesogénica ya no estuvo disponible. Esto sugiere una posible devaluación del alimento estándar debido a que este último no posee las mismas propiedades gratificantes que el alimento palatable.

La explicación podría estar sustentada en el fenómeno conocido como *efecto de contraste negativo sucesivo*, que describe un cambio en la conducta del animal seguido de una reducción en la calidad o cantidad del valor de una recompensa esperada (Mitchell, Marston, Nutt & Robinson, 2012). En otras palabras, si consideramos que el alimento palatable fue preferido sobre el alimento estándar en la edad adulta, y que esta preferencia, asumimos, está sustentada en una mayor gratificación; cuando este alimento fue eliminado de la dieta, el alimento estándar fue devaluado y por lo tanto decremó su consumo.

Debido a que la naloxona inyectada en NAcc, pero no sistémicamente, decrementa selectivamente la preferencia por el alimento palatable, esto indicaría que los opioides endógenos en NAcc contribuyen a la preferencia basada en sabor (Woolley, Lee, & Fields, 2006), por ende, es posible que una sobrerregulación de los opioides esté mediando la devaluación del alimento estándar, ya que el animal podría estar esperando el alimento altamente recompensante.

El condicionamiento al consumo de azúcar parece estar mediado más por las acciones de la dopamina que de los opioides (Sclafani et al., 2013), mientras que el consumo de las grasas parece tener un rol mediado por los opioides (Gosnell, & Levine, 2009; Kelley et al., 2002). Sabemos que el componente apetitivo de un incentivo tiene que ser reforzado por el componente consumatorio para mantener la atracción hacia él. Así, es posible que el consumo de carbohidratos incida más en la parte apetitiva y el consumo de grasas preferentemente en la parte consumatoria de la búsqueda y consumo del incentivo, lo cual explicaría, de alguna manera, la participación diferencial de la dopamina y los opioides en el consumo de estos macronutrientes. El papel de la dopamina ha sido implicado en la valencia del estímulo pues una recompensa que es “mejor” que la esperada causa una activación del sistema dopaminérgico, una recompensa totalmente predecible no ejerce ninguna respuesta, mientras que una recompensa que es “peor” que la esperada induce una reducción en la respuesta de este sistema (Schultz, 2012).

#### ÚLTIMA MEDIDA

Dos semanas después de terminado el tratamiento o fase de exposición a la dieta obesogénica, se tomó la medida de peso y consumo de alimento de las ratas, obteniendo el resultado inesperado de que el grupo CHO+GRASA mantuvo un peso más bajo en relación a los demás grupos después de dos semanas de exposición al alimento estándar a todos los grupos. Este cambio permanente en el peso corporal es de destacar, ya que la literatura muestra que generalmente después de que se suspende una dieta especial los animales recuperan su peso después de un plazo

similar. Este resultado sugiere un cambio homeorrético en la regulación del peso corporal, lo cual parece estar determinado por el consumo diferencial de macronutrientes en la infancia en relación con los demás grupos. Cuáles son los mecanismos que determinan este cambio homeorrético es motivo de futuras investigaciones. Sobre esto, se ha reportado que las manipulaciones dietarias pueden influenciar el gasto energético a través de cambios en la actividad de los neuropéptidos centrales (Levin et al., 2003).

## 9.- CONCLUSIONES

Estos resultados muestran que la infancia es una etapa sensible a una programación nutricional que tiene un impacto en la vida ulterior, esto toma importancia al tener en cuenta la gran disponibilidad de alimentos y el alto contenido en carbohidratos y grasas que éstos proveen. Es pues, necesario identificar los sustratos neurobiológicos subyacentes a la conducta alimentaria en diferentes períodos críticos del desarrollo como es el caso de la infancia.

