



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

Sede Sur

Departamento de Farmacobiología

**Caracterización conductual y metabólica de la cepa Wistar
Kyoto como modelo de ingesta tipo atracón**

TESIS

Que para optar por el grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS

en

NEUROFARMACOLOGÍA Y TERAPEUTICA EXPERIMENTAL

PRESENTA

M. en C. Daniela Sarai Rodríguez Rangel

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Carolina López Rubalcava

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 17 del Departamento de Farmacobiología del Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV) sede Sur, bajo la tutoría de la Dra. Carolina López Rubalcava, a quienes agradezco por brindarme la oportunidad para realizar mis estudios de posgrado.

Agradezco al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCYT) por el apoyo económico brindado al otorgarme la beca N° 727272 para mi manutención durante la realización de este proyecto.

De igual manera agradezco al Dr. Samuel Treviño Mora y a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) por haberme recibido en sus instalaciones y haberme capacitado para la realización de los análisis histológicos y metabólicos fundamentales para este proyecto.

Agradecimientos y Dedicatoria

Basada en mi experiencia, realizar un proyecto doctoral es una empresa de arduo trabajo, con días buenos, malos y peores. Es una prueba de aptitud, resiliencia y constancia que puede mostrarte tu faceta más vulnerable, pero también tiene el potencial de hacer brillar tu ingenio y curiosidad. Y aunque el título solo lo obtiene una persona, en realidad, el trabajo es la suma de esfuerzos, tanto de aquellos que participaron de forma directa como de aquellos que, a la lejanía, dieron ánimos para continuar con esta tarea. Es por ello por lo que quiero aprovechar esta sección del escrito para agradecer y dedicar este trabajo a todas aquellas personas que me han instruido, guiado, apoyado y mostrado tanto cariño a lo largo de estos años.

Agradezco con todo mi corazón a la Dra. Carolina López Rubalcava, por haberme recibido con los brazos abiertos desde el primer instante en que me presenté en su laboratorio. Gracias por apoyarme, guiarme y creer en mí, aun en los días en que yo dudaba de mis capacidades. Por eso y por mucho más, la marca "CLR" va tatuada *Forever & Ever*.

También quisiera agradecer a la Lic. Isabel Beltrán Villalobos, quien, como técnico del laboratorio, siempre estuvo al pie del cañón, apoyándome en innumerables ocasiones, sin importar técnica, día u horario. Aunque más que como técnico, quisiera agradecerle como amiga, por siempre creer en mí, apoyarme, regañarme, alimentarme y siempre recibirme con una humeante taza de café. Isa, gracias por tanto cariño.

A todos mis amigos que me han acompañado en tanta crisis existencial, gracias por escucharme, aconsejarme, hacerme reír y por acompañarme a lo largo de varios años. Gracias, Heira Pineda, Maritza Santoyo, Pedro Rojas, Pablo García, Karen Hernández. A Nancy Sánchez Fuentes, gracias por llegar al laboratorio, brindarme tu amistad y ser mi compañera de seminarios, cafecito y chisme. A Hugo Hernández y Getsemaní González, por brindarme su amistad y por cobijarme durante mi estancia en Puebla.

Agradezco a mi madre, María Antonieta Rangel, por todo el amor, paciencia y apoyo, aun en los momentos en que no entendiera o estuviera de acuerdo con mis decisiones. Gracias por creer en mí, pero, sobre todo, gracias por enseñarme el significado de la palabra "responsabilidad" y por brindarme las herramientas para no claudicar. Agradezco a mi padre, José de Jesús Rodríguez, por todo su amor, por escucharme, apoyarme y procurarme para lograr concluir esta etapa.

A mi hermano Emilio Rangel, le agradezco todas sus locuras que me han hecho reír. Agradezco ese amor infinito y esa camaradería con la que sé que puedo contar aun en los momentos más difíciles. Agradezco que, junto con mi cuñada, Alix Patiño, me hayan brindado la oportunidad de vivir esta nueva etapa como tía. Les prometo evangelizar a Julia con la cosquilla de la ciencia.

A mi compañero de aventuras, Rafael Esquivel, gracias por apoyarme, acompañarme, siempre creer en mí, pero, sobre todo, gracias por tanto amor a lo largo de todos estos años.

Y, por último, gracias a mi comité de soporte emocional: Mate, Lechuga y Polca, los agentes peludos encargados de recordarme las cosas verdaderamente importantes de esta vida.

INDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 El Trastorno por Atracón	4
1.4 Comorbilidad del trastorno por atracón.....	6
1.4.1 Comorbilidades metabólicas del trastorno por atracón.....	6
1.4.2 Comorbilidades psiquiátricas del trastorno por atracón	8
1.5 Efecto del estrés en el trastorno por atracón	9
1.6 Modelos animales para el estudio de la conducta de ingesta tipo atracón	13
1.7 Dietas empleadas para inducir la conducta de ingesta tipo atracón	16
1.8 Animales empleados para el estudio de la conducta de ingesta tipo atracón.....	17
1.9 Características de la cepa Wistar Kyoto, potencial modelo de ingesta tipo atracón	18
2. JUSTIFICACIÓN.....	20
3. HIPÓTESIS	21
4. OBJETIVOS GENERALES.....	21
5. OBJETIVOS PARTICULARES	22
6. METODOLOGÍA.....	23
6.1 Animales	23
6.2 Protocolo para inducción de la conducta de ingesta tipo atracón (PICITA)	23
6.3 Criterio de clasificación	24
6.4 Seguimiento del ciclo estral	25
6.5 Ovariectomía.....	26
6.6 Evaluación de la conducta tipo ansiedad	26
6.6.1 Laberinto elevado en cruz	26
6.6.2 Prueba modificada de enterramiento de canicas	27
6.7 Determinación de la respuesta de la corticosterona a un estresor	28
6.8 Determinación de marcadores metabólicos	28
6.8.1 Curva de tolerancia glucosa	28
6.8.2 Cálculo del índice de masa corporal (IMC).....	29
6.8.3 Determinación del porcentaje de tejido adiposo corporal y obtención de muestras séricas y de tejido adiposo.	29
6.8.4 Medición en sangre de marcadores metabólicos	29

6.9 Histología del tejido adiposo subcutáneo y visceral.....	30
6.10 Procedimiento experimental por objetivo	30
6.10.1 Caracterización del desarrollo de la conducta de ingesta tipo atracón	30
6.10.1.1 Evaluación de la dispersión en el consumo de alimentos palatables y la susceptibilidad al desarrollo de la CITA de cada cepa.	31
6.10.1.2 Caracterización del patrón de ingesta de alimentos palatables durante una sesión de aislamiento (Duración del episodio de atracón).....	32
6.10.1.3 Evaluación del efecto de las hormonas ováricas en la ingesta calórica durante las sesiones de aislamiento del PICITA.....	32
6.10.2 Evaluación de la conducta tipo ansiedad y actividad del eje HHA.	33
6.10.3 Evaluación de marcadores metabólicos y análisis histológico del tejido adiposo subcutáneo.	33
6.11 Análisis de datos.....	34
7. RESULTADOS	35
7.1 Objetivo 1: Evaluación y comparación de la susceptibilidad al desarrollo de la conducta de ingesta tipo atracón	35
7.1.1 Análisis y comparación de la dispersión del consumo de alimentos palatables entre las dos cepas de rata.....	35
7.1.3 Evaluación del tiempo requerido para el desarrollo de la CITA	38
7.1.4 Caracterización del episodio de atracón durante una sesión de aislamiento	39
7.1.5 Efecto del ciclo estral en la CITA	41
7.1.6 Efecto de las hormonas ováricas en la CITA.....	42
7.2 Objetivo 2: Evaluación de la conducta tipo ansiedad en los animales sometidos al PICITA ..	42
7.2.1 Prueba de laberinto elevado en cruz	42
7.2.3 Variación de los niveles de corticosterona en respuesta a un estresor.	45
7.3 Objetivo 3: Valoración metabólica en los grupos experimentales	46
7.3.1 Índice de Masa Corporal (IMC) y porcentaje de tejido adiposo total	46
7.3.2 Porcentaje de tejido adiposo visceral y subcutáneo.	47
7.3.3 Morfología de tejido adiposo visceral y subcutáneo.....	49
7.3.4 Prueba de tolerancia glucosa	54
7.3.5 Panel lipídico.....	57
7.3.6 Concentración sérica de Adiponectina, Insulina y Leptina	58
7.4 Resumen de resultados.....	59
8. DISCUSIÓN	61
8.1 Comparación de la predisposición al desarrollo de la CITA entre cepas	61

8.2 Efecto de las hormonas ováricas en la CITA	63
8.3 Desarrollo de la conducta tipo ansiedad	64
8.4 Caracterización metabólica del modelo de CITA	67
9. CONCLUSIONES.....	74
10. PERSPECTIVAS	74
11. BIBLIOGRAFÍA.....	75
ANEXO 1.....	91
ANEXO 2.....	96
ANEXO 3.....	102

RESUMEN

El trastorno por atracón (BED por sus siglas en inglés) es el trastorno alimentario con mayor prevalencia a nivel mundial, afectando principalmente a las mujeres. Se caracteriza por la presencia de episodios de atracón y la ausencia de cualquier conducta compensatoria para prevenir el aumento de peso. Derivado de los patrones anormales en el consumo de alimentos, el BED presenta una elevada comorbilidad con trastornos metabólicos como el síndrome metabólico. De igual manera, el BED expresa una elevada comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos como el trastorno por ansiedad, trastorno con el que comparte como factor de vulnerabilidad etiológica, la expresión de una elevada reactividad al estrés. Con base en esta evidencia, nuestro objetivo fue evaluar si la cepa de ratas Wistar-Kyoto (WKY), caracterizada por presentar un fenotipo hiperreactivo al estrés, podría ser empleada como modelo animal para el estudio del BED y sus dos principales comorbilidades, el trastorno por ansiedad y el síndrome metabólico. Adicionalmente, se evaluó si la cepa WKY podía expresar un modelo de conducta de ingesta tipo atracón (CITA) con mayor validez de constructo y apariencia en comparación a la cepa Sprague Dawley (SD), comúnmente utilizada para ese estudio.

Para ello, las ratas de las cepas WKY y SD se sometieron a un modelo de acceso intermitente a un alimento palatable (solución de sacarosa al 30% o manteca vegetal) sin restricción calórica ni exposición al estrés. El desarrollo de la CITA se evaluó y se comparó en ambas cepas de ratas; posterior al desarrollo de esta conducta se evaluó la conducta tipo ansiedad, la respuesta de corticosterona sérica al estrés, el perfil metabólico, el porcentaje corporal de tejido adiposo y la morfología de los adipocitos.

La cepa WKY, en comparación a la cepa SD, presentó mayor proporción de animales que desarrollaron la CITA, necesitó menos tiempo para expresar esta conducta y fue más susceptible a desarrollar la conducta tipo ansiedad asociada a la CITA. La diferencia entre cepas fue más evidente al emplear grasa vegetal como alimento palatable. Adicionalmente, el patrón de alimentación expresado por la cepa WKY, a diferencia de la cepa SD, emuló un episodio de atracón, independientemente del alimento palatable empleado. La ingesta tipo atracón de sacarosa afectó de manera diferencial la respuesta al estrés del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) de ambas cepas, al facilitar su respuesta en la cepa SD e inducir el aplanamiento de esta en la cepa WKY. La ingesta tipo atracón de grasa vegetal aumento el porcentaje corporal de tejido adiposo en ambas cepas sin aumentar sus pesos corporales. Asimismo, la cepa WKY fue la única

en presentar alteraciones metabólicas como resultado de la ingesta tipo atracón de grasa vegetal, evidenciando un almacenamiento del superávit calórico por medio de la hipertrofia de los adipocitos. En conclusión, los resultados mostraron que el fenotipo hiperreactivo al estrés característico de la cepa WKY la predispone al desarrollo de CITA, conducta tipo ansiedad y algunas alteraciones metabólicas sin la necesidad de ser expuesta a restricción calórica y/o algún estresor. En comparación con la cepa SD, la cepa WKY expresa un modelo de CITA con mayor validez de constructo y apariencia.

ABSTRACT

Binge eating disorder (BED) is the most prevalent eating disorder worldwide, mainly affecting women. It is characterized by the presence of binge eating episodes and the absence of any compensatory behavior to prevent weight gain. As a result of the irregular eating pattern, BED is highly linked to metabolic disorders like metabolic syndrome. Likewise, it shows high comorbidity with other psychiatric disorders such as anxiety disorder. It has been suggested that both disorders share as an etiological vulnerability factor the expression of a high reactivity to stress. Based on this evidence, we aimed to explore whether the Wistar-Kyoto (WKY) rat strain, known for displaying a heightened reaction to stress, could serve as an animal model for studying BED and its two primary comorbidities: anxiety disorder and metabolic syndrome. We also were interested in evaluating whether the WKY strain could better represent the binge-type eating model, compared to the commonly used Sprague Dawley (SD) strain, by having greater face and construct validity.

For this purpose, WKY and SD rats were subjected to the model of intermittent access to palatable food (30% sucrose solution or vegetable shortening) without caloric restriction or exposure to stress. We assessed and compared the development of binge-type eating behavior, anxiety-like behavior, serum corticosterone stress response, metabolic profile, adipose tissue percentage, and adipocyte morphology.

As a result, the WKY strain had a higher proportion of binge-type eaters and developed this behavior more rapidly than the SD strain. The WKY eating pattern emulated a binge-eating episode regardless of the palatable food employed. Although the development of sucrose binge-type eating was similar between strains, WKY developed more easily the shortening binge-type eating than SD and was more susceptible to developing anxiety-like behavior. Furthermore, binge-like ingestion of sucrose differentially affected the stress response of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis of both strains, as it facilitated their response in SD and induced flattening of the response in WKY. Only shortening binge-type eating increased the adipose percentage in both strains, without increasing their body weight. Additionally, the WKY strain was the only strain to express metabolic alterations because of the shortening of binge-type eating, evidencing hypertrophic storage of caloric surplus in adipose tissue. In conclusion, the findings indicated that the hyperreactive stress phenotype characteristic of WKY predisposes it to develop binge eating, anxiety-like behavior, and certain metabolic changes without the need for caloric restriction and stress exposure. This suggests a binge-eating model with better construct and appearance validity than SD.

1. INTRODUCCIÓN

La investigación sobre trastornos psiquiátricos se enfrenta a múltiples desafíos debido a la naturaleza multifactorial de los trastornos, así como a la complejidad del cerebro humano y la dificultad de estudiar directamente sus funciones y alteraciones. En este contexto, los modelos animales se han convertido en una herramienta esencial para profundizar en la comprensión de los mecanismos neurobiológicos subyacente, permitiendo identificar las posibles causas neurobiológicas y definir posibles dianas terapéuticas.

Los modelos animales se fundamentan en las similitudes biológicas existentes entre algunas especies, las cuales han sido aprovechadas para crear análogos biológicos que permitan profundizar en el estudio de diversas patologías. En este sentido, el modelo ideal sería aquel que pudiera emular en su totalidad el trastorno, tarea que resulta irreal. Por ese motivo, los modelos se limitan a emular ciertos aspectos propios de la enfermedad.

Un aspecto importante que considerar al momento de implementar un modelo animal es la transferibilidad de la información obtenida a un modelo más complejo, en este caso el humano. Para tal efecto, se han estipulado diferentes criterios de validez a partir de los cuales se evalúa la confiabilidad que un modelo animal presenta con respecto a la patología estudiada. Ningún modelo animal es válido en todas las situaciones, y en el caso de los trastornos psiquiátricos, debido a la naturaleza subjetiva de muchos de sus síntomas, la implementación de modelos animales para su estudio ha sido un reto. Por este motivo, su desarrollo es un campo de constante actualización, buscando mejorar la validez y utilidad de los modelos propuestos.

En el presente trabajo se caracteriza un modelo animal propuesto para estudiar la relación entre la susceptibilidad al estrés y el desarrollo del trastorno por atracón (BED) y sus principales comorbilidades, el trastorno por ansiedad y el síndrome metabólico. Comparando la susceptibilidad de un modelo animal caracterizado por su elevada reactividad al estrés (cepa de rata Wistar-Kyoto), a desarrollar la conducta de ingesta tipo atracón, conducta tipo ansiedad y alteraciones metabólicas con respecto al modelo tradicionalmente empleado (cepa de rata Sprague Dawley).

1.1 El Trastorno por Atracón

El BED es el trastorno de la conducta alimenticia (TCA) más frecuente, con una tasa de prevalencia de entre 0.85-2.6% (Davis et al., 2020; Mitchell, 2016). En 2019 se estimó que alrededor de 17.3

millones de personas alrededor del mundo sufrían este padecimiento (Santomauro et al., 2021). En el caso de México, se ha reportado una prevalencia vitalicia de aproximadamente 1.6% (Angermeyer et al., 2013).

En comparación con la anorexia y la bulimia nerviosa, el BED suele desarrollarse en etapas tardías de la adolescencia o posterior a ella (Lewis & Nicholls, 2016; Weaver & Timko, 2018). El BED se caracteriza por la presencia de episodios compulsivos de ingesta excesiva de alimentos durante lapsos cortos, conocidos como atracones. A diferencia de la bulimia nerviosa, que también se caracteriza por la presencia de atracones, en el BED no se realiza ninguna conducta compensatoria posterior al atracón como vómito, purgas o ejercicio excesivo (American Psychiatric Association, 2013; Hutson et al., 2018).