Además, la exposición diferencial parece tener un efecto importante en la vida ulterior. Cuando las grasas y carbohidratos estaban disponibles a libre elección tuvieron un efecto preventivo de ganancia de peso y de consumo excesivo de calorías; mientras que cuando estos macronutrientes se presentaban de manera conjunta, parecían tener justo el efecto contrario, cuando se les presentó un reto obesogénico, que simularía lo que los humanos viven constantemente (i.e. sobreexposición a alimentos hipercalóricos y palatables), las ratas consumieron una mayor cantidad de kilocalorías que los demás grupos y la ganancia de peso fue superior durante la segunda fase del 2° tratamiento.

Tejas-Juárez et al. (2010) mencionan que los receptores D2 y D3 de dopamina son potenciales blancos terapéuticos para el tratamiento de algunas patologías del comportamiento alimentario (obesidad, trastorno por atracón, comedores compulsivos); mientras que Arnone et al. (1997) apuntan a que los antagonistas de los receptores de cannabinoides podrían tener potencial para el tratamiento del ansia por comer carbohidratos. Esta información apunta a la necesidad de investigar los componentes neurobiológicos que subyacen a esta conducta.

Con todo, este estudio fue llevado a cabo con ratas macho, la hipótesis podría ponerse a prueba con ratas hembra, ya que hay evidencia de que las hembras (estudio en babuinos) son más influenciadas por un efecto de la dieta que los machos (Lewis et al., 1986).

Por último, cuando las ratas estaban expuestas a alimento estándar, éste era lo suficientemente recompensante para que los animales lo consumieran de manera regular; al tener una dieta altamente palatable su consumo regular fue superado, en kilocalorías; una vez retirado el alimento palatable y reestablecido el estándar, éste último perdió sus cualidades reforzantes y fue consumido muy por debajo de lo que solían hacerlo. Esto demuestra que cuando un estímulo, previamente reforzante, es cambiado por uno con cualidades reforzantes superiores, el primero de ellos será devaluado cuando el segundo se retire.

## REFERENCIAS

- Aisbitt, B. (2008). Early development and obesity: food preferences, diet and appetite regulation. *Nutrition Bulletin*, 33, 257-259.
- Agostoni, C., Grandi, F., Gianni, M.L., Silano, M., Torcoletti, M., Giovannini, M., & Riva, E. (1999). Growth patterns of breast fed and formula fed infants in the first 12 months of life: an Italian study. *Arch Dis Child*, 81(5): 395-9.
- Alcalá-Bejarano Carrillo, J., Yago Torregrosa, M.D., Mañas Almendros, M., López Millán, M.B., Martínez Burgos, M.A., & Martínez de Victoria Muñoz, E. (2015). Macronutrients, food intake and body weight; the role of fat. *Nutr Hosp*, 31(1): 46-54.
- Alvarez-Crespo, M., Skibicka, K.P., Farkas, I., Molnár, C.S., Egecioglu, E., Hrabovzky, E., Liposits, Z., & Dickinson, S.L. (2012). The amygdala as a neurobiological target for ghrelin in rats: neuroanatomical, electrophysiological and behavioral evidence. *PLOS One*, 7, e46321.
- Arjona, A.A, Zhang, S.X., Adamson, B. & Wirtman, R.J. (2004) An animal model of antipsychotic-induced weight gain. *Behavioural Brain Research*, 152(1), 121-127.
- Arnone, M., Maruani, J., Chaperon, F., Thiébot, M.H., Poncelet, M., Soubrié, P., & Le Fur, G. (1997). Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 132(1): 104-6.
- Attig, L., Solomon, G., Ferezou, J., Abdennebi-Najar, L., Taouis, M., Gertler, A., & Djiane, J. (2008). Early postnatal leptin blockage leads to a long-term leptin resistance and susceptibility to diet-induced obesity in rats. *Int J Obes (Lond)*, 32(7): 1153-60.
- Avena, N.M., Rada, P. & Hoebel, B.G. (2008). Evidence for sugar addiction: Behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 20-39.



- Avena, N.M. & Gold, M.S. (2011) Variety and hyperpalatability: Are they promoting addictive overeating? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94, 367-368.
- Barbano, M.F. & Cador, M. (2005). Various aspects of feeding can be partially dissociated in the rat by the incentive properties of food and the physiological state. *Behavioral Neuroscience*, 119(5), 1244-1253.
- Barbano, M.F. & Cador, M. (2007). Opioids for hedonic experience and dopamine to get ready for it. *Psychopharmacology*, 191(3), 497-506.
- Barbano, M.F., Le Saux, M. & Cador, M. (2009). Involvement of dopamine and opioids in the motivation to eat: Influence of palatability, homeostatic state, and behavioral paradigms. *Psychopharmacology*, 203, 475-487.
- Barrios de Tomasi, E. y Sánchez Martínez, F.H. (2015). El origen del hambre y la conducta de comer: una perspectiva psicofisiológica. En Hernández González, M., Sanz Martin, A. y Guevara Pérez, M.A. (Ed.), Circuitos cerebrales implicados en la cognición y la conducta: 47-72. Guadalajara: Ediciones de la noche.
- Bekker, L., Barnea, R., Brauner, A., & Weller, A. (2014). Adolescent rats are more prone to binge eating behavior: a study of age and obesity as risk factors. *Behav Brain Res*, 270: 108-11.
- Berner, L.A., Avena, N.M. & Hoebel, B.G. (2008). Bingeing, self-restriction, and increased body weight in rats with limited access to a sweet-fat diet. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 16(9), 1998-2002.
- Berridge, K.C. (2009). 'Liking' and 'wanting' food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology and Behavior*, 97(5), 537-550.
- Berthoud, H.R. (2004). Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance. *Physiol Behav*, 81(5): 781-93.
- Berthoud, H.R. & Morrison, C. (2008). The brain, appetite, and obesity. *The Annual Review of Psychology*, 59, 55-92.
- Berthoud, H.R. (2012). The neurobiology of food intake in an obesogenic environment. *Proc Nutr Soc*, 71(4): 478-487.

- Birch, L.L., & Deysher, M. (1986). Caloric compensation and sensory specific satiety: evidence for self regulation of food intake by young children. *Appetite*, 7(4): 323-31.
- Birch, L.L., & Fisher, J.O. (1997). Food intake regulation in children. Fat and sugar substitutes and intake. *Ann N Y Acad Sci*, 819:194-220.
- Bitzer Kintero, O.K., Rosales Rivera, L.Y., Velasco Ramírez, S.F. (2015). Interacción neuroinmune en la modulación de funciones cognitivas. Capítulo 5, en: González Burgos, I. (2015). Psicobiología de la memoria: un enfoque interdisciplinario. Bios Médica Editores y Diseños
- Blundell, J.E., & MacDiarmid, J.I. (1997). Fat as a risk factor for overconsumption: satiation, satiety, and patterns of eating. *J Am Diet Assoc*, 1997 Jul; 97(7 Suppl): S63-9.
- Blundell, J.E., Stubbs, R.J., Golding, C., Croden, F., Alam, R., Whybrow, S., Le Noury, J., & Lawton, C.L. (2005). Resistance and susceptibility to weight gain: individual variability in response to a high-fat diet. *Physiol Behav*, 86(5): 614-22.
- Bodnar, R.J. (2004). Endogenous opioids and feeding behavior: A 30-year historical perspective. *Peptides*, 25(4), 697-725.
- Bodnar, R.J. & Klein, G.E. (2004). Endogenous opiates and behavior: 2003. *Peptides*, 25(4), 2205-2256.
- Bodnar, R.J., Lamonte, N., Israel, Y., Kandov, Y., Ackerman, T.F. & Khaimova, E. (2005), Reciprocal opioid-opioid interactions between the ventral tegmental area and nucleus accumbens regions in mediating mu agonist-induced feeding in rats. *Peptides*, 26(4), 621-629.
- Boitard, C., Etchamendy, N., Sauvant, J., Aubert, A., Tronel, S., Marighetto, A., Layé, S., & Ferreira, G. (2012). Juvenile, but not adult exposure to high-fat diet impairs relational memory and hippocampal neurogenesis in mice. *Hippocampus*, 22(11): 2095-100.