A pesar de que el BED se conoce desde la década de los años 50 del siglo XX (Cuadro & Baile, 2015), fue hasta el año 2013 en la quinta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V) en que se describió como un trastorno psicopatológico independiente, con criterios diagnósticos propios (American Psychiatric Association, 2013). En ediciones anteriores, el BED formaba parte de una categoría conocida como “trastornos de la alimentación no especificados”, que intentaba englobar todos aquellos trastornos que no cumplían con los criterios diagnósticos de la anorexia y la bulimia nerviosas (Weaver & Timko, 2018).

Los criterios diagnósticos establecidos en el DSM-V para el BED son los siguientes:

- Episodios recurrentes de atracón, caracterizados por el consumo, en un lapso menor a dos horas, de una cantidad de comida superior a la que normalmente la mayoría de las personas consumiría en un periodo similar en circunstancias parecidas, y la sensación de pérdida de control sobre la alimentación durante ese periodo.
- Los episodios de atracones se asocian a tres (o más) de los siguientes hechos:
 - Comer mucho más rápidamente de lo normal.
 - Comer hasta sentirse desagradablemente lleno.
 - Comer grandes cantidades de alimentos cuando no se siente hambre físicamente.
 - Comer solo, debido a la vergüenza que se siente por la cantidad que se ingiere.
 - Posterior al episodio, sentirse a disgusto con uno mismo, deprimido o muy avergonzado.

- Malestar intenso respecto a los atracones.
- Los atracones se producen en promedio al menos una vez a la semana durante tres meses.
- El atracón no se asocia a la presencia recurrente de un comportamiento compensatorio inapropiado como en la bulimia nerviosa.

La gravedad del padecimiento se determina con base en la frecuencia de los episodios de atracón y se clasifica en:

- Leve: 1–3 atracones a la semana.
- Moderado: 4–7 atracones a la semana.
- Grave: 8–13 atracones a la semana.
- Extremo: 14 o más atracones a la semana.

Los alimentos consumidos durante los episodios de atracón se caracterizan por tener un alto contenido energético al ser ricos en hidratos de carbono y/o lípidos, macronutrientes asociados a una fuerte sensación de recompensa hedónica al ingerir alimentos, conocida como palatabilidad. Se sabe que estos nutrimentos presentan diferentes efectos en la neuroquímica y fisiología del cerebro, que pueden verse reflejados en la conducta asociada a la ingesta de los alimentos (Avena et al., 2009; Tulloch et al., 2015).

En el Anexo 1 se define a la conducta alimentaria, se profundiza en los mecanismos bioquímicos involucrados su control, y se describen los TCA reconocidos actualmente.

1.4 Comorbilidad del trastorno por atracón con otros padecimientos.

El BED se ha asociado al progresivo deterioro de la salud física y la calidad de vida, presentando una elevada comorbilidad con otros padecimientos (Davis et al., 2020). Las comorbilidades más comunes se pueden catalogar en dos grupos, comorbilidades con trastornos metabólicas y comorbilidades con trastornos psiquiátricos. A continuación, se describen las principales comorbilidades catalogadas en los grupos mencionados.

1.4.1 Comorbilidades metabólicas del trastorno por atracón

Como resultado de los patrones anormales de ingesta asociados a la ausencia de conductas compensatorias, los pacientes con BED presentan una elevada comorbilidad con trastornos del metabolismo.

Se estima que al menos el 75% de los pacientes con BED presentan obesidad o sobrepeso (Brownley et al., 2016; Davis et al., 2020). A pesar de la asociación directa con la ganancia excesiva de peso, el BED aumenta significativamente la predisposición del paciente al desarrollo de síndrome metabólico de forma independiente al aumento de peso (Hudson et al., 2010), al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, y a la aparición de complicaciones asociadas a la diabetes.

El síndrome metabólico es la comorbilidad metabólica más frecuente del BED. Se define como un grupo de alteraciones en el metabolismo de lípidos y carbohidratos que elevan el riesgo de desarrollar padecimientos ateroscleróticos, cardiovasculares y diabetes (Hudson et al., 2010; Robles-Lizarzaburu, 2013). Se caracteriza por la aparición de diversas alteraciones metabólicas de forma secuencial o simultánea, así como alteraciones inflamatorias a nivel molecular y celular relacionadas a la presencia de resistencia a la insulina y de adiposidad predominantemente visceral (Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), 2010).

Las alteraciones metabólicas asociadas al síndrome metabólico son: obesidad de distribución central (asociado a aumento de tejido adiposo visceral), hipertensión arterial, dislipidemia (específicamente, niveles elevados de triglicéridos y/o niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad [HDL]) y anormalidades en el metabolismo de la glucosa estrechamente asociadas a resistencia a la insulina (Fernández-Travieso, 2016; Rochlani et al., 2017).

Los pacientes con síndrome metabólico presentan un riesgo 5 veces mayor a desarrollar diabetes mellitus tipo 2, y un riesgo de 2 a 3 veces mayor a sufrir un accidente cerebrovascular e infarto al miocardio en comparación con sujetos saludables (Zafar et al., 2018).

Los principales factores de riesgo asociado a la etiología del síndrome metabólico son los hábitos de vida, como el sedentarismo, dietas hipercalóricas con alto consumo de grasas saturadas y carbohidratos simples, así como alteraciones del sueño (Koren et al., 2016; Ramírez-López et al., 2021).

Las alteraciones funcionales del tejido adiposo se han descrito como un factor crítico en el desarrollo del síndrome metabólico (Bays & Ballantyne, 2006; Bays et al., 2008). Estas alteraciones propician una cascada proinflamatoria mediada por la liberación de interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, que a su vez inhibe la liberación de adiponectina, coartando su efecto antiinflamatorio y promoviendo la resistencia a la acción de la insulina (Ramírez-López et al., 2021). En esta condición los tejidos presentan una respuesta atenuada a niveles normales o elevados de

insulina lo que provoca que la captación celular de glucosa se vea comprometida produciendo niveles elevados de glucosa en sangre (Dimitriadis et al., 2011; Fu et al., 2012; Wilcox, 2005).

En el anexo 2 se profundiza sobre las funciones endocrinas del tejido adiposo y las alteraciones asociadas a la etiología del síndrome metabólico.

1.4.2 Comorbilidades psiquiátricas del trastorno por atracón

Los pacientes con BED presentan una elevada comorbilidad con otros desordenes psiquiátricos (American Psychiatric Association, 2013; Davis et al., 2020). En un estudio realizado en Estados Unidos, el 93.8% de los pacientes con BED cumplían los criterios diagnósticos para al menos un trastorno psiquiátrico adicional (Udo & Grilo, 2019). La comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos se ha asociado con una sintomatología del BED más severa, reflejándose en una edad más temprana de desarrollo, mayor índice de masa corporal (IMC), mayor sentimiento de angustia, menor restricción dietética, menor autoestima, atracones más frecuentes y menos resultados en su tratamiento (Lydecker & Grilo, 2022).

Las comorbilidades psiquiátricas más comunes incluyen los trastornos del estado de ánimo (70%), trastornos por el uso de sustancias (68%), trastornos de ansiedad (59%) y trastornos de personalidad (56%); siendo el trastorno depresivo mayor la comorbilidad más prevalente (69.9%) (Udo & Grilo, 2019).

Algunos estudios clínicos han sugerido a los trastornos por ansiedad como factores de predisposición en el desarrollo del BED (Rosenbaum & White, 2015; Schulz & Laessle, 2010), sin embargo, la relación cronológica aun no es clara. Una explicación propuesta es que los trastornos por ansiedad y los trastornos alimenticios se relacionan al compartir factores de vulnerabilidad comunes (Godart et al., 2003; Swinbourne et al., 2012), la hiper reactividad al estrés es uno de los factores considerados (Schlotz, 2013). De esta manera, los atracones pueden surgir como una conducta desadaptativa de afrontamiento para lidiar con el estrés (Rosenbaum & White, 2015; Schulz & Laessle, 2010) y al mismo tiempo, la respuesta de ansiedad descontrolada resultado de la hiper reactividad a estímulo considerados riesgosos, reales o supuestos, deriva en el desarrollo del trastorno por ansiedad (Kiecolt-Glaser et al., 2020), propiciando el desarrollo simultaneo de ambos trastornos. En el anexo 3 se profundiza sobre la etiología y los criterios diagnósticos del trastorno por ansiedad.

1.5 Efecto del estrés en el trastorno por atracón

El estrés se define como una serie de respuestas multisistémicas del cuerpo que ayudan a preservar la viabilidad del organismo ante estímulos físicos o psicológicos que alteren su homeostasis; dichos estímulos son denominados estresores (Lo Sauro et al., 2008). Si bien, las alteraciones físicas y conductuales del estrés buscan garantizar la supervivencia del organismo, se ha descrito que el estrés severo o crónico puede provocar alteraciones en el organismo que contribuyen directamente al desarrollo de gran número de trastornos psiquiátricos y afecciones médicas (Gluck, 2006).

Diversos estudios han reportado una estrecha relación entre la exposición crónica al estrés y el desarrollo y mantenimiento de los TA (Lo Sauro et al., 2008). En el caso particular del BED, se ha propuesto que el desarrollo de los episodios de atracón pudiera ser una estrategia de automedicación para manejar el malestar psicológico desencadenado por una situación estresante (Dallman et al., 2005). Para entender un poco esta relación, a continuación, se profundiza en la neurobiología del estrés y su implicación en el desarrollo y mantenimiento del BED.

1.5.1 Neurobiología del estrés

Cuando un individuo entra en contacto con un estresor, los centros corticales del cerebro responden activando vías a través del sistema límbico que estimulan al hipotálamo, específicamente al núcleo paraventricular del hipotálamo que funge como centro regulador de la respuesta estresante (Gunnar & Quevedo, 2007). La respuesta estresante consta de dos etapas, una respuesta inmediata mediada por la activación del eje simpático adrenomedular (SAM), y una respuesta tardía mediada por la activación del eje HHA (Lo Sauro et al., 2008).

En la respuesta inmediata, generalmente asociada a estresores físicos, el hipotálamo activa el sistema neural simpático enviando señales por medio de nervios autónomos hacia la medula de las glándulas adrenales que liberan norepinefrina (NE) y epinefrina (E) a circulación sanguínea. La NE y la E interactúan con los receptores α - y β -adrenérgicos, presentes en el sistema nervioso, músculos lisos y otros órganos, provocando el aumento en la frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, el volumen sistólico, la vasodilatación en los músculos y vasoconstricción en la piel e intestinos, asegurando el suministro de sangre al cerebro y músculos. Simultáneamente, se estimula la lipólisis y la glucogenólisis en el hígado provocando el aumento de los niveles séricos

de glucosa, lo que garantiza los recursos metabólicos para una respuesta defensiva (Gunnar & Quevedo, 2007).

En la respuesta tardía, el núcleo paraventricular del hipotálamo libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y arginina vasopresina (AVP) hacia la hipófisis posterior, donde inducen la producción y liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) a circulación sanguínea. La ACTH interactúa con sus receptores en la corteza de la glándula adrenal e induce la producción y liberación a la circulación de glucocorticoides (GC), en el caso de los humanos cortisol, y en el caso de los roedores corticosterona (Gunnar & Quevedo, 2007; Ulrich-Lai & Herman, 2009). En condiciones normales, la producción de CRH y ACTH fluctúa en un ciclo circadiano predecible y es inhibida por niveles elevados de GC en sangre a través de un circuito de retroalimentación negativa (Figura 1) (Guilliams & Edwards, 2010).

Los GC inducen cambios a nivel transcripcional en los tejidos diana, dependiendo del receptor con el cual interactúen será el efecto inducido. Existen dos receptores para GC, los receptores a glucocorticoides (RG) y los receptores a mineralocorticoides (RM), siendo estos últimos los de mayor afinidad. Los RG regulan la función de diversos sistemas y tejidos entre los que destacan el sistema nervioso, cardiovascular, musculoesquelético, inmune, respiratorio, reproductivo, hepático, y las funciones del tejido adiposo (Garabedian et al., 2017)..

En condiciones basales, la principal interacción de los GC se efectúa con los RM, los cuales se encuentran ocupados en un 80-90%. Cuando los GC aumenta ya sea por efecto del ciclo circadiano o como respuesta a algún estresor, alcanzan el umbral de ocupación de los RM e interactúan con los RG (Guilliams & Edwards, 2010; Russell & Lightman, 2019; Ulrich-Lai & Herman, 2009). En general, los RG median los efectos en respuesta al estrés de los GC, mientras los RM median la mayoría de sus efectos basales como el mantenimiento del ritmo circadiano del eje HHA (Gunnar & Quevedo, 2007).

La principal función de la interacción GC-RG es mantener el estado de alerta físico y psicológico mientras permanezca el estímulo estresante. Algunos de los efectos específicos de la interacción GC-RG son la regulación de la glucosa en sangre por la estimulación de la gluconeogénesis hepática, acción antiinflamatoria por la represión de la expresión de genes proinflamatorios, y en el tejido adiposo incrementa la adipogénesis, altera el metabolismo y altera la producción de adipocinas (Garabedian et al., 2017). En el hipotálamo, específicamente en el núcleo

paraventricular, la interacción GC-RG inhibe la producción de CRH (retroalimentación negativa), y en consecuencia desactiva al eje HHA (Ulrich-Lai & Herman, 2009).

1.5.2 Sensibilidad al estrés y temporalidad de la respuesta

La activación del eje HHA se desencadena fácilmente por estresores psicológicos. Eventos como hablar en público, exámenes, deportes extremos o citas clínicas aumentarán la ACTH y el cortisol en la mayoría de las personas (Guilliams & Edwards, 2010). En conjunto, el eje SMA y el eje HHA actúan para producir un estado de preparación biológica y conductual que asegure la supervivencia del organismo. Una vez concluido el estímulo estresante, el sistema nervioso parasimpático relaja el cuerpo, favoreciendo el retorno a su estado basal de funcionamiento (Rotenberg & McGrath, 2016).

La magnitud de la respuesta estresante y la recuperación del estado basal de homeostasis se basa, principalmente, en la percepción del individuo y no en los propios factores estresantes. Las características individuales de la persona también influyen profundamente en la percepción de los estresores. Aspectos como la edad, el género y la predisposición hereditaria, junto con características de personalidad y vivencias previas (experiencias prenatales y de la primera infancia) sirven para individualizar la respuesta al estrés de cada persona; una elevada reactividad al estrés facilita la activación de los ejes SMA y HHA (Guilliams & Edwards, 2010; Kiecolt-Glaser et al., 2020; Schlotz, 2013).

En general, la respuesta estresante debe ser de corta duración, para que los efectos inducidos, como el efecto inmunosupresor, catabólico, entre otros, sean temporalmente beneficiosos y no representen consecuencias adversas para el organismo (Charmandari et al., 2005). El mantenimiento de la viabilidad por medio de la activación de los ejes SAM y HHA conduce a la adaptación del organismo a nuevos niveles basales de funcionamiento, adaptación conocida como alostasis (Ulrich-Lai & Herman, 2009).

El estrés crónico aumenta la excitabilidad de los ejes SAM y HHA facilitando su respuesta ante nuevos estresores, esta respuesta facilitada se produce a pesar del aumento continuo o acumulado en el nivel de GC, lo que implica que la eficacia de la retroalimentación negativa disminuye y/o el impulso aumenta (Ulrich-Lai & Herman, 2009).

Como resultado de las alteraciones en el eje HHA, los sistemas afectados por su acción también sufren alteraciones que derivan en el desarrollo de diversas patologías. El estrés crónico se ha

asociado al desarrollo de diversos trastornos psicológicos como los trastornos del estado de ánimo, trastornos por ansiedad, trastornos de la alimentación, entre otros (Adam & Epel, 2007; Baik, 2020; Cabib & Puglisi-Allegra, 1996; Cameron & Schoenfeld, 2018; Gluck, 2006; Karatsoreos, 2018; Lo Sauro et al., 2008; Russell & Lightman, 2019; Torres & Nowson, 2007). Otros trastornos asociados al estrés crónico son los trastornos cardiovasculares y metabólicos, como el síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus, etc (Foster et al., 2009; Morris et al., 2015; Peters et al., 2011; Peters & McEwen, 2015; Tamashiro et al., 2011; Thompson et al., 2015; Torres & Nowson, 2007).

1.5.3 Ingesta en atracción como conducta de afrontamiento

Durante los periodos de estrés, los individuos suelen expresar conductas de afrontamiento para minimizar el efecto emocional inducido por la respuesta estresante, la Asociación Americana de Psicología (APA por sus siglas en inglés) define a las conductas de afrontamiento como “una acción o conjunto de acciones características y a menudo automáticas realizadas para enfrentar situaciones estresantes o amenazantes”. Estas acciones pueden ser positivas (adaptativas) como la meditación, o negativas (desadaptativas) como la ingesta emocional, que se define como la propensión a comer en respuesta a emociones positivas y negativas (Reichenberger et al., 2021; Turton et al., 2017). Las conductas de afrontamiento no son exclusivas de los seres humanos, también se han observado en otros animales como roedores, perros, gaviotas, entre otros (Henson et al., 2012; Koolhaas et al., 1999).

El estrés puede afectar los hábitos de alimentación del individuo promoviendo o inhibiendo la ingesta de alimentos, la diferencia en el efecto se les ha atribuido a los hábitos alimenticios aprendidos por las personas (Hill et al., 2022), por ejemplo, un historial de dietas restrictivas se ha asociado a una mayor ingesta de alimentos en respuesta un estresor (Groesz et al., 2012). En estudios con roedores se ha reportado que la duración y el tipo de estresor experimentado presentan un efecto diferencial en la conducta alimentaria (Turton et al., 2017).