- Bragulat, V., Dziedzic, M., Bruno, C., Cox, C.A., Talavage, T., Considine, R.V. & Kareken, D.A. (2010). Food-related odor probes of brain reward circuits during hunger: A pilot fMRI study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 18(8), 1566-1571.
- Brook, C.G., Lloyd, J.K., & Wolf, O.H. (1972). Relation between age of onset of obesity and size and number of adipose cells. *Br Med J*, 2(5804): 25-7.
- Caton, S.J., Yinglong, B., Burget, L., Spangler, L.J., Tschöp, M.H., & Bidlingmaier, M. (2009). Low-carbohydrate high-fat diets: regulation of energy balance and body weight regain in rats. *Obesity (Silver Spring)*, 17(2): 283-9.
- Cecil, J.E., Palmer, C.N., Wrieden, W., Murrie, I., Bolton-Smith, C., Watt, P., Wallis, D.J., & Hetherington, M.M. (2005). Energy intakes of children after preloads: adjustment, not compensation. *Am J Clin Nutr*, 82(2): 302-8.
- Clark, H.R., Goyder, E., Bissell, P., Blank, L. & Peters, J. (2007). How do parents' child-feeding behaviours influence child weight? Implications for childhood obesity policy. *Journal of Public Health (Oxford, England)*, 29(2) 132-141.
- Clifton, P.G., Rusk, I.N. & Cooper, S.J. (1989). Stimulation and inhibition of food intake by the selective dopamine d2 agonist, n-0437: A meal patter analysis. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 33(1), 21-26.
- Colantuoni, C., Rada, P., McCarthy, J., Patten, C., Avena, N.M., Chadeayne, A. & Hoebel, B.G. (2002). Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obesity Research*, 10(6), 478-488.
- Coll, A.P., Farooqi, I.S. & O'Rahilly, S. (2007). The hormonal control of food intake. *Cell*, 129(2), 251-262.
- Collier, G., & Johnson, D.F. (2000). Sucrose intake as a function of its cost and the cost of chow. *Physiol Behav*, 70(5): 477-87.
- Cordeira, J.W., Frank, L., Sena-Esteves, M., Pothos, E.N. & Rios, M. (2010). Brain-derived neurotrophic factor regulates hedonic feeding by acting on the mesolimbic dopamine system. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(7), 2533- 2541.

- Corwin, R.L., Wojnicki, F.H., Fisher, J.O., Dimitriou, S.G., Rice, H.B. & Young, M.A. (1998). Limited access to a dietary fat option affects ingestive behavior but not body composition in male rats. *Physiology and Behavior*, 65(3), 545-553.
- Coşkun, S., Ozer, C., Gönül, B., Take, G. & Erdoğan, D. (2006). The effect of repeated tryptophan administration on body weight, food intake, brain lipid peroxidation and serotonin immunoreactivity in mice. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 286(1-2), 133-138.
- De Graaf C. (2012). Texture and satiation: The role of oro-sensory exposure time. *Physiology and Behavior*, 107: 496-501.
- Diliberti, N., Bordi, P.L., Conklin, M.T., Roe, L.S., & Rolls, B.J. (2004). Increased portion size leads to increased energy intake in a restaurant meal. *Obes Res*, 12(3): 562-8.
- Drewnowski, A. (1987). Changes in mood after carbohydrate consumption. *Am J Clin Nutr*, 46(4): 703-5.
- Drewnowski, A., Kurth, C., Holden-Wiltse, J., & Saari, J. (1992). Food preferences in human obesity: carbohydrates versus fats. *Appetite*, 18(3): 207-21
- Eisen, E.J. & Leatherwood, J.M. (1978). Effect of postweaning feed restriction on adipose cellularity and body composition in polygenic obese mice. *Journal of Nutrition*, 108(10), 1663-1672.
- Ello-Martin, J.A., Ledikwe, J.H., & Rolls, B.J. (2005). The influence of food portion size and energy density on energy intake: implications for weight management. *Am J Clin Nutr*, 82(1): 236S-241S
- Emmet, P.M., & Heaton, K.W. (1995). Is extrinsic sugar a vehicle for dietary fat? *Lancet*, 345, pp: 1537-1540.
- Feijó, F.M., Ballard, C. R., Foletto, K.C., Batista, B.A., Neves, A.M., Ribeiro, M.F. & Bertoluci, M.C. (2013). Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult wistar rats, at similar total caloric intake levels. *Appetite*, 60(1), 203-207.

- Frank, G.K., Reynolds, J.R., Shott, M.E., Jappe, L., Yang, T.T., Tregellas, J.R., & O'Reilly, R.C. (2012). Anorexia nervosa and obesity are associated with opposite brain reward response. *Neuropsychopharmacology*, 37, 2031-2046.
- Frazier, C.R., Mason, P., Zhuang, X. & Beeler, J. A. (2008). Sucrose exposure in early life alters adult motivation and weight gain. *PLoS ONE*, 3(9), e3221.
- Gaillard, D., Passilly-Degrace, P. & Besnard, P. (2008). Molecular mechanisms of fat preference and overeating. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1141, 163-175.
- Galef B.G. & Whiskin E.E. (2000). Social influences on the amount of food eaten by Norway rats. *Appetite* (2000) 34, 327-332.
- Gast, M.T., Tönjes, A., Keller, M., Horstmann, A., Steinle, N., Scholz, M., Müller, I., Villringer, A., Stumvoll, M., Kovacs, P. & Böttcher, Y. (2013). The role of rs2237781 within GRM8 in eating behavior. *Brain and Behavior*, 3(5), 495-502.
- Gearhardt, A.N., Yokum, S., Orr, P.T., Stice, E., Corbin, W.R., Brownell, K.D. (2011). Neural correlates of food addiction. *Archives of General Psychiatry*, 68(8), 808-816.
- Geiger, B.M., Haburcak, M., Avena, N.M., Moyer, M.C., Hoebel, B.G., & Pothos, E.N. (2009). Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience*, 159, 1193-1199.
- Gianoulakis, C. (2001). Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 26, 304-318.
- Gosnell, B.A., & Levine, A.S. (2009). Reward systems and food intake: role of opioids. *Int J Obes (Lond)*, 33(2): S54-8
- Greenberg, D. (1993). Is cholecystokinin the peptide that controls fat intake? *Nutrition Reviews*, 51(6), 181-189.
- Greenwood, C.E., & Winocur, G. (2005). High-fat diets, insulin resistance and declining cognitive function. *Neurobiol Aging*, 26(1): 42-5