Se estima que entre el 35-40% de las personas incrementan su ingesta de alimentos en respuesta a una situación estresante, es decir, expresan una ingesta emocional como conducta de afrontamiento al estrés (Hill et al., 2022). Los alimentos principalmente consumidos en los episodios de ingesta emocional se caracterizan por presentar un alto contenido energético, particularmente aquellos con alto contenido de lípidos e hidratos de carbono, los cuales se

caracterizan por ser altamente palatables (Groesz et al., 2012). En estudios en animales se ha asociado el estrés crónico y el estrés emocional con la hiperfagia de alimentos palatables (Turton et al., 2017).

El efecto del estrés sobre los hábitos alimenticios funge como un factor de riesgo para el desarrollo y mantenimiento de los TCA. En el caso del BED, el estrés junto con los estados de ánimo negativos funge como un detonante de los episodios de atracón (Lo Sauro et al., 2008; Rosenbaum & White, 2015). Posterior al episodio, se ha descrito la reducción de la sintomatología ansiosa, por lo que algunos investigadores han interpretado los episodios de atracón como una conducta de afrontamiento a manera de automedicación hedónica para aminorar la respuesta ansiosa o malestar emocional (Rosenbaum & White, 2015).

Estudios clínicos han demostrado que los pacientes que expresan episodios de atracón experimentan una mayor reactividad al estrés, lo que puede perpetuar la expresión de dichos episodios (Crowther et al., 2001). En un estudio clínicos realizado en pacientes obsesos con y sin BED sometidos a una sesión de estrés psicológico, se describieron alteraciones en la regulación del eje HHA, así como la relación directa entre la activación aguda de dicho eje con sentimientos subjetivos de estrés y ansia de comida en los pacientes con BED (Rosenberg et al., 2013).

1.6 Modelos animales para el estudio de la conducta de ingesta tipo atracón

Una de las principales razones por las que se conoce tan poco sobre las causas y consecuencias, fisiológicas y neurológicas de los TCA es por la dificultad de su estudio en humanos, razón por la que se ha recurrido al desarrollo de modelos animales que logren emular parte de la sintomatología del padecimiento.

Los modelos animales desarrollados para el estudio de psicopatologías se basan en la implementación de condiciones experimentales que paulatinamente modifican la conducta basal del animal induciendo alteraciones conductuales que emulan algunas conductas características de las psicopatologías humanas. No obstante, el principal reto al que se enfrentan estos modelos es la naturaleza subjetiva de algunos de los síntomas a modelar, como los sentimientos de angustia, tristeza, delirios, entre otros. A pesar de esta limitante, se ha aceptado que los modelos mimeticen solo algunos de los signos o síntomas específicos asociados con las condiciones psicopatológicas, permitiendo la identificación de parámetros específicos para cada desorden proporcionando un enfoque para el estudio en animales.

El empleo de modelos animales en el estudio de trastornos psiquiátricos permite eliminar el componente psicosocial, facilitando el estudio pragmático de los mecanismos neurobiológicos involucrados en los comportamientos asociados a las psicopatologías.

Los modelos animales, pueden clasificarse en cuatro tipos: etiológicos, basados en las causas subyacentes del trastorno; isomórficos, diseñados para emular la sintomatología del trastorno; mecanísticos, basados en el mecanismo neurobiológico implicado en el desarrollo y mantenimiento del trastorno; y predictivos, basados en la reversión del trastorno mediante tratamientos clínicamente eficaces (Smith, 1989).

El éxito de un modelo animal al emular un trastorno se evalúa con base en tres criterios de validez: a) validez de constructo, si los mecanismos neurobiológicos subyacentes al fenotipo observado son homólogos o similares a los presentados en el trastorno; b) validez aparente, si el fenotipo del modelo es semejante a la sintomatología clínica clave de la condición humana; y c) validez predictiva, si los modificadores del fenotipo del modelo, como algún tratamiento, producen efectos similares en pacientes humanos (Fuchs & Flügge, 2006).

En el caso particular de la ingesta en atracón, los modelos animales implementados hasta la fecha son de tipo isomórfico, debido a que aún se sabe poco sobre su etiología y los mecanismos neurobiológicos implicados en su desarrollo y mantenimiento. Estos modelos se enfocan en emular la sintomatología expresada durante los episodios de atracón, caracterizados por la ingesta, en un período de tiempo corto (aprox. 2 horas), de una cantidad de alimento que es definitivamente mayor a la que la mayoría de las personas comería durante un período de tiempo similar y en circunstancias similares (Corwin & Buda-Levin, 2004).

La traslacionalidad de estos modelos animales depende de la definición y operacionalización de los atracones (Rehn et al., 2022). Existen varias condiciones experimentales que se han implementado para inducir y estudiar la conducta de ingesta tipo atracón (CITA), siendo constante el empleo de alimentos altamente palatables o recompensantes.

En general, los protocolos de inducción de la CITA en modelos animales se pueden clasificar con base en el factor desencadenante del episodio de atracón, las 4 categorías principales son:

- Los que utilizan estrés (descargas eléctricas en las patas, aislamiento, limitación de acceso al alimento palatable, etc.) (Oswald et al., 2011).

- Los que utilizan la privación de alimento (periodos cíclicos de ayunos prolongados y subsecuente alimentación ad libitum del alimento palatable) (Boggiano, 2013; Kim, 2012).
- Los que utilizan periodos de intermitencia de un alimento palatable, también conocidos como modelos de acceso limitado o de acceso intermitente (se presentan los alimentos palatables en periodos cortos en días y horarios determinados en presencia de alimento estándar ad libitum) (Corwin et al., 2011; Corwin & Wojnicki, 2013).
- Los que mezclan dos o tres de los elementos anteriores (Dieta yo-yo + estrés) (Avena, 2007; Cifani et al., 2013; Hagan et al., 2003).

Otras variables aparte del estado de la privación del alimento y la exposición a estrés con las que se juega son el tipo de dieta, la frecuencia, intermitencia y duración del episodio de acceso, así como el horario en que se realiza. La variación de estos factores determina la validez aparente y de constructo ofrecida por cada modelo. En el caso de los modelos implementados para el estudio de las conductas asociadas al BED, los modelos con mayor validez de apariencia son aquellos que inducen la CITA sin recurrir al déficit calórico para inducir la ingesta, debido a que uno de los criterios diagnósticos del BED es la ingesta excesiva de alimentos en ausencia de hambre.

Aparte de la ingesta excesiva de alimentos, otro de los criterios evaluados que se han intentado evaluar para brindar una mayor validez de apariencia y constructo a los modelos, es la expresión de conductas tipo ansiedad y el perfil metabólico asociado al patrón anormal de ingesta. En ambos casos, explorando dos de las principales comorbilidades del BED, el trastorno por ansiedad y el síndrome metabólico.

En el caso de la conducta tipo ansiedad, los resultados obtenidos han sido contradictorios, mientras algunos trabajos reportan la expresión de esta conducta asociada a la CITA (Papacostas-Quintanilla et al., 2017), otros reportan su ausencia (Chandler-Laney et al., 2007; Satta et al., 2016). No obstante, al cotejar las condiciones experimentales de estos trabajos, la expresión de la conducta tipo ansiedad pareciera estar condicionada por la cepa de rata empleada.

Con respecto a las alteraciones metabólicas, pocos trabajos han reportado alteraciones metabólicas asociadas a la CITA. En los únicos modelos en que se han descrito alteraciones metabólicas notables son aquellos que implementan etapas de restricción calórica o en aquellos con acceso diario restringido del alimento palatable (2 h diarias) (Bake et al., 2013, 2014; Bello et al., 2011). Teniendo en consideración que el consumo del alimento palatable aumenta a mayor

restricción a su acceso (Dimitriou et al., 2000), es posible que un modelo que emplee una mayor restricción (2h x 3 días a la semana) induzca con mayor facilidad alteraciones metabólicas.

1.7 Dietas empleadas para inducir la conducta de ingesta tipo atracón

Los alimentos comúnmente empleados para inducir la CITA se caracterizan por ser altamente palatables, semejantes a los alimentos que desencadenan los episodios de atracón en los humanos. Estos alimentos se caracterizan por presentar un alto contenido energético, al ser ricos en hidratos de carbono y/o lípidos. Con base en su composición macronutricional, estos alimentos se pueden clasificar en 3 categorías:

- Alimentos con alto contenido de hidratos de carbono simples como soluciones de sacarosa (diferentes porcentajes de composición) y caramelos (Avena et al., 2006; Papacostas-Quintanilla et al., 2017; Rada et al., 2005).
- Alimentos con alto contenido de lípidos como manteca vegetal (Crisco[®]) y margarina (Berner et al., 2009; Boggiano, 2013; Corwin & Wojnicki, 2013; Corwin & Wojnicki, 2006; Satta et al., 2016).
- Alimentos mixtos, con alto contenido de hidratos de carbono y lípidos como galletas (Oreo[®]), betún Betty Crocker[®], emulsiones de grasa vegetal con azúcar estándar y leche con chocolate (Berner et al., 2009; Boggiano, 2013; Klump et al., 2013).

Se ha descrito que los alimentos ricos en hidratos de carbono y/o lípidos activan el sistema de recompensa de forma similar a algunas drogas de abuso, particularmente la liberación excesiva de dopamina (Avena et al., 2008; Avena et al., 2006; Macedo et al., 2016).

El efecto en el sistema de recompensa es inducido tanto por el contenido calórico como por la percepción sensorial que los alimentos generan (Avena et al., 2006; De Araujo et al., 2012; Liang et al., 2006; Miller & Kessen, 1952), motivo por el que se ha especulado que tanto la obesidad como algunos TCA presenten propiedades tipo “adicción” (Avena et al., 2009). No obstante, el efecto tipo adicción solo ha sido observado en alimentos ricos en hidratos de carbono, siendo aún controversial si los alimentos ricos en lípidos presentan esa misma capacidad adictiva (Avena et al., 2008, 2009, 2012; Berner et al., 2009; Wong et al., 2009).

En un estudio realizado en pacientes con BED se observó la variación de la composición nutricional de los alimentos ingeridos antes y durante el episodio de atracón, observándose un

mayor consumo de alimentos ricos en hidratos de carbono durante la etapa previa al episodio de atracón, y un mayor consumo de productos cárnicos con alto contenido en grasa predominó durante el episodio (Allison & Timmerman, 2007). En otro estudio en pacientes con BED se describió una mayor frecuencia en los episodios de atracón, en aquellos pacientes con mayor predilección por el consumo de alimentos dulces (Goodman et al., 2018).

El estudio del efecto que la composición de los alimentos tiene sobre la conducta de ingesta, es un campo poco explorado. Sin embargo, basándose en los resultados de los estudios clínicos realizados hasta la fecha, la composición de los alimentos palatables ingeridos puede afectar de manera diferencial la conducta observada en los modelos animales.

1.8 Animales empleados para el estudio de la conducta de ingesta tipo atracón.

El estudio de la CITA se ha realizado en diferentes especies animales, siendo el modelo murino el más empleado, particularmente las ratas. Tanto en ratas como en ratones se ha reportado un mayor consumo durante las sesiones de atracón en las hembras en comparación a los machos (Klump et al., 2013; Rehn et al., 2022). La diferencia en susceptibilidad entre machos y hembras de la misma especie y cepa concuerda con la mayor prevalencia del BED en mujeres (Keski-Rahkonen, 2021), evidenciando el papel clave del sexo en el desarrollo de este trastorno.

Las ratas hembra de la cepa Sprague-Dawley (SD) han sido catalogadas como susceptibles al desarrollo de la CITA, al presentar una elevada predilección por el consumo de alimentos palatables (Boggiano, 2013; Corwin & Wojnicki, 2013; Corwin & Wojnicki, 2006), motivo por el que se ha posicionado como el modelo más empleado para el estudio de la CITA (Rehn et al., 2022).

Si bien la cepa SD se ha identificado como susceptible al desarrollo de la CITA, no todos los individuos de esta especie expresan la misma susceptibilidad. Se ha reportado que aproximadamente el 30% de los animales SD sometidos a un protocolo de inducción de la CITA no desarrollarán el patrón anormal de ingesta. La heterogénea susceptibilidad de esta cepa ha sido aprovechada por algunos grupos de investigación para el estudio tanto de sujetos susceptibles como resistentes al desarrollo de la CITA (Boggiano, 2013). Si bien el empleo de esta cepa brinda la posibilidad de estudiar dos subpoblaciones, esto puede resultar en una desventaja técnica al requerir una mayor cantidad de animales experimentales para el estudio de una determinada subpoblación.

Otra característica de la cepa SD, es la ausencia de conductas tipo ansiedad asociadas a la CITA, lo cual se puede considerar una limitante en la validez de apariencia de este modelo teniendo en cuenta la elevada comorbilidad entre el BED y el trastorno por ansiedad (Bocarsly et al., 2011; Calvez & Timofeeva, 2016; Chandler-Laney et al., 2007; Freund et al., 2015; Le et al., 2017; Satta et al., 2016).

Por su parte, la cepa Wistar en comparación a SD, se ha catalogado como una cepa resistente al desarrollo de la CITA, al presentar un menor consumo de alimentos palatables (Hildebrandt et al., 2014). No obstante, a diferencia de SD, se ha reportado la expresión de conductas tipo ansiedad como resultado de la exposición a un protocolo de inducción de la CITA (Cottone et al., 2008, 2009a y 2009b; Papacostas-Quintanilla et al., 2017).

En un esfuerzo por desarrollar un modelo animal con mayor validez de constructo y apariencia Papacostas-Quintanilla et al. (2017) propusieron el empleo de la cepa Wistar- Kyoto (WKY), caracterizada por ser susceptible al desarrollo de conductas tipo ansiedad y depresión (De La Garza & Mahoney, 2004; Jiao et al., 2011), como modelo de estudio de la CITA. Para ello expusieron a ratas hembra y macho de las cepas Wistar y WKY a un protocolo de acceso intermitente a una solución de sacarosa, evaluando la distensión gástrica y el consumo de sacarosa a lo largo del protocolo. Al finalizar, evaluaron la expresión de la conducta tipo ansiedad y la concentración de serotonina y noradrenalina en el tronco encefálico, hipotálamo, amígdala y núcleo accumbens. Como resultado de sus experimentos, reportaron que las hembras de la cepa WKY fueron el grupo experimental con mayor ingesta calórica y distensión gástrica durante los periodos de exposición. Adicionalmente reportaron la expresión de la conducta tipo ansiedad asociada a la CITA en todos los animales expuestos a este protocolo, sin importar sexo y cepa. Con respecto a la concentración de neurotransmisores, reportaron una menor concentración de serotonina y noradrenalina como resultado de la ingesta tipo atracón de sacarosa en el tronco encefálico, hipotálamo y amígdala de las hembras WKY.

Para fundamentar el interés expuesto en la WKY como un potencial modelo de estudio de la CITA, a continuación, se describen las características de esta cepa.

1.9 Características de la cepa Wistar Kyoto, potencial modelo de ingesta tipo atracón

La cepa WKY se ha propuesto como un modelo endógeno de conducta tipo depresión (Millard et al., 2020), con elevada validez de apariencia y de constructo (Burke et al., 2016). Originalmente, la

cepa WKY fue desarrollada como cepa de control normotenso para la cepa espontáneamente hipertensa (SHR), ambas de origen endogámico derivadas de la cepa Wistar (Jiao et al., 2011). Sin embargo, se observó que la cepa WKY expresaba una elevada susceptibilidad al desarrollo de úlceras gástricas asociadas a estrés en comparación a las cepas SHR y Wistar (Paré, 1989). A partir de este hallazgo se profundizó en el estudio conductual de la cepa WKY, la cual se ha caracterizado por su hiper reactividad al estrés, retraimiento conductual, conducta evitativa e hipervigilancia (McAuley et al., 2009; Paré, 1989, 1992; Servatius et al., 2008).

El desempeño de la cepa WKY en algunas pruebas conductuales ha evidenciado la susceptibilidad de esta cepa al desarrollo de conductas tipo ansiedad y conductas tipo depresión. Al ser comparada con otras cepas, particularmente con SD, la cepa WKY se caracteriza por presentar mayor tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado (Rittenhouse et al., 2002); tiempo de permanencia reducido en las áreas aversivas en las pruebas de laberinto elevado en cruz, campo abierto y caja luz-oscuridad (Nam et al., 2014; Paré, 1994); y la expresión de una conducta de congelamiento en la prueba de enterramiento defensivo (Rogel-Salazar & López-Rubalcava, 2011). Adicionalmente, se ha descrito que la cepa WKY presenta alteraciones en el sistema colinérgico (Gilad & Mccarty, 1981) así como una exagerada respuesta endocrina del eje HHA en comparación con la cepa SD (Paré, 1992; Rittenhouse et al., 2002).

De forma basal, se ha descrito que las ratas WKY presentan niveles elevados de corticosterona y de la hormona adrenocorticotropa, en comparación con otras cepas. En respuesta a un estresor, la cepa WKY exhibe un aumento sostenido de corticosterona lo que promueve una respuesta exagerada al estrés y una excitación elevada posterior al estímulo (Rittenhouse et al., 2002). Algunos trabajos han sugerido que la hiperreactividad al estrés de esta cepa se debe a un sistema de retroalimentación negativo defectuoso del eje HHA (Jiao et al., 2011).

También se han descrito diferencias notables con respecto a otras cepas en los sistemas serotoninérgico y catecolaminérgico, ambos sistemas alterados en los trastornos de depresión y ansiedad. Por medio de estudios autorradiográficos se han reportado diferencias significativas en la densidad del transportador de norepinefrina (NET), del transportador de serotonina (5-HTT), del transportador de dopamina (DAT) y de los receptores a dopamina (D1-Like y D2-Like) en varias regiones del cerebro en ratas WKY en comparación con ratas SD y Wistar (Jiao et al., 2003; Paré & Tejani-Butt, 1996).