- Herbert, B.M., Blechert, J., Hautzinger, M., Matthias, E., & Herbert, C. (2013). Intuitive eating is associated with interoceptive sensitivity. Effects on body mass index. *Appetite*, 70: 22-30.
- Johnson, PM, & Kenny, PJ. (2010). Addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats: Role for dopamine D2 receptors. *Nat Neurosci*, 13(5): 635-641.
- Johnson, S.L., & Taylor-Holloway, L.A. (2006). Non-hispanic white and hispanic elementary school children's self-regulation of energy intake. *Am J Clin Nutr*, 83(6): 1276-82.
- Kanarek, R.B. & Marks-Kaufman, R. (1979). Developmental aspects of sucrose-induced obesity in rats. *Physiology and Behavior*, 23(5), 881-886.
- Kanarek, R.B., & Orthen-Gambill, N. (1982). Differential effects of sucrose, fructose and glucose on carbohydrate-induced obesity in rats. *J Nutr*, 112(8): 1546-54.
- Karhunen L.J., Juvonen, K.R., Huotari, A., Purhonen, A.K. & Herzig, K.H. (2008). Effect of protein, fat, carbohydrate and fibre on gastrointestinal peptide release in humans. *Regulatory Peptides*, 149: 70-78.
- Kelley, A.E., Bakshi, V.P., Haber, S.N., Steininger, T.L., Will, M.J., & Zhang, M. (2002). Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Physiol Behav*, 76(3): 365-77
- Kim, M., Bae, S. & Lim, K. M. (2013). Impact of high fat diet-induced obesity on the plasma levels of monoamine neurotransmitters in c57bl/6 mice. *Biomolecules & Therapeutics*, 21(6), 476-480.
- Kimura F., Okada R., Endo Y., Fujimoto K. (2003). Bottle-choice tests in Sprague-Dawley rats using liquid diets that differ in oil and sucrose contents. *Biosci Biotechnol Biochem*, 67(8):1683-90.
- Koros C., Boukouvalas G., Gerozissis K. & Kittraki E. (2009). Fat diet affects leptin receptor levels in the rat cerebellum. *Nutrition*, 25: 85-87.

- Kotz, C. M., Grace, M. K., Billington, C. J., Levine, A. S. (1993). The effect of nor-binaltorphamine beta-funaltrexamine and naltrindole on npy-induced feeding. *Brain Research*, 631, 325-328.
- Kral, T.V., Stunkard, A.J., Berkowitz, R.I., Stallings, V.A., Brown, D.D., & Faith, M.S. (2007). Daily food intake in relation to dietary energy density in the free-living environment: a prospective analysis of children born at different risk of obesity. *Am J Clin Nutr*, 86(1): 41-7
- Lalanza, J.F., Caimari, A., del Bas, J.M., Torregrosa, D., Cigarroa, I., Pallàs, M., Capdevila, L., Arola, L., & Escorihuela, R.M. (2014). Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PLoS One*, 9(1): e85049
- Le, D.S., Pannacciulli, N., Chen, K., Salbe, A.D., Del Pagiri, A., Hill, J.O., Wing, R.R., Reiman, E.M., & Krakoff, J. (2007). Less activation in the left dorsolateral prefrontal cortex in the reanalysis of the response to a meal in obese than in lean women and its association with successful weight loss. *American Journal of Clinical Nutrition*, 86: 573-579.
- Lenoir, M., Serre, F., Cantin, L. & Ahmed, S. H. (2007). Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS ONE*, 2(8): e698.
- Levine, A.S., Kotz, C.M., & Gosnell, B.A. (2003). Sugars and fats: The neurobiology of preference. *J Nutr*, 133(3): 831S-834S
- Lewis, D.S., Bertrand, H.A., McMahan, C.A., McGill, H.C. Jr., & Carey, K.D., Masoro, E.J. (1986). Prewaning food intake influences the adiposity of young adult baboons. *J Clin Invest*, 78(4): 899-905
- MacDonald, A.F., Billington, C.J. & Levine, A.S. (2003). Effects of the opioid antagonist naltrexone on feeding induced by damgo in the ventral tegmental area and in the nucleus accumbens shell region in the rat. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 285(5), 999-1004.