En estudios metabólicos, se ha reportado que en comparación a la cepa Wistar, la cepa WKY presenta deficiencia en la tolerancia a glucosa e hiperinsulinemia en la prueba de tolerancia a glucosa (Ikeda et al., 1981; Katayama et al., 1997), por lo que se le ha identificado como una cepa pre-diabética que expresa una relación entre los niveles de glucosa y la funcionalidad del eje HHA (Redei et al., 2022). Adicionalmente se ha reportado que WKY alberga alelos genéticos que la predisponen al desarrollo de diabetes (Solberg Woods et al., 2009).

Como ya se expuso con anterioridad, se ha propuesto a la cepa WKY como modelo de estudio de la CITA capaz de expresar una conducta tipo ansiedad asociada a la ingesta, comprobándose su susceptibilidad al desarrollo de un consumo tipo atracón de sacarosa y la expresión de una conducta tipo ansiedad asociada (Papacostas-Quintanilla et al., 2017). No obstante, las evidencias no son suficientes para sustentar dicha propuesta, dado que se desconoce si esa conducta es dependiente de la composición del alimento palatable empleado.

Para comprobar que la cepa WKY puede brindar un modelo animal con mayor validez de apariencia y constructo para el estudio de la CITA es necesario evaluar si el efecto reportado al emplear sacarosa se reproduce al emplear un alimento rico en lípidos; y si su desempeño al modelar la conducta es mejor en comparación a la cepa comúnmente empleada para este modelo, la cepa SD. Adicionalmente, dadas las características metabólicas y la hiper reactividad al estrés de la cepa WKY, es posible que derivado del patrón anormal de ingesta también presente algunas alteraciones metabólicas similares a las expresadas por los pacientes con BED, brindando un mayor nivel de apariencia al modelo.

Teniendo en cuenta las características de la cepa WKY (hiper reactividad al estrés, susceptibilidad al desarrollo de conducta tipo ansiedad, alteraciones en el metabolismo de glucosa, predisposición al desarrollo de la ingesta tipo atracón de sacarosa) se propone el empleo de esta cepa como modelo animal para el estudio de la comorbilidad BED-ansiedad-síndrome metabólico.

2. JUSTIFICACIÓN.

A pesar de que la prevalencia del trastorno por atracón ha ido en aumento en los últimos años, es poco el conocimiento que se tiene sobre sus causas y consecuencias fisiológicas y neurológicas. El principal motivo deriva de la dificultad de su estudio en humanos, razón por la cual es indispensable el desarrollo de modelos animales perfectamente caracterizados que logren emular la sintomatología conductual y metabólica propias del padecimiento. El desarrollo de modelos

animales con una mayor validez de constructo y apariencia es esencial para garantizar la relevancia, precisión y trasladabilidad de los resultados, lo que conducirá a un mejor entendimiento del trastorno, brindando información relevante para la búsqueda de tratamientos más efectivos.

3. HIPÓTESIS

- El fenotipo hiper reactivo al estrés característico de la cepa WKY la hace más susceptible al desarrollo de la conducta de ingesta tipo atracón en comparación con la cepa SD, sin importar la composición macronutricional del alimento palatable empleado para inducir la conducta.
- La conducta de ingesta tipo atracón inducirá la expresión de la conducta tipo ansiedad únicamente en la cepa WKY, lo cual se reflejará en la desregulación del eje HHA.
- La hiper reactividad del eje HHA de la cepa WKY la hace más susceptible que la cepa SD al desarrollo de alteraciones metabólicas similares a las presentadas en el síndrome metabólico como resultado del desarrollo de la conducta de ingesta tipo atracón.

4. OBJETIVOS GENERALES

Con el objetivo principal de evaluar si la cepa WKY puede ofrecer un modelo de CITA con mayor validez aparente y de constructo que la cepa SD, se plantearon los siguientes objetivos generales:

- Caracterizar el desarrollo de la conducta de ingesta tipo atracón en ratas hembra de las cepas WKY y SD, inducida por la intermitencia a alimentos palatables con diferente composición de macronutrientes, para comparar entre cepas la susceptibilidad al desarrollo de dicha conducta.
- Comparar entre ratas hembra de las cepas SD y WKY la susceptibilidad a desarrollar conducta tipo ansiedad y la actividad del eje HHA como resultado de la ingesta tipo atracón inducida por la intermitencia a alimentos palatables con diferente composición de macronutrientes.
- Evaluar y comparar la expresión de alteraciones metabólicas en ratas hembra de las cepas WKY y SD, generadas por la ingesta tipo atracón de alimentos palatables con diferente composición de macronutrientes.

5. OBJETIVOS PARTICULARES

1.- Evaluar y comparar la susceptibilidad al desarrollo de la CITA entre las cepas WKY y SD empleando un alimento alto en hidratos de carbono (sacarosa) y uno alto en lípidos (grasa vegetal).

Para ello se llevaron a cabo los siguientes experimentos:

- a. Evaluación de la ingesta calórica durante protocolo de inducción de la CITA.
- b. Determinación del porcentaje de sujetos susceptibles al desarrollo de la CITA.
- c. Evaluación del tiempo requerido para el desarrollo de la CITA.
- d. Evaluación del patrón de ingesta de sacarosa o grasa vegetal durante la última sesión de aislamiento del PICITA.
- e. Dado que se utilizaron ratas hembra, se consideró evaluar el efecto de las hormonas ováricas en la CITA. Por tal propósito, se realizaron las siguientes evaluaciones

-Evaluación del efecto del ciclo estral sobre la ingesta tipo atracón.

-Evaluación de la CITA en ausencia de hormonas ováricas.

2. Evaluar en ambas cepas la conducta tipo ansiedad asociada a la CITA a un alimento palatable alto en hidratos de carbono (sacarosa) y a uno alto en lípidos (grasa vegetal).

3. Evaluar en ambas cepas la respuesta al estrés del eje HHA en sujetos con CITA a un alimento palatable alto en hidratos de carbono (sacarosa) y a uno alto en lípidos (grasa vegetal).

4. Evaluar en ambas cepas el perfil metabólico de sujetos con CITA a un alimento palatable alto en hidratos de carbono (sacarosa) y a uno alto en lípidos (grasa vegetal). Para ello se llevaron a cabo los siguientes experimentos:

- a. Determinación del Índice de Masa Corporal (IMC) y porcentaje de grasa corporal.
- b. Evaluación de la respuesta en la curva de tolerancia a la glucosa antes y después del desarrollo de la CITA.
- c. Evaluación del perfil lipídico: concentraciones séricas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos y colesterol.
- d. Evaluación de los niveles séricos de las hormonas insulina, leptina y adiponectina.
- e. Evaluación de la morfología celular del tejido adiposo visceral y subcutáneo.

6. METODOLOGÍA

6.1 Animales

Se utilizaron ratas hembra de las cepas WKY y SD de 7 semanas de edad, proporcionadas por nuestras instalaciones de crianza. Una vez recibidas, se alojaron de 5 a 8 ratas por caja hogar con acceso *ad libitum* a agua y alimento estándar (LabDiet 5008, PMI Nutrition International, LLC), en un ambiente controlado ($22 \pm 2^\circ\text{C}$; $50\% \pm 10\%$ humedad) y con ciclo de luz invertido (12 h/12 h ciclo luz/oscuridad; encendido de luz 22:00 h). Todos los animales experimentaron una semana de adecuación a las condiciones de alojamiento previo a cualquier manipulación experimental.

Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por el comité de ética del CINVESTAV (Protocolo 0179-16) y siguieron las regulaciones establecidas por la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999) para el uso y cuidado de animales de laboratorio.

6.2 Protocolo para inducción de la conducta de ingesta tipo atracón (PICITA)

La CITA se indujo empleando el mismo protocolo empleado por Papacostas-Quintanilla et al. (2017). Este protocolo induce la ingesta masiva de alimentos palatables por medio del acceso intermitente a los mismos, sin someter al animal a restricción calórica ni a estresores, similar al protocolo propuesto por el grupo Corwin (Corwin & Wojnicki, 2006).

Posterior a la semana de habituación, las ratas fueron sometidas a tres sesiones de entrenamiento, una por día, para evitar que la manipulación provocara estrés en los animales durante las subsecuentes pruebas. Las sesiones de entrenamiento consistieron en pesar a los animales y aislarlos en cajas individuales durante dos horas con acceso libre a agua y alimento estándar, una vez concluido el tiempo fueron regresados a su caja hogar.

Después de la última sesión de aislamiento, se formaron aleatoriamente tres grupos por cepa en función del alimento utilizado para inducir la CITA:

- Control: alimento estándar
- Sacarosa: alimento estándar + solución de sacarosa al 30%
- Grasa: alimento estándar + manteca vegetal (manteca vegetal Crisco®, J.M Smucker Co., Orrville, OH).

Para evitar el desarrollo de neofobia en los grupos sacarosa y grasa, se colocó el respectivo alimento palatable a libre demanda en su caja hogar, adicional al alimento palatable, durante 24h. Una vez concluida la presentación del alimento palatable, se dejó descansar a los animales por 48h para dar inicio al PICITA.

El PICITA constó en total de 12 sesiones de prueba, distribuidas a lo largo de 4 semanas, los días lunes, miércoles y viernes. Durante cada sesión se pesó a los animales y se colocaron durante dos horas en cajas individuales con libre acceso a agua y con cantidades conocida de alimento estándar y alimento palatable (en el caso de los grupos sacarosa y grasa). Las sesiones se llevaron a cabo después de las 3 primeras horas del periodo de oscuridad. Concluida la sesión de aislamiento, los animales se regresaron a su respectiva caja hogar y se evaluó el consumo calórico en relación el peso corporal del animal. En la Figura 3a se muestra una representación esquemática del PICITA.

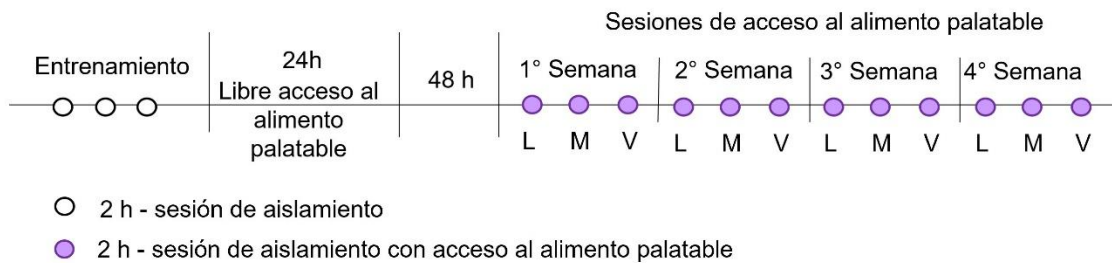
6.3 Criterio de clasificación

Para identificar a los sujetos que expresaron una ingesta de alimentos palatables anormalmente alta, se procedió a evaluar la cantidad de calorías consumidas en una ingesta normal. Dado que el principal criterio empleado en el PICITA para inducir la ingesta tipo atracón fue el acceso intermitente al alimento palatable; el consumo expresado en condiciones experimentales similares por animales con acceso continuo al mismo alimento equivaldría a un consumo normal.

El consumo normal se determinó empleando 12 ratas por cepa, divididas en dos grupos. Cada grupo fue alojado en pares con libre acceso a alimento estándar y a solución de sacarosa (30%) (grupo 1) o a grasa vegetal (grupo 2) durante cuatro semanas. Diariamente los animales fueron pesados y se determinó el consumo de calorías por caja, para evaluar la constancia de consumo. Durante la última semana, los animales fueron sometidos a 6 sesiones de aislamiento de 2 h, una por día, con acceso a cantidades conocidas de alimento estándar y alimento palatable (solución de sacarosa 30% o grasa vegetal). Una vez concluida cada sesión se evaluó el consumo calórico en relación el peso corporal del animal. En la Figura 2b se muestra una representación esquemática del esquema de acceso continuo implementado.

Utilizando una prueba t de Student, se comparó el consumo calórico durante las sesiones de aislamiento de los grupos sacarosa y grasa sometidos al PICITA contra los grupos con acceso continuo. Se consideró que un animal sometido al PICITA había desarrollado una ingesta tipo atracón si su consumo calórico expresado durante las últimas seis sesiones de aislamiento era significativamente mayor que el consumo promedio expresado durante las sesiones de aislamiento de los animales con acceso continuo al respectivo alimento palatable.

a) Protocolo de inducción de la conducta de ingesta tipo atracón (PICITA)



b) Esquema de acceso continuo al alimento palatable (Criterio de clasificación)

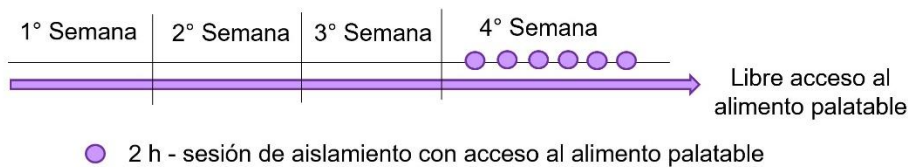


Figura 2. Representación esquemática del protocolo de inducción de la conducta de ingesta tipo atracón (PICITA) (a) y esquema de acceso continuo al alimento palatable (b).

6.4 Seguimiento del ciclo estral

La etapa del ciclo estral se determinó mediante citología vaginal directa según lo descrito por Estrada-Camarena et al. (2019). Después de cada sesión de aislamiento del PICITA, se le tomó frotis vaginal a cada rata empleando solución salina (0,9%), y se procedió a identificar la etapa del ciclo estral evaluando la morfología de las células epiteliales vaginales empleando un microscopio. El consumo calórico de cada sesión se clasificó con respecto a la etapa del ciclo estral en que se encontraba la rata, permitiendo la comparación de la ingesta expresada en cada fase del ciclo estral para cada grupo experimental.

6.5 Ovariectomía

Posterior a la semana de adecuación, las ratas fueron sometidas a la cirugía de ovariectomía. A continuación, se describe brevemente el procedimiento, las ratas fueron anestesiadas empleando tribromo etanol (10 ml/kg de peso corporal, i.p.); una vez anestesiado el animal, se colocó en cúbito dorsal y se retiró el pelaje del área ventral. Se realizó una incisión de forma horizontal con una longitud aproximada de 0.5 cm, y se separó el tejido conectivo para proceder a cortar la pared muscular. Usando unas pinzas de punta fina, se procedió a buscar los oviductos dentro de la cavidad, jalando lentamente el tejido para exponer ambos oviductos junto con sus respectivos ovarios. Una vez expuestos, los oviductos fueron ligados en conjunto a la altura de la bifurcación para evitar el sangrado, y fueron cortados. Posteriormente, los tejidos remanentes se reintrodujeron a la cavidad ventral, procediendo a suturar el tejido muscular y el tejido epitelial. Después de 15 días de recuperación postoperatoria, las ratas fueron sometidas al PICITA.

6.6 Evaluación de la conducta tipo ansiedad

6.6.1 *Laberinto elevado en cruz*

La prueba de laberinto elevado en cruz (LEC) es una prueba de enfrentamiento pasivo que evalúa la conducta tipo ansiedad de los roedores al ser expuestos a un conflicto de acercamiento-evitación. Esta prueba aprovecha la propensión de los roedores a explorar espacios oscuros y cerrados (acercamiento) y el miedo incondicionado a las alturas/espacios abiertos (evitación)(Walf & Frye, 2007).

Brevemente, se colocó al animal en el centro de una arena elevada en forma de cruz con dos brazos abiertos (sin paredes) y dos brazos cerrados (con paredes) como se muestra en la Figura 3, en luz roja. Se dejó deambular libremente al animal durante 5 minutos y se cuantificó el tiempo que el animal pasó en los brazos abiertos, y el número de entradas a los brazos abiertos y cerrados (Walf & Frye, 2007). Los resultados se muestran como el porcentaje del tiempo total de la prueba que el animal permaneció en los brazos abiertos, y el porcentaje de entradas realizadas a brazos abiertos. Un bajo porcentaje de permanencia y de entradas a brazos abiertos se interpreta como una conducta tipo ansiedad.

La evaluación de la conducta tipo ansiedad se realizó en el día subsecuente a la última sesión de acceso del PICITA.

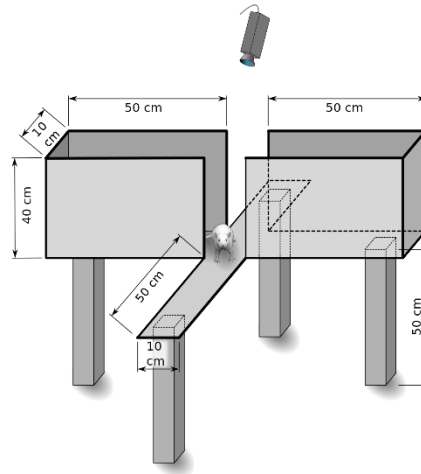


Figura 3. Representación esquemática del laberinto elevado en cruz (LEC).

6.6.2 Prueba modificada de enterramiento de canicas

Se realizó una prueba similar a la prueba de enterramiento de canicas descrita por Thomas et al., (2009); sin embargo, no se consideró al número de canicas enterradas como parámetro para evaluar la conducta tipo ansiedad. En su lugar, se midió el tiempo dedicado por los animales a enterrar y a realizar un acicalamiento rostral compulsivo. El cambio en los criterios de evaluación se debió a la ausencia de aversión de las ratas hacia las canicas y la observación de un comportamiento de enterramiento dirigido a buscar una vía de escape en lugar de enterrar las canicas.

Dado que los comportamientos de acicalamiento rostral y enterramiento se han descrito como estrategias de afrontamiento activas para disminuir el impacto del estrés y la ansiedad asociada (Kalueff & Tuohimaa, 2005; Koolhaas et al., 1999), un mayor tiempo realizando estas conductas puede interpretarse como un aumento en la conducta tipo ansiedad.

Brevemente, las ratas se colocaron individualmente en una jaula acrílica transparente (43x53x21 cm) con viruta como sustrato (5 cm de profundidad) y veinte canicas de vidrio (1,5 cm de diámetro) en una disposición de 4x5 sobre el lecho del sustrato. La prueba se videograbó, tuvo una duración de 5 minutos y se realizó bajo luz roja. Posteriormente, se cuantificó el tiempo acumulado que cada animal pasó enterrando y realizando un acicalamiento rostral compulsivo.

6.7 Determinación de la respuesta de la corticosterona a un estresor

Como índice de activación del eje HHA, se evaluó el nivel de corticosterona sérica en presencia y ausencia de estrés. Como estresor, los animales fueron colocados individualmente, durante 10 minutos, en una caja acrílica (16x18x29) con un electrodo ubicado en una de las paredes de la caja, el cual producía una descarga de 0,3 mA al tacto (LaFayette Instruments Co., modelo 5806, Lafayette, Indiana, Estados Unidos).

Se utilizó un lote de 10 animales por grupo, por cepa, sometidos al PICITA. Después de identificar a los individuos que desarrollaron la CITA en los grupos de sacarosa y grasa, se dividieron todos los grupos en dos partes iguales. La mitad de cada grupo fue sacrificada por decapitación el día posterior a la última sesión de acceso al alimento palatable, y se recolectaron muestras de sangre troncal. El grupo restante experimentó una sesión adicional de acceso al alimento palatable y, 24 horas después, el grupo fue sometido al factor estresante. Una vez concluida la sesión de estrés, los animales se sacrificaron de forma inmediata por decapitación y se recolectaron muestra de sangre troncal. Todos los animales fueron sacrificados 3 h después de haber empezado la fase de oscuridad.

Las muestras de sangre se centrifugaron (3000 g, 20 min, 4 °C) para obtener las muestras de suero, las cuales se recogieron y se almacenaron a -80 °C hasta que se realizó la determinación de corticosterona utilizando un kit de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (Enzo, ADI-9009097), siguiendo las instrucciones del fabricante.

6.8 Determinación de marcadores metabólicos

6.8.1 Curva de tolerancia glucosa

Para realizar la prueba de tolerancia a glucosa los animales fueron sometidos a 12 h de ayuno. La prueba comenzó con la medición en ayuno de la concentración de glucosa en sangre (tiempo 0). Posteriormente se administró vía intraperitoneal una solución al 20% de glucosa (2 g/kg peso corporal), y se evaluó la concentración de glucosa en sangre a los 15, 30, 45, 60 y 90 minutos posteriores a la administración.

Las muestras de sangre se obtuvieron mediante una punción en la punta de la cola, y la medición de la concentración de glucosa se realizó empleando un glucómetro de la marca FreeStyle Optium. Se graficaron los parámetros, concentración de glucosa en sangre – tiempo y se determinó el área bajo la curva empleando el software GraphPad Prism 8.

6.8.2 Cálculo del índice de masa corporal (IMC)

El índice de masa corporal (IMC) se calculó con base en la siguiente fórmula:

$$IMC = \frac{\text{peso corporal (g)}}{\text{longitud corporal (cm)}^2}$$

La longitud corporal se midió de la punta de la nariz a la base de la cola (Díaz et al., 2018; Novelli et al., 2007; Rabiú et al., 2017). Las mediciones se realizaron en las ratas anestesiadas empleando tribromo etanol (10 ml/kg de peso corporal, i.p.).

6.8.3 Determinación del porcentaje de tejido adiposo corporal y obtención de muestras séricas y de tejido adiposo.

Posterior a la toma de las medidas antropométricas para el cálculo del IMC, los animales fueron sometidos a eutanasia por decapitación, se tomaron muestras de sangre troncal para evaluaciones posteriores y el cuerpo fue disectado.

Se extrajo y pesó en su totalidad el tejido adiposo subcutáneo, localizado entre la piel y el tejido muscular, y el tejido adiposo visceral, localizado en el área perigonadal, perirrenal y mesentérica. Para calcular el porcentaje de grasa corporal se determinó que el porcentaje del peso corporal con respecto al peso de la grasa total (grasa subcutánea + grasa visceral). También se estimó el porcentaje del peso correspondiente al peso de grasa subcutánea y al de grasa visceral de forma independiente.

Las muestras de sangre fueron centrifugadas (3000 g, 20 min, 4 °C). El suero fue separado y almacenado a -80 °C hasta su análisis. Parte del tejido adiposo subcutáneo y visceral extraído fue almacenado en solución de formalina bufferada al 4% a 4°C hasta su procesamiento por técnicas histológicas.

6.8.4 Medición en sangre de marcadores metabólicos

La cuantificación de colesterol total y triglicéridos se realizó espectrofotométricamente de forma automatizada en el equipo A-15 de BioSystems con reactivos de la marca Spinreact. Mientras que la determinación de las fracciones de las lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL y LDL) se analizaron con el equipo BTS-350, con reactivos de la marca Spinreact y BioSystems, respectivamente.

La concentración del colesterol en la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) fue obtenida por la siguiente ecuación (Warnick, 1990):

$$VLDL = \text{Colesterol Total} - [HDL + LDL]$$

La concentración de ácidos grasos libres se determinó siguiendo el método descrito por Brunk y Swanson en 1981, utilizando un espectrofotómetro UV/Vis Jenway 6405 a una longitud de onda de 620 nm.

En lo que respecta a la medición hormonal: insulina, leptina y adiponectina, se realizó la cuantificación con el uso de kits comerciales de la marca Diagnóstica Internacional. Las distintas hormonas se analizaron de manera automatizada con un equipo StatFax 4700.

Estos experimentos se realizaron en colaboración con el Dr. Samuel Treviño de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

6.9 Histología del tejido adiposo subcutáneo y visceral

Las muestras de tejido adiposo fueron sometidas al procedimiento de deshidratación estándar con soluciones de concentraciones crecientes de etanol-xilol y posterior inclusión en parafina. Los bloques obtenidos fueron cortados en un micrótopo Leica RM2125, obteniéndose cortes con un grosor de 5 μm que fueron colocados en portaobjetos previamente embebidos en poli-L-lisina al 0.1%.

Las laminillas obtenidas fueron rehidratadas en un tren de soluciones de xilol-etanol de concentraciones decrecientes, y posteriormente fueron sumergidas en una solución de hematoxilina de Harris durante 15 minutos. La oxidación (viraje) se llevó a cabo con una solución de carbonato de litio al 0.1% y el contraste se realizó con eosina amarillenta durante 10 segundos. Las fotomicrografías del tejido adiposo fueron tomadas en un microscopio Optisum de campo claro con el objetivo de 40X. Se tomaron y analizaron 7 fotografías por muestra.

El análisis de las fotografías se realizó empleando el software ImageJ. Se cuantificó el número de células por campo, y se evaluó el área y longitud de las células.

6.10 Procedimiento experimental por objetivo

6.10.1 Caracterización del desarrollo de la conducta de ingesta tipo atracón

La caracterización del desarrollo de la conducta de ingesta tipo atracón en ambas cepas se realizó mediante cuatro aproximaciones experimentales:

- a. Se evaluó la dispersión del consumo del alimento palatable entre las ratas de la misma cepa, comparando la magnitud de la dispersión de consumo entre cepas; y se evaluó la susceptibilidad de cada cepa al desarrollo de la CITA.
- b. Se analizó el patrón de consumo expresado durante una sesión de aislamiento, evaluando la cantidad de alimento palatable ingerido y el tiempo empleado para su ingesta.
- c. Se evaluó el efecto de las hormonas ováricas en la ingesta calórica durante las sesiones del PICITA.

A continuación, se describen con detalle las 3 aproximaciones experimentales implementadas en este objetivo.

6.10.1.1 Evaluación de la dispersión en el consumo de alimentos palatables y la susceptibilidad al desarrollo de la CITA de cada cepa.

Para la evaluación de la dispersión de consumo en cada cepa y la susceptibilidad al desarrollo de la conducta de CITA, se consideraron los pesos y consumos calóricos registrados durante el PICITA de todos los animales experimentales empleados a lo largo del proyecto (Control, SD n= 43, WKY n= 37; Sacarosa, SD n= 49, WKY n= 43; Grasa, SD n=52, WKY n=42).

Para evaluar la dispersión en el consumo se analizó el consumo promedio de calorías de cada rata a lo largo de las 12 sesiones del PICITA de los grupos control, sacarosa y grasa de ambas cepas. Identificando el consumo promedio de cada grupo y su dispersión estándar.

Posteriormente, se aplicó el criterio de clasificación descrito en la sección 6.3 para identificar a los animales que desarrollaron una CITA de los grupos sacarosa y grasa, y se determinó la proporción de sujetos propensos y resistentes al desarrollo de CITA de cada cepa.

Una vez identificados los animales con CITA, se evaluó el tiempo que estos animales requirieron para desarrollar esta conducta. Para ello, se volvió a aplicar el criterio de clasificación, pero esta vez se comparó el consumo de alimento palatable expresado en las primeras seis sesiones de aislamiento del PICITA. De esta manera, se identificó la proporción de animales que expresaron la CITA con solo dos semanas de exposición al PICITA y la proporción de animales que requirieron las 4 semanas del protocolo de inducción para expresar la conducta.

La susceptibilidad para desarrollar la CITA se evaluó comparando entre cepas, la proporción de ratas clasificadas con CITA y la proporción de animales con CITA que requirieron solo dos semanas para expresar la conducta de ingesta anormal.

6.10.1.2 Caracterización del patrón de ingesta de alimentos palatables durante una sesión de aislamiento (Duración del episodio de atracón)

Para caracterizar el patrón de ingesta se video grabó en luz roja la última sesión de aislamiento de animales clasificados con CITA, 9 del grupo sacarosa y 7 del grupo grasa, de cada cepa. Una vez concluida la sesión, se cuantificó el consumo de alimento palatable y posteriormente se evaluó el tiempo acumulado que el animal empleó para su consumo, así como la distribución del tiempo de consumo a lo largo de la sesión de aislamiento. Los datos se muestran como el consumo calórico de alimento palatable, el tiempo total de consumo y la distribución porcentual del tiempo de consumo durante las 2 horas de la sesión divididas en lapsos de 15 minutos.

6.10.1.3 Evaluación del efecto de las hormonas ováricas en la ingesta calórica durante las sesiones de aislamiento del PICITA

Para determinar el efecto de las hormonas ováricas en el PICITA, se evaluó el efecto del ciclo estral y el efecto de la ausencia de las hormonas ováricas en la cantidad de alimento ingerido durante las 12 sesiones de aislamiento del PICITA.

6.10.1.3.1 Evaluación del efecto del ciclo estral en el PICITA

Para evaluar el efecto del ciclo estral en la ingesta de alimento durante el PICITA, la fase del ciclo estral de las ratas se determinó por medio de citología vaginal al finalizar cada sesión de aislamiento. Se monitoreó a 36 animales por cepa, distribuidos en los 3 grupos experimentales control, sacarosa y grasa (12 animales por grupo). El seguimiento del ciclo estral se inició durante la semana de entrenamiento, para evitar que el estrés por manipulación fuera una variable adicional durante el desarrollo del protocolo.

Una vez concluido el PICITA se procedió a clasificar los consumos registrados de los tres grupos de estudio con base en la fase del ciclo estral en que el animal se encontraba durante las sesiones de aislamiento. En los grupos de sacarosa y grasa solo se consideró el consumo de los animales clasificados con CITA. Se comparó en cada cepa el consumo registrado en las en las fases de estro, proestro, diestro y metaestro de cada grupo.

6.10.1.3.2 Evaluación del efecto de las hormonas ováricas en la conducta ingesta tipo atracón.

Para determinar la influencia de las hormonas ováricas en la CITA, se sometieron al PICITA a 9 ratas ovariectomizadas (OVX) por grupo experimental (control, sacarosa y grasa) de ambas cepas. Una vez concluido el PICITA se comparó el consumo durante las sesiones de aislamiento de los grupos

OVX contra el consumo de 9 hembras intactas por grupo. En el caso de los grupos sacarosa y grasa de las ratas intactas, se consideró el consumo de animales clasificados con CITA.

6.10.2 Evaluación de la conducta tipo ansiedad y actividad del eje HHA.

La conducta tipo ansiedad asociada a la CITA se evaluó utilizando la prueba de laberinto elevado en cruz y la prueba modificada de enterramiento de canicas. Ambas pruebas se realizaron en grupos experimentales independientes.

La prueba de LEC se aplicó a un grupo experimental de 42 animales por cepa distribuidos en los grupos control, sacarosa y grasa (14 animales por grupo) expuestos al PICITA. La prueba modificada de enterramiento de canicas se aplicó a un grupo experimental de 30 ratas por cepa expuestas al PICITA, distribuidas en los grupos control, sacarosa y grasa (10 animales por grupo).

Ambas pruebas se realizaron 24 horas después de la última sesión de aislamiento del PICITA. En ambos casos, solo se consideraron los resultados de los grupos control y de los animales identificados con CITA de los grupos sacarosa y grasa.

La evaluación de la activación del eje HHA en respuesta a un estresor se realizó en un grupo experimental de 30 animales por cepa expuestos al PICITA, distribuidos en los tres grupos experimentales (10 animales por grupo). La evaluación se realizó una vez concluido el PICITA tal como se describe en la sección 6.7. Para el análisis de datos, solo se consideraron las muestras de los grupos control y de los animales identificados con CITA de los grupos sacarosa y grasa.

6.10.3 Evaluación de marcadores metabólicos y análisis histológico del tejido adiposo subcutáneo.

Para evaluar el efecto del PICITA en la respuesta metabólica, se determinó el IMC, se realizó la prueba de tolerancia a glucosa, se evaluó el perfil lipídico, perfil hormonal (niveles de insulina, leptina y adiponectina), se determinó el porcentaje de tejido adiposo total, visceral y subcutáneo, y se realizó un análisis histológico de los tejidos adiposos visceral y subcutáneo.

La prueba de tolerancia a la glucosa se realizó en un grupo experimental de 15 animales por cepa distribuidos en los tres grupos experimentales, control, sacarosa y grasa (5 animales por grupo). Esta prueba se realizó en dos tiempos, un día antes de empezar el PICITA y 2 días después de la última sesión de acceso del PICITA. Para el análisis de resultados solo se consideraron los resultados de los grupos control y los animales clasificados con CITA de los grupos sacarosa y grasa.

La evaluación del IMC y la obtención de muestras para la evaluación del panel lipídico, perfil hormonal (leptina, insulina y adiponectina), porcentaje de tejido adiposo corporal y la toma de muestra para realizar histología, se realizó 24 horas posterior a la última sesión de acceso del PICITA de los grupos control (n= 6), sacarosa (n=9) y grasa (n=9) de cada cepa. La evaluación del IMC se realizó según lo descrito en la sección 6.8.2. Posterior a la toma de medidas antropométricas, se procedió a sacrificar al animal, se tomaron muestras de sangre troncal, se diseccionó el tejido adiposo y se conservaron muestras del tejido tal como se describe en la sección 6.8.3.

Posteriormente, se procesaron las muestras de suero y tejido por las técnicas ya descritas en la sección 6.8.4 y 6.9 para determinar el panel lipídico, el perfil hormonal y la obtención y análisis de los cortes histológicos de los tejidos adiposos. De los grupos sacarosa y grasa, solo se consideraron los resultados de los animales clasificados con CITA de ambas cepas.

6.11 Análisis de datos

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software GraphPad Prism 8.0.1. Antes de cualquier análisis estadístico, se aplicó una prueba de normalidad utilizando la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si los datos de la muestra se habían extraído de una población con distribución normal. Los análisis específicos realizados fueron:

- Prueba t de Student para la comparación del consumo medio entre cepas y la clasificación de los individuos susceptibles y resistentes a la CITA. En la prueba de tolerancia a glucosa se empleó una prueba t Student pareada para comparar el área bajo la curva antes y después de implementar el PICITA.
- Prueba de Fisher para comparar entre cepas las diferentes proporciones de animales susceptibles a la CITA y la proporción de sujetos susceptibles a la CITA que presentaron el comportamiento anormal desde la segunda semana del PICITA.
- Prueba ANOVA de una vía para comparar la ingesta calórica entre las diferentes fases del ciclo estral de cada grupo experimental, empleando como prueba post hoc la prueba de Tukey.
- Prueba ANOVA de dos vías de medidas repetidas, empleando como prueba post hoc la prueba Sidak para evaluar: la variación del peso corporal durante el PICITA, considerando la cepa y la sesión de aislamiento como los posibles fuentes de variación; y las curvas de

tolerancia a glucosa evaluadas por grupo experimental de cada cepa, considerando el tiempo de evaluación y el PICITA (antes y después) como posibles fuentes de variación.

- Prueba ANOVA de dos vías, empleando como prueba post hoc la prueba Sidak para evaluar: la distribución temporal del consumo de alimentos palatables durante una sesión de acceso, considerando la cepa y el lapso como posibles factores de variación; la ingesta calóricas durante las sesiones de aislamiento entre ratas OVX y ratas intactas, considerando la presencia de hormonas ováricas y la dieta como factores de variación; los niveles séricos de corticosterona en condiciones estresantes y sin estrés, considerando la presencia de estrés y la cepa como factores de variación; el IMC, el porcentaje de tejido adiposo (total, subcutáneo y visceral), el análisis morfológico de los adipocitos (subcutáneos y viscerales), el panel lipídico y panel hormonal, considerando la cepa y la dieta como factores de variación. La prueba de Tukey se empleó como prueba post hoc para analizar la conducta tipo ansiedad (LEC y prueba modificada de enterramiento de canicas) considerando la cepa y la dieta como posibles factores de variación.