- MacDonald, A.F., Billington, C.J. & Levine, A.S. (2004). Alterations in food intake by opioid and dopamine signaling pathways between the ventral tegmental area and the shell of the nucleus accumbens. *Brain Research*, 1018(1), 78-85.
- Martorell, R., Stein, A.D. & Schroeder, D.G. (2001). Early nutrition and later adiposity. *The Journal of Nutrition*, 131(3), 874S-880S.
- Mayeaux D.J., Wallace M.B. & Young A.M. (2014). Effect of nutrient restriction on social transmission of food preferences depends on nutrient and species. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 4: 590-601.
- Mei, S., Yang, X., Guo, H., Gu, H., Zha, L., Cai, J., Li, X., Liu, Z., Bennett, B.J., He, L., & Cao, W. (2014). A small amount of dietary carbohydrate can promote the HFD-induced insulin resistance to a maximal level. *PLoS One*, 9(7): e100875.
- Mendieta-Zerón H., López M. y Diéguez C. (2007). Regulación hipotalámica de la ingesta por nutrientes y estado metabólico. *Rev Esp Obes*, 5(6): 351-362.
- Mitchell, E.N., Marston, H.M., Nutt, D.J., & Robinson, E.M.J. (2012). Evaluation of an operant successive negative contrast task as a method to study affective state in rodents. *Behavioral Brain Research*, 234: 155-160.
- Morton G.J., Cummings D.E., Baskin D.G., Barsh G.S. & Schwartz M.W. (2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, (443): 289-295.
- Must, A., Jacques, P.F., Dallal, G.E., Bajema, C.J., & Dietz, W.H. (1992). Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*, 327(19): 1350-5.
- Norgren, R., Hajnal, A. & Mungarndee, S. S. (2006). Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiology and Behavior*, 89(4), 531-535.
- Ong, Z.Y. & Muhlhausler, B.S. (2014). Consuming a low-fat diet from weaning to adulthood reverses the programming of food preferences in male, but not in female, offspring of 'junk food'-fed rat dams. *Acta Physiologica*, 210(1), 127-141.



- Palou, A. & Picó, C. (2009). Leptin intake during lactation prevents obesity and affects food intake and food preferences in later life. *Appetite*, 52(1), 249-252.
- Radhakrishnan, R. & Sluka, K.A. (2003). Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in Rats. *Neuropharmacology*, 45(8), 1111-1119.
- Reina S.A., Shomaker L.B., Moorevilla M., Courville A.B., Brady S.M., Olsen C., Yanovski S.Z., Tanofsky-Kraff M & Yanovski JA. (2013). Sociocultural pressures and adolescent eating in the absence of hunger. *Body Image*, 10(2): 182-190.
- Rolls, E.T., Rolls, B.J., Rowe, E.A. (1983). Sensory-specific and motivation-specific satiety for the sight and taste of food and water in man. *Physiology and Behavior*, 30: 185-192.
- Rolls, B.J., Rolls, E.T., Rowe, E.A., & Sweeney, K. (1981). Sensory specific satiety in man. *Physiology and Behavior*, 27: 197-142.
- Rolls BJ, Engell D & Birch LL. (2000). Serving portion size influences 5-year-old but not 3-year-old children's food intake. *Journal of THE AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION*, 100(2): 232-234.
- Roth, G.S., Ingram, D.K. & Joseph, J.A. (1984). Delayed loss of striatal dopamine receptors during aging of dietarily restricted rats. *Brain Research*, 300(1), 27-32.
- Rotter, B.A., Prelusky, D.B. & Thompson, B.K. (1996). The role of tryptophan in dexamphetamine-induced feed rejection. *Journal of Environmental Science and Health. Part. B, Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*, 31(6), 1279-1288.
- Schultz, W. (2012). Updating dopamine reward signals. *Current Opinion in Neurobiology*, 23: 1-10.
- Sclafani A. (2013). Gut-brain nutrient signaling. Appetition vs. satiation. *Appetite*, 71 (2013): 454-458.
- Shahkhalili, Y., Macé, K., Moulin, J., Zbinden, I., Acheson, K. J. (2011). The Fat:Carbohydrate Energy ratio of the weaning diet programs later