7. RESULTADOS

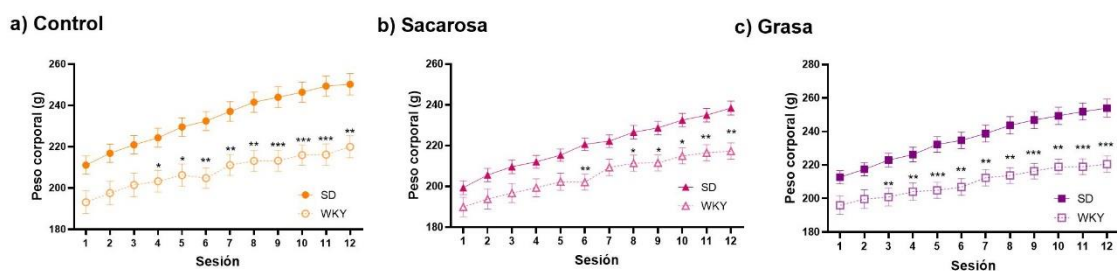
Los resultados al igual que la metodología se mostrarán con base en los objetivos generales planteados.

7.1 Objetivo 1: Evaluación y comparación de la susceptibilidad al desarrollo de la conducta de ingesta tipo atracón

7.1.1 Análisis y comparación de la dispersión del consumo de alimentos palatables entre las dos cepas de rata

En un primer acercamiento para evaluar la respuesta de las cepas al PICITA, se evaluó el aumento de peso a lo largo de las 12 sesiones de aislamiento, así como la ingesta calórica promedio por rata a lo largo del protocolo. Para dar mayor peso al análisis estadístico se incorporaron los datos de todos los lotes experimentales empleados a lo largo del proyecto.

Aunque ambas cepas aumentaron de peso de manera similar a lo largo del PICITA, la cepa WKY presentó un peso significativamente menor al de SD. En la prueba Sidak de comparación múltiple se evidenció la diferencia significativa de pesos entre las cepas a partir de la sesión 4 en los grupos control, de la sesión 6 en los grupos de sacarosa y de la sesión 3 en los grupos de grasa (Figura 4).



ANOVA de dos vías	Control	Sacarosa	Grasa
Cepa	F (1, 66) = 13.65 P=0.0005***	F (1, 90) = 8.549 P=0.0044***	F (1, 91) = 15.25 P=0.0002***
Sesión	F (3.455, 228.0) = 161.0 P<0.0001***	F (2.596, 233.7) = 292.5 P<0.0001***	F (1.924, 175.1) = 234.9 P<0.0001***
Interacción	F (11, 726) = 9.739 P<0.0001***	F (11, 990) = 7.535 P<0.0001***	F (11, 1001) = 14.91 P<0.0001***

Figura 4. Seguimiento del peso corporal a lo largo de las 12 sesiones del PICITA de los grupos Control (a), Sacarosa (b) y Grasa (c) de las cepas Sprague Dawley (SD) y Wistar Kyoto (WKY). *vs SD, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

Considerando la diferencia significativa del peso corporal entre cepas, se optó por normalizar el consumo calórico con base en el peso corporal del animal registrado antes de cada sesión de aislamiento.

El consumo promedio por rata a lo largo de las 12 sesiones del PICITA se analizó comparando el consumo entre cepas en los grupos control, sacarosa y grasa. De los tres grupos estudiados solo se observó diferencia entre cepas en el consumo de los grupos con acceso a grasa, expresando un consumo significativamente mayor la cepa WKY en comparación con SD (P=0.026) (Figura 5).

Adicionalmente, se observó una mayor dispersión en el consumo promedio en todos los grupos experimentales de las ratas SD en comparación con WKY, particularmente en el grupo de Grasa, en el que se encontraron sujetos con un consumo de grasa bajo o incluso nulo a lo largo del PICITA (Media \pm DE; Control: SD-0.05 \pm 0.019 vs. WKY-0.05 \pm 0.007; Sacarosa: SD-0.13 \pm 0.023 vs. WKY-0.12 \pm 0.017; Grasa: SD-0.21 \pm 0.06 vs. WKY-0.26 \pm 0.05***).

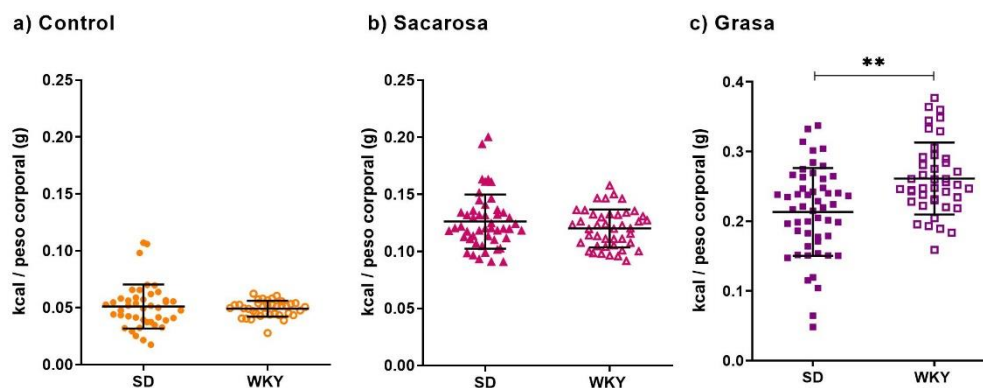


Figura 5. Consumo calórico promedio por rata registrado durante las 12 sesiones del PICITA de los grupos Control (a), Sacarosa (b) y Grasa (c) de las cepas Sprague Dawley (SD) y Wistar Kyoto (WKY). Media \pm SD; Control: SD n= 39, WKY n= 37; Sacarosa: SD n= 49, WKY n=43; Grasa: SD n=52, WKY n=42; t Student **P<0.01.

7.1.2 Determinación de la proporción de sujetos susceptibles y resistentes al desarrollo de la CITA

Para identificar a los sujetos que desarrollaron la CITA inducida por la intermitencia del alimento palatable, postulamos como criterio de clasificación el consumo de alimento palatable en sesiones de aislamiento de animales con acceso continuo. En la Tabla 1 se muestran los consumos registrados en las sesiones de aislamiento de los animales con acceso continuo a sacarosa o grasa vegetal de las cepas SD y WKY.

Tabla 1. Ingesta calórica promedio durante las seis sesiones de aislamiento de 2 h de los grupos Sprague Dawley (SD) y Wistar Kyoto (WKY) con acceso continuo a sacarosa o grasa vegetal. Criterios de clasificación para determinar el consumo tipo atracón (CITA).

Cepa	Grupo	Consumo (kcal/g peso corporal)
SD	Sacarosa	0.1045 \pm 0.003
	Grasa	0.0899 \pm 0.007
WKY	Sacarosa	0.0888 \pm 0.005
	Grasa	0.0989 \pm 0.008

Media \pm SED, n= 6.

Mediante una prueba t-Student se identificó a los animales con CITA de los grupos sacarosa y grasa como aquellos animales con un consumo significativamente mayor al de sus homólogos con acceso continuo. De la totalidad de animales sometidos al PICITA empleando sacarosa como alimento intermitente, el 51% de las ratas SD y 62.8% de las ratas WKY desarrollaron la CITA. En el

caso de los animales con acceso a grasa vegetal, el porcentaje de individuos que desarrollaron la CITA fue mayor en ambas cepas, 88.5% en SD y 100% en WKY (Figura 6).

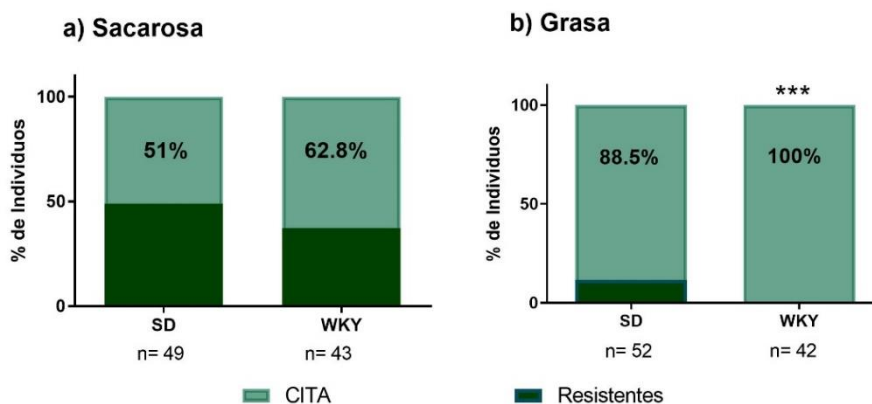


Figura 6. Porcentaje de ratas Sprague Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) que desarrollaron la conducta de ingesta tipo atracción (CITA) y animales resistentes al desarrollo de dicha conducta (Resistentes) al ser sometidas al protocolo de inducción de la conducta de ingesta tipo atracción (PICITA) empleando sacarosa (a) o grasa vegetal (b) como alimento intermitente. Porcentaje. Prueba exacta de Fisher, *** $P < 0.001$.

Al comparar entre cepas la proporción de individuos resistente y con CITA mediante una prueba exacta de Fisher, observamos una proporción significativamente mayor de individuos con CITA en la cepa WKY en comparación con la cepa SD al emplear grasa vegetal como alimento intermitente ($P < 0.0001$).

7.1.3 Evaluación del tiempo requerido para el desarrollo de la CITA

Una vez identificados los sujetos con CITA, se evaluó el tiempo que requirieron para desarrollar la conducta de ingesta anormal. En las ratas de la cepa SD con CITA inducida por la intermitencia de sacarosa el 60.7% expresó la conducta a las 2 semanas del PICITA, y en el caso de la cepa WKY el 77.8%. Al emplear grasa vegetal como alimento intermitente, el porcentaje de animales que solo requirieron dos semanas del PICITA para expresar la conducta fue del 71.7% en la cepa SD y del 88.1% en la cepa WKY (Figura 7).

Al comparar entre cepas las proporciones de animales que requirieron dos o cuatro semanas para desarrollar la CITA, no se observó diferencia estadística; no obstante, la cepa WKY presentó 17% más animales con CITA a las 2 semanas que la cepa SD, independientemente del alimento palatable empleado.

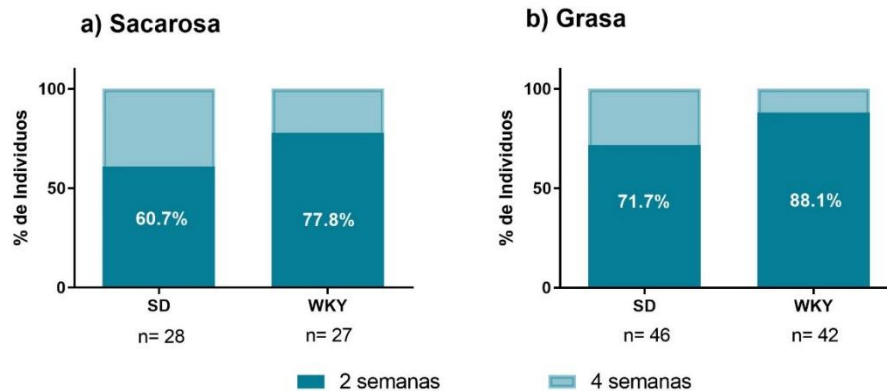


Figura 7. Porcentaje de ratas Sprague Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) que expresaron la conducta de ingesta tipo atracón (CITA) a las dos o cuatro semanas de ser sometidas al PICITA de los grupos sacarosa (a) y grasa (b). Porcentaje. Prueba exacta de Fisher.

7.1.4 Caracterización del episodio de atracón durante una sesión de aislamiento

Además de la ingesta de grandes cantidades de alimento, los episodios de atracón se caracterizan también por ser de corta duración. Para caracterizar el episodio de atracón expresado por las ratas identificadas con CITA, se evaluó el consumo calórico, el tiempo efectivo que las ratas invirtieron en consumir el alimento palatable y la distribución porcentual del tiempo de consumo a lo largo de la última sesión de aislamiento del PICITA.

En los grupos con CITA inducida por sacarosa, el consumo calórico, el tiempo total de consumo y su distribución porcentual fue semejante entre cepas, expresando aproximadamente el 60% del tiempo de consumo durante los primeros 15 minutos de la sesión (Figura 8a). En el análisis estadístico de la distribución del tiempo de consumo, solo se identificó el lapso como fuente de variación ($F_{(7,112)} = 69.15, P < 0.0001$).

En los grupos con CITA inducida por la intermitencia de grasa, la cepa WKY presentó un consumo calórico significativamente mayor que la cepa SD ($P < 0.0093$) a pesar de presentar un tiempo efectivo de consumo similar. La distribución porcentual del tiempo de consumo también difirió entre cepas, siendo la fuente de variación el lapso ($F_{(7,77)} = 16.79, P < 0.0001$) y la interacción lapso-cepa ($F_{(7,77)} = 2.938, P = 0.0088$). En la prueba Sidak de comparación múltiple entre cepas, se identificó diferencia en dos lapsos, el primero de 0-15 minutos donde la cepa WKY expresó un

porcentaje de tiempo de consumo significativamente mayor que la cepa SD, y el segundo de los 60-75 minutos donde la cepa SD es quien expresó el mayor porcentaje de tiempo de consumo (Figura 8b).

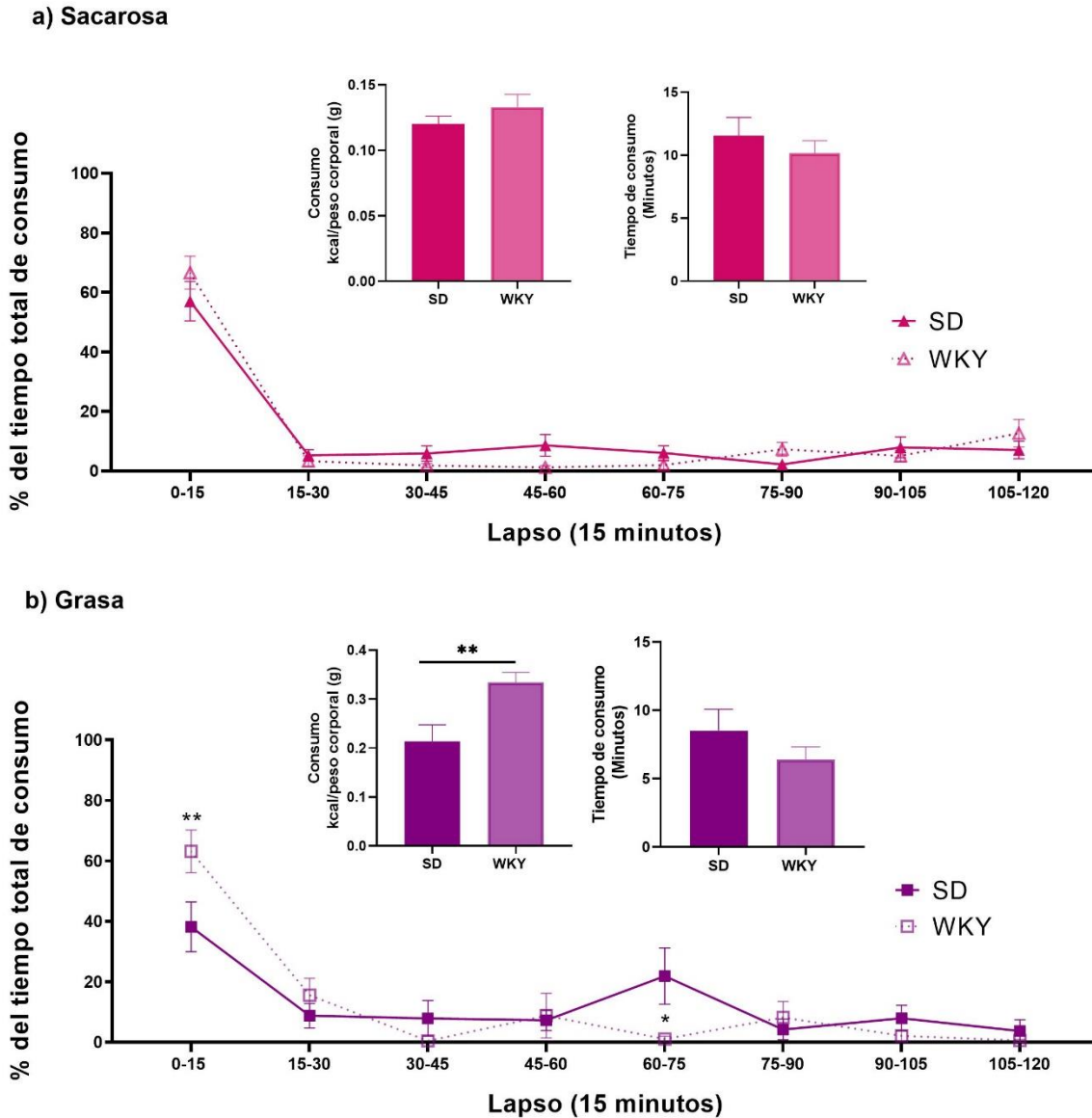


Figura 8. Consumo calórico, tiempo efectivo de consumo y distribución porcentual del tiempo de consumo a lo largo de la última sesión de aislamiento del protocolo de inducción de la conducta de ingesta tipo atracción (PICITA), de animales de las cepas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) con conducta de ingesta tipo atracción inducida por sacarosa (a) y grasa vegetal (b). Los datos se muestran como la distribución porcentual del tiempo total invertido en el consumo del alimento palatable a lo largo de las 2 horas de sesión divididas en lapsos de 15 minutos. Tiempo total de consumo y Consumo: Media \pm SEM; t student. Distribución porcentual: Media \pm SEM; ANOVA de dos vías usando como factores de variación: Cepa y Lapso. Post-hoc: Sidak. *vs SD, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Sacarosa $n = 9$; Grasa vegetal $n = 6-7$.

Al igual que los animales con CITA inducida por sacarosa, al emplearse grasa vegetal como alimento intermitente, la cepa WKY expresó el mayor porcentaje de tiempo de consumo (aprox. 63% del tiempo total de consumo) durante los primeros 15 minutos de la sesión de aislamiento. A diferencia de la cepa SD, que presentó dos episodios de consumo, el primero durante los primeros 15 minutos de la sesión (aprox. 39% del tiempo total de consumo) y el segundo del minuto 60 al 75 (aprox. 21% del tiempo total de consumo).

7.1.5 Efecto del ciclo estral en la CITA

Considerando el efecto que el ciclo estral tiene sobre el consumo normal de los alimentos, se clasificó la ingesta calórica expresada en cada sesión de aislamiento se clasificó con base en la fase del ciclo estral en que el animal se encontraba. En la Tabla 2 se muestra el promedio del consumo calórico clasificado por fase del ciclo estral de las 12 sesiones del PICITA de los tres grupos de estudio de ambas cepas.

Al comparar el consumo registrado entre las fases del ciclo estral de los grupos sacarosa y grasa de ambas cepas no se observó diferencia, al igual que en el grupo control de la cepa SD. La única diferencia significativa que se encontró fue en el grupo control de WKY, que presentó un mayor consumo durante la fase diestro en comparación con las fases proestro y estro ($P < 0.01$).

Tabla 2. Ingesta promedio de kilocalorías durante las doce sesiones de aislamiento del PICITA, clasificadas por fase del ciclo estral en que el animal se encontraba, de los grupos control, sacarosa y grasa de las cepas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY).

Cepa	Grupo	Ingesta de kilocalorias (kcal/g peso corporal)			
		Proestro	Estro	Metestro	Diestro
SD	Control	0.042 ± 0.004	0.054 ± 0.004	0.039 ± 0.004	0.048 ± 0.005
	Sacarosa	0.112 ± 0.003	0.11 ± 0.004	0.121 ± 0.004	0.124 ± 0.003
	Grasa	0.197 ± 0.02	0.174 ± 0.017	0.229 ± 0.016	0.1995 ± 0.009
WKY	Control	0.039 ± 0.003 ^a	0.033 ± 0.004 ^a	0.048 ± 0.004	0.051 ± 0.002
	Sacarosa	0.095 ± 0.013	0.1 ± 0.005	0.108 ± 0.009	0.109 ± 0.003
	Grasa	0.229 ± 0.021	0.235 ± 0.01	0.237 ± 0.012	0.241 ± 0.009

Media ± SEM. ANOVA de una vía. Post hoc: Tukey. ^a vs diestro, ^a $P < 0.01$. Control $n = 12$ (SD y WKY); Sacarosa, SD $n = 6$, WKY $n = 7$; Grasa, SD $n = 9$, WKY $n = 12$.

7.1.6 Efecto de las hormonas ováricas en la CITA

El consumo calórico promedio registrado en las 12 sesiones del PICITA de ratas intactas y OVX se muestra en la Tabla 3. En ambas cepas no se encontró diferencia en el consumo entre ambas condiciones hormonales, siendo la dieta el único factor de variación (SD, $F_{(2, 48)} = 94.23$, $P < 0.0001$; WKY, $F_{(2, 49)} = 147.0$, $P < 0.0001$).

Tabla 3. Ingesta promedio de kilocalorías durante las 12 sesiones de aislamiento del PICITA, de ratas intactas y ratas ovariectomizadas (OVX) de los grupos control, sacarosa y grasa de las cepas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY).

Cepa	Grupo	Intactas	OVX
SD	Control	0.039±0.004	0.0477±0.004
	Sacarosa	0.139±0.003	0.118±0.005
	Grasa	0.248±0.018	0.269±0.034
WKY	Control	0.046±0.002	0.041±0.003
	Sacarosa	0.133±0.004	0.127±0.018
	Grasa	0.277±0.021	0.256±0.016

Media ± SEM. ANOVA de dos vías, considerando la dieta y la condición hormonal como factores de variación. Post hoc: Sidak. n=9

7.2 Objetivo 2: Evaluación de la conducta tipo ansiedad en los animales sometidos al PICITA

7.2.1 Prueba de laberinto elevado en cruz

Como un primer acercamiento para evaluar la conducta tipo ansiedad asociada al desarrollo de la CITA, se realizó la prueba de LEC. Los parámetros evaluados fueron el porcentaje de tiempo de permanencia en los brazos abiertos y el porcentaje de las entradas realizada a los brazos abiertos, ante mayor porcentaje de ambos parámetros, menor la conducta tipo ansiedad observada.

En ambos parámetros la dieta y la interacción dieta-cepa se identificaron como fuente de variación (porcentaje de tiempo en brazos abiertos: dieta ($F_{(2, 69)} = 4.192$, $P = 0.0191$), dieta – cepa ($F_{(2, 69)} = 4.607$, $P = 0.0132$); porcentaje de entradas a brazos abiertos: dieta ($F_{(2, 69)} = 6.376$, $P = 0.0029$), dieta – cepa ($F_{(2, 69)} = 7.185$, $P = 0.0015$)).

En la prueba de Tukey para comparar los parámetros entre dietas de cada cepa, se evidenció que solo en la cepa WKY los grupos con CITA inducida por la intermitencia de sacarosa o grasa presentaron un porcentaje significativamente menor de tiempo de permanencia en los brazos abiertos (Control vs. Sacarosa $P = 0.0399$, vs. Grasa $P = 0.0003$) y de entradas a los brazos abiertos (Control vs. Sacarosa $P = 0.014$, vs. Grasa $P < 0.0001$) que su respectivo grupo control (Figura 9).

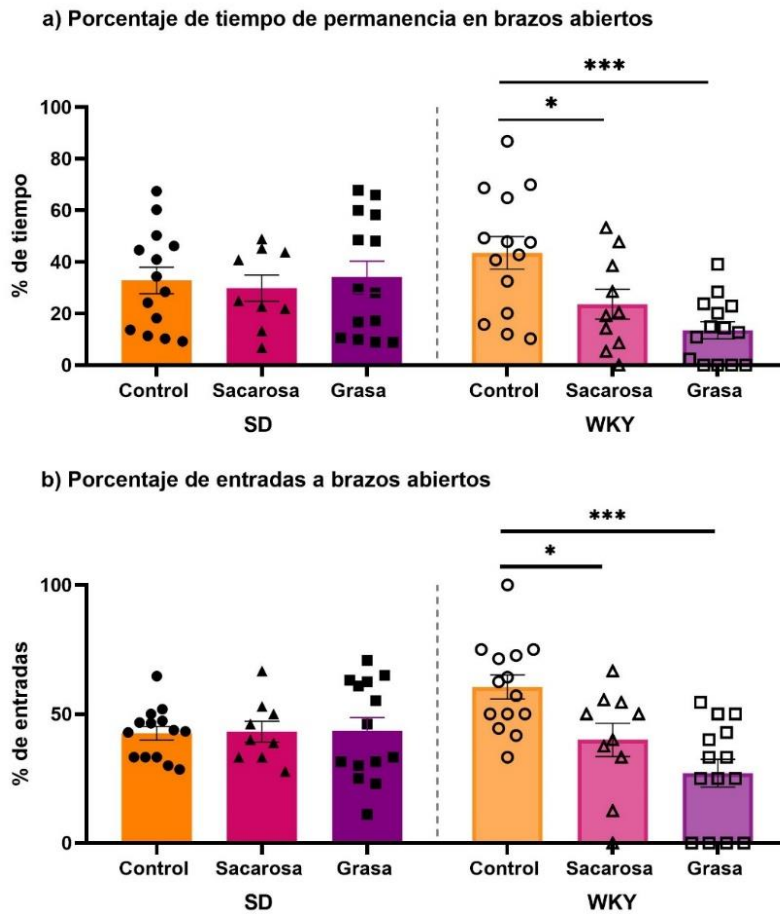


Figura 9. Porcentaje de tiempo de permanencia en brazos abiertos (a) y porcentaje de entradas a brazos abiertos (b) en la prueba de laberinto elevado en cruz (LEC) del grupo control y de los animales con conducta de ingesta tipo atracción (CITA) inducida por sacarosa y grasa vegetal de las cepas Sprage-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY). Media \pm SEM. ANOVA de dos vías. Post-hoc: Tukey, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$. $n = 9 - 14$.

7.2.2 Comportamiento de afrontamiento activo en la prueba de enterramiento de canicas modificado

Adicional a la prueba de LEC para evaluar la conducta tipo ansiedad, se evaluaron las conductas de afrontamiento activo realizadas por el animal ante la exposición a una situación novedosa, en este caso, a la arena empleada en la prueba de enterramiento de canicas. Los parámetros evaluados fueron el tiempo acumulado de enterramiento y de acicalamiento rostral compulsivo, una mayor expresión de dichos parámetros se interpreta como una mayor conducta tipo ansiedad.

En el tiempo de enterramiento, se identificó a la cepa, la dieta y la interacción de ambos factores como la fuente de variación (Cepa, $F_{(1, 49)} = 9.530$, $P = 0.0033$; Dieta, $F_{(2, 49)} = 3.556$, $P = 0.0361$;

Interacción, $F_{(2,49)} = 8,123$, $P = 0,0009$). En el caso del tiempo acicalamiento rostral compulsivo, la cepa y la dieta de forma individual fueron la fuente de variación (Cepa, $F_{(1,49)} = 16,07$, $p=0,0002$; Dieta, $F_{(2,49)} = 9,451$, $P= 0,0003$).

La conducta de afrontamiento predominante fue diferente para cada cepa; mientras la cepa SD expresó principalmente una conducta de enterramiento, la cepa WKY expresó de forma predominante un acicalamiento rostral compulsivo. De manera independiente a la conducta de afrontamiento expresada, el efecto de la dieta sobre la conducta fue el mismo en ambas cepas. En la prueba Tukey para comparar los parámetros entre dietas de cada cepa, el grupo con CITA inducida por sacarosa en ambas cepas, expresó un tiempo significativamente mayor a sus respectivos grupos control y grasa en la realización de una conducta de afrontamiento activa, enterramiento en el caso de la cepa SD ($P=0,0152$) y acicalamiento rostral compulsivo en caso de la cepa WKY ($P=0,0102$) (Figura 10).

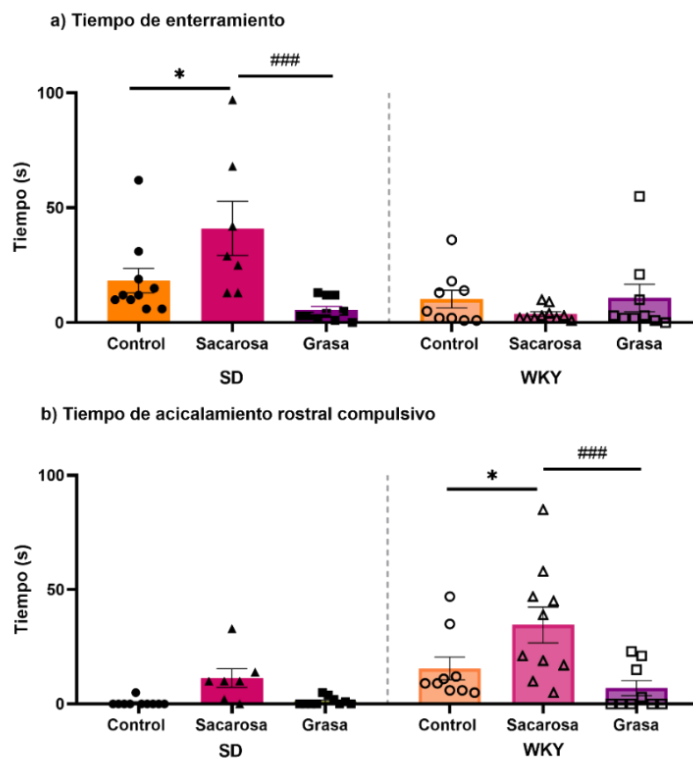


Figura 10. Tiempo de enterramiento (a) y acicalamiento rostral compulsivo (b) en la prueba modificada de enterramiento de canicas de ratas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) sometidas al protocolo de inducción de conducta alimentaria tipo atracón (PICITA) de los grupos control, sacarosa y grasa. Media \pm SEM. ANOVA de dos vías. Post-hoc: Tukey *vs Control, * $P < 0,05$; # vs Sacarosa, ### $P < 0,001$. $n = 7-10$.

7.2.3 Variación de los niveles de corticosterona en respuesta a un estresor.

Como una aproximación para evaluar el efecto de la CITA sobre la activación del eje HHA, se evaluó la respuesta de los niveles de corticosterona ante un estresor.

Los grupos control y con CITA inducida por la intermitencia de grasa presentaron una respuesta similar ante la exposición al estresor. En ambos grupos la cepa y la presencia de estrés fueron identificados como la fuente de variación. Al realizar la prueba de comparación múltiple Sidak de los niveles de corticosterona en presencia o ausencia de estrés, se observó que solo en la cepa WKY los niveles de corticosterona en presencia de estrés fueron significativamente mayores que en condiciones basales (Control, $P=0.0091$; Grasa, $P=0.05$) (Figura 11).

En los grupos con CITA inducida por la intermitencia de sacarosa, la presencia de estrés y la interacción entre presencia de estrés-cepa se identificaron como la fuente de variación; en la prueba de comparación múltiple Sidak entre condiciones de estrés se observó que solo la cepa SD presento niveles significativamente mayores en presencia de estrés que en condiciones basales ($P=0.0058$), en el caso de WKY, los niveles de corticosterona estaban elevados tanto en ausencia como en presencia de estrés.

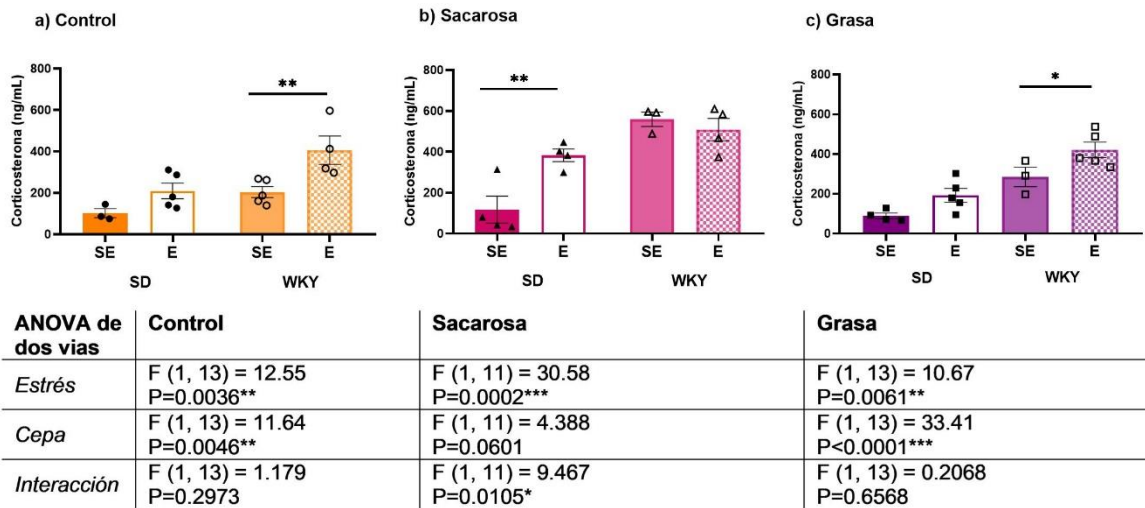


Figura 11. Niveles séricos de corticosterona en grupos control, sacarosa y grasa de ratas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) en ausencia (SE) y presencia (E) de estrés. Media \pm SEM. ANOVA de dos vías. Post-hoc: Sidak, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$; $n=3-5$.

En general, la exposición a estrés en la cepa WKY elevó los niveles de corticosterona, a excepción del grupo con CITA inducida por la intermitencia de sacarosa, el cual presentó niveles elevados de corticosterona en condiciones basales, es decir sin ser expuesto a un estresor. Para la cepa SD, solo el grupo con CITA inducida por la intermitencia a sacarosa fue susceptible al efecto de la exposición a estrés sobre los niveles de corticosterona en sangre.

7.3 Objetivo 3: Valoración metabólica en los grupos experimentales

7.3.1 Índice de Masa Corporal (IMC) y porcentaje de tejido adiposo total

Como primer acercamiento para evaluar el estado nutricional de los animales sometidos al PICITA se calculó el IMC y el porcentaje de tejido adiposo total. El análisis de ambos parámetros brinda más información sobre el estado nutricional que la sola comparación de los pesos entre grupos.

El IMC no se vió afectado por la dieta en ninguna de las dos cepas, siendo la cepa la única fuente de variación observada ($F_{(1, 36)} = 63.18; P < 0.0001$). En la prueba Sidak de comparación múltiple entre cepas se observa que WKY presenta un IMC significativamente menor a SD en los tres grupos de estudio (Control $P < 0.001$; Sacarosa $P < 0.01$; Grasa $P < 0.001$) (Figura 12). Estos resultados concuerdan con lo observado de forma empírica al comparar las dimensiones de ambas cepas.