- susceptibility to obesity in male sprague-dawley rats. *American Society for Nutrition: The Journal of Nutrition*, 141(1), 81-86.
- Shalev, U., Tylor, A., Schuster, K., Frate, C., Tobin, S. & Woodside, B. (2010). Long-term physiological and behavioral effects of exposure to a highly palatable diet during the perinatal and post-weaning periods. *Physiology and Behavior*, 101(4), 494-502.
  - Shehadeh, N., Weitzer-Kish, H., Shamir, R., Shihab, S. & Weiss, R. (2008). Impact of early postnatal weight gain and feeding patterns on body mass index in adolescence. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 21. Pp: 9-15.
  - Soenen, S., Bonomi, A.G., Lemmens, S.G., Scholte, J., Thijssen, M.A., van Berkum, F., & Westerterp-Plantenga, M.S. (2012). Relatively high-protein or 'low-carb' energy-restricted diets for body weight loss and body weight maintenance? *Physiol Behav*, 107(3): 374-80.
  - Stanley, B.G., Willet, V.L. 3rd, Donias, H.W., Ha, L.H. & Spears, L.C. (1993). The lateral hypothalamus: A primary site mediating excitatory amino acid-elicited eating. *Brain Research*, 630, 41-44.
  - Stratford, T.R. & Kelley, A.E. (1999). Evidence of a functional relationship between the nucleus accumbens shell and lateral hypothalamus subserving the control of feeding behavior. *The Journal of Neuroscience*, 19(24), 11040-11048.
  - Symonds, M.E & Gardner, D. S. (2006). Experimental evidence for early nutritional programming of later health in animals. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 9(3), 278-283.
  - Tejas-Juárez J.G., Mancilla-Díaz J.M., Florán-Garduño B. & Escartín-Pérez R.E. (2010). Los receptores dopaminérgicos D2/D3 hipotalámicos participan en la regulación del comportamiento alimentario. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 2010, 36(2): 53-69.
  - Tejas-Juárez, J.G., Cruz-Martínez, A.M., López-Alonso, V.E., García-Iglesias, B., Mancilla-Díaz, J.M., Florán-Garduño, B., & Escartín-Pérez, R.E. (2014). Stimulation of

- dopamine D4 receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats induces hyperphagia: involvement of glutamate. *Physiol Behav*, 133: 272-81
- Tulldahl, J., Pettersson, K., Andersson, S.W., & Hulthén, L. (1999). Mode of infant feeding and achieved growth in adolescence: early feeding patterns in relation to growth and body composition in adolescence. *Obes Res*, 7(5): 431-7.
- Varady, K.A. (2011). Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss? *Obesity Reviews, an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 12(7), e593-e601.
- Volkow, N.D., Wang, G.J. & Baler, R.D. (2011). Reward, dopamine and the control of food intake: Implications for obesity. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(1), 37-46.
- Wang, G.J., Volkow, N.D. & Fowler, J.S. (2002). The role of dopamine in motivation for food in humans: Implications for obesity. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 6(5), 601-609.
- Woolley, J.D., Lee, B.S., & Fields, H.L. (2006). Nucleus accumbens opioids regulate flavor-based preferences in food consumption. *Neuroscience*, 143(1): 309-17.
- Zandstra, E.H., Mathey, M.F., Graaf, C., & van Staveren, W.A. (2000). Short-term regulation of food intake in children, young adults and the elderly. *Eur J Clin Nutr*, 54(3): 239-46
- Zhang, M. & Kelley, A. (1997). Opiate agonists microinjected into the nucleus accumbens enhance sucrose drinking in rats. *Psychopharmacology*, 132: 350-360.
- Zhang, X.H., Hua, J.Z., Wang, S.R. & Sun, C.H. (2007). Post-weaning isocaloric hyper-soybean oil versus a hyper-carbohydrate diet reduces obesity in adult rats induced by a high-fat diet. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 16(1), 368-373.
- Zheng, H. & Berthoud, H.R. (2007). Eating for pleasure or calories. *Current Opinion in Pharmacology*, 7(6), 607-612.