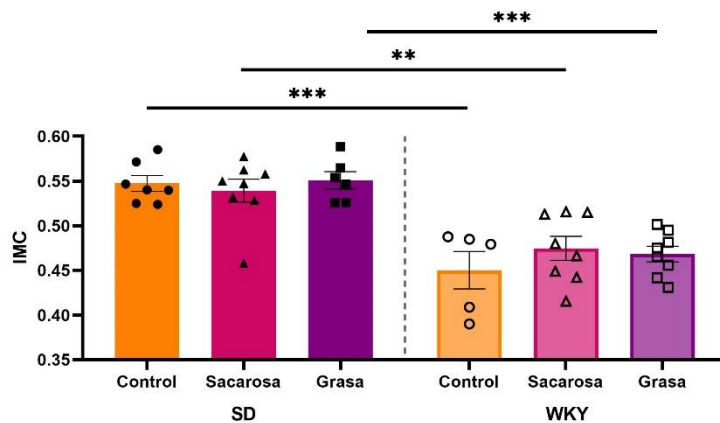


Figura 12. Índice de masa corporal (IMC) de ratas sometidas al PICITA de las cepas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) control, sacarosa y grasa vegetal (Grasa). Media \pm SEM. ANOVA dos vías usando como factores de variación: Cepa y Dieta. Post hoc: Sidak. ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$. $n = 5-9$.

A diferencia del IMC, tanto la dieta como la cepa fueron factores de variación para el porcentaje de tejido adiposo total (Dieta: $F_{(2, 36)} = 14.79, P < 0.0001$; Cepa: $F_{(1, 36)} = 12.51, P = 0.0011$). Al realizar la prueba Sidak de comparación múltiple entre las dietas se observó una acumulación significativamente mayor de tejido adiposo en los grupos con CITA inducida por la intermitencia a

grasa en comparación con su respectivo grupo control en ambas cepas, y en el caso de SD también con respecto al grupo con CITA inducida por la intermitencia a sacarosa. Al realizar la prueba de comparación múltiple entre cepas, se observa únicamente diferencia entre los grupos con CITA inducida por grasa, presentando una acumulación de tejido adiposo significativamente mayor la cepa SD en comparación con su homólogo de la cepa WKY (Figura 13).

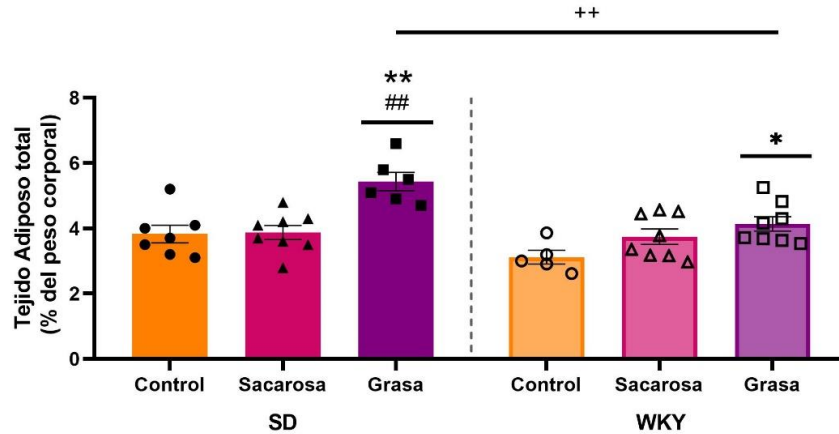


Figura 13. Porcentaje corporal de tejido adiposo de ratas sometidas al PICITA de las cepas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) control, sacarosa y grasa vegetal (Grasa). Media \pm SEM. ANOVA dos vías usando como factores de variación: Cepa y Dieta. Post hoc: Sidak; *vs Control, * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$; # vs Sacarosa, ## $P < 0,01$; + vs SD, ** $P < 0,01$. $n = 5-9$.

7.3.2 Porcentaje de tejido adiposo visceral y subcutáneo.

El porcentaje de tejido adiposo total comprende tanto el tejido adiposo visceral como el tejido adiposo subcutáneo. El conocer las proporciones de manera individual de ambos depósitos brinda información importante sobre el estado metabólico del animal, debido a que presentan características metabólicas diferentes entre sí.

En el porcentaje de tejido adiposo visceral se identificaron como factores de variación, la dieta y la cepa (Dieta, $F_{(2,36)} = 12.63$, $P < 0.0001$; Cepa, $F_{(1,36)} = 15.47$, $P = 0.0004$). Al realizar la prueba Sidak de comparación múltiple entre las dietas se observó una acumulación significativamente mayor en los grupos con CITA inducida por la intermitencia de grasa en comparación con su respectivo grupo control en ambas cepas (SD $P < 0.001$; WKY $P < 0,05$); y en el caso de la cepa SD, también con respecto al grupo con CITA inducida por la intermitencia a sacarosa ($P < 0.01$). Al realizar la comparación entre cepas se observó una acumulación significativamente mayor en el grupo con

CITA inducida por la intermitencia a grasa de la cepa SD en comparación con su homólogo de la cepa WKY ($P < 0.001$) (Figura 14).

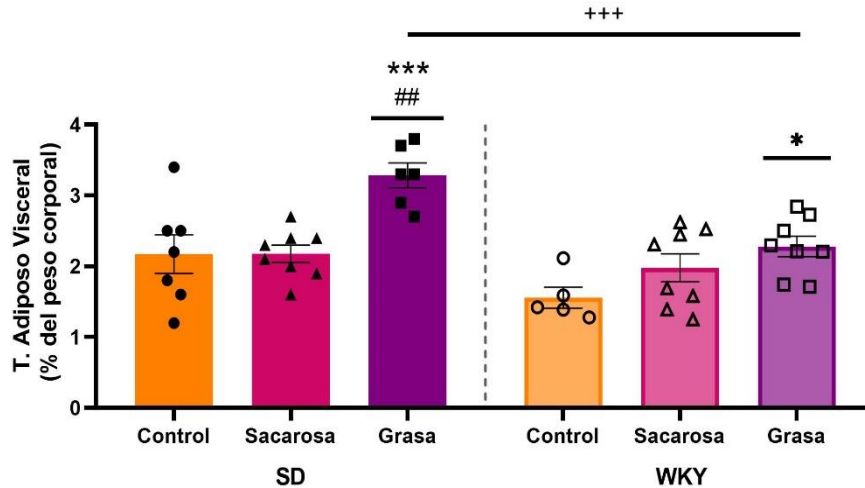


Figura 14. Porcentaje corporal de tejido adiposo visceral de ratas sometidas al PICITA de las cepas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) control, sacarosa y grasa vegetal (Grasa). Media \pm SEM. ANOVA dos vías usando como factores de variación: Cepa y Dieta. Post hoc: Sidak: *vs Control, * $P < 0,05$, *** $P < 0.001$; # vs Sacarosa, ## $P < 0.01$; * vs SD, *** $P < 0.001$. $n = 5-9$.

En el caso del porcentaje de tejido adiposo subcutáneo, solo se identificó a la dieta como factor de variación ($F_{(2, 36)} = 4.401$, $P = 0.0195$). Al realizar la prueba Sidak de comparación múltiple entre las dietas, la única diferencia observada fue en la cepa SD, expresando el grupo con CITA inducida por la intermitencia a grasa una acumulación significativamente mayor en comparación a su respectivo grupo control ($P < 0.05$) (Figura 15).

Al comparar la variación en los porcentajes del tejido adiposo total, visceral y subcutáneo, se puede apreciar que tanto el porcentaje del tejido adiposo total como el porcentaje de tejido adiposo visceral presentaron el mismo comportamiento. Por su parte, el tejido adiposo subcutáneo fue el que menor variación presentó, por lo que deducimos que la acumulación metabólica de lípidos en nuestro protocolo se realiza en el tejido adiposo visceral.

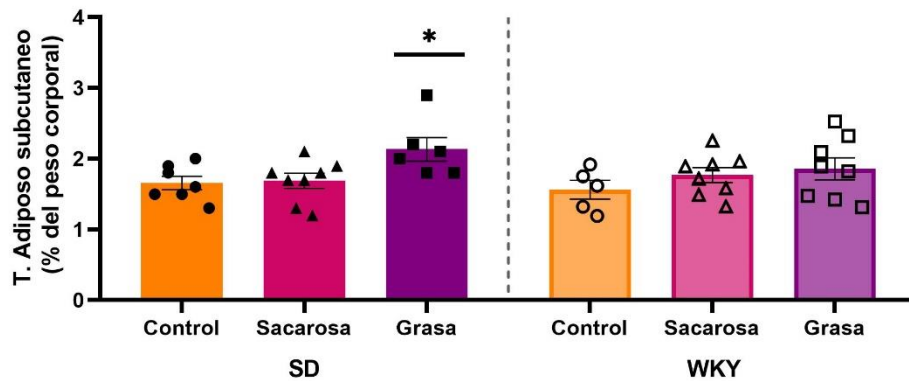


Figura 15. Porcentaje corporal de tejido adiposo subcutáneo de ratas sometidas al PICITA de las cepas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) control, sacarosa y grasa vegetal (Grasa). Media \pm SEM. ANOVA dos vías usando como factores de variación: Cepa y Dieta. Post hoc: Sidak; * vs Control, * $P < 0.05$. $n = 5-9$.

7.3.3 Morfología de tejido adiposo visceral y subcutáneo.

El análisis de la morfología celular de los adipocitos brinda información sobre la funcionalidad metabólica del tejido adiposo estudiado. Los parámetros de interés fueron el área de la célula y el número total de células por campo. En la Figura 16 se muestran fotografías representativas de cortes histológicos de tejido adiposo visceral de un animal representativo por cada grupo experimental.

Al evaluar el área promedio del adipocito y el número de adipocitos por campo de los cortes histológicos del tejido adiposo visceral se identificó a la dieta como el único factor de variación (Área, $F_{(2, 26)} = 10.59$, $P = 0.0004$; Número de adipocitos, $F_{(2, 26)} = 4.755$, $P = 0.0174$). En la prueba Sidak de comparación múltiple entre dietas se observó, en el caso de la cepa SD un área promedio de los adipocitos significativamente mayor en las ratas con CITA inducida por la intermitencia a grasa en comparación con las ratas con CITA inducida por sacarosa ($P < 0.05$). En el caso de la cepa WKY, se observó un número de adipocitos significativamente menor ($P < 0.05$) y un área promedio significativamente mayor ($P < 0.05$) en el grupo con CITA inducida por grasa vegetal en comparación con su respectivo grupo control (Figura 17).

Tejido adiposo visceral

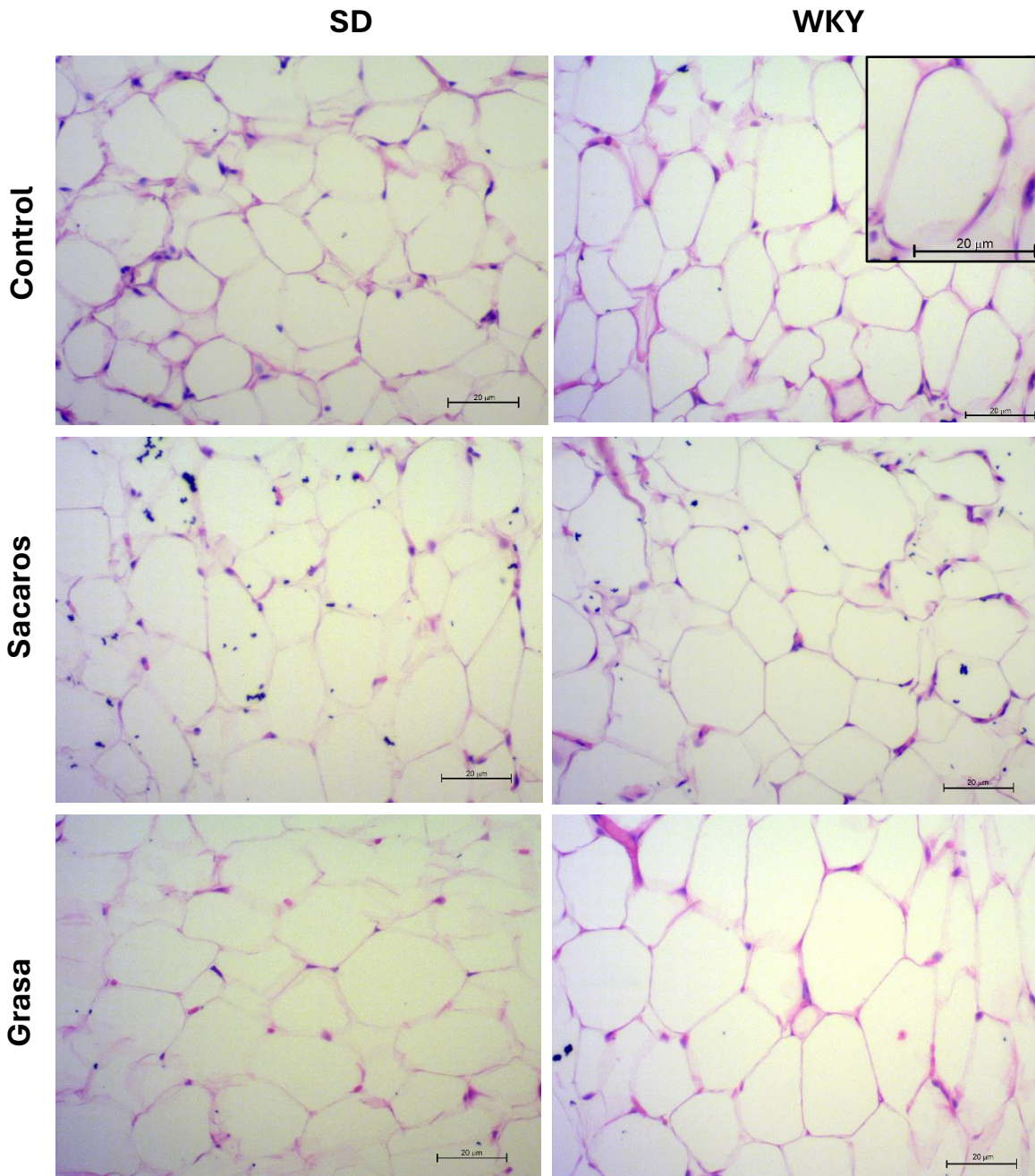


Figura 16. Cortes histológicos representativos de muestras de tejido adiposo visceral de ratas sometidas al PICITA de las cepas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) de los grupos control y animales clasificados con CITA de los grupos sacarosa y grasa. Tinción hematoxilina-eosina. 40x. Campo: 140 μ m x 105 μ m.

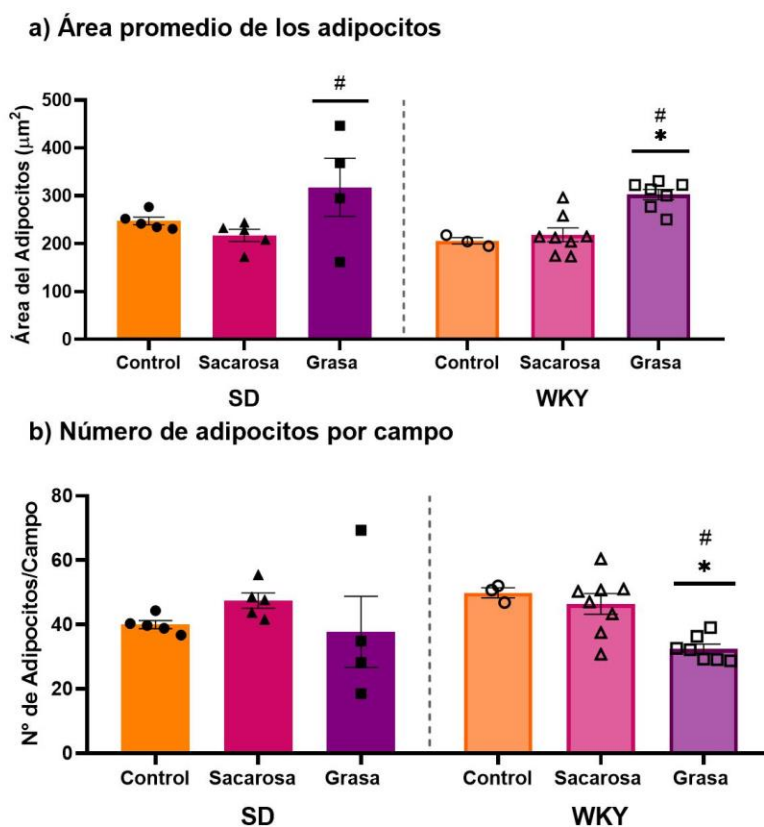


Figura 17. Área promedio de los adipocitos y número de adipocitos por campo evaluado en cortes histológicos de tejido adiposo visceral de ratas sometidas al PICITA de las cepas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) de los grupos control, y animales clasificados con CITA de los grupos sacarosa y grasa. Media \pm SEM. ANOVA dos vías usando como factores de variación: Cepa y Dieta. Post hoc: Sidak comparación múltiple entre grupos de la misma cepa; * vs Control, * $P < 0.05$, #vs Sacarosa, # $P < 0.05$.

En la Figura 18 se muestran fotos representativas de cortes histológicos del tejido adiposo subcutáneo de un animal representativo por cada grupo experimental. En este tejido, el área de los adipocitos y el número de adipocitos por campo presentaron variación por efecto de la cepa (Área, $F_{(1,32)} = 15.16$, $P = 0.0005$; Número, $F_{(1,32)} = 10.72$, $P = 0.0025$), la dieta (Área, $F_{(2,32)} = 26.27$, $P < 0.0001$; Número, $F_{(2,32)} = 31.52$, $P < 0.0001$) y la interacción de ambos factores (Área, $F_{(2,32)} = 10.22$, $P = 0.0004$; Número, $F_{(2,32)} = 12.16$, $P = 0.0001$).

Tejido adiposo subcutáneo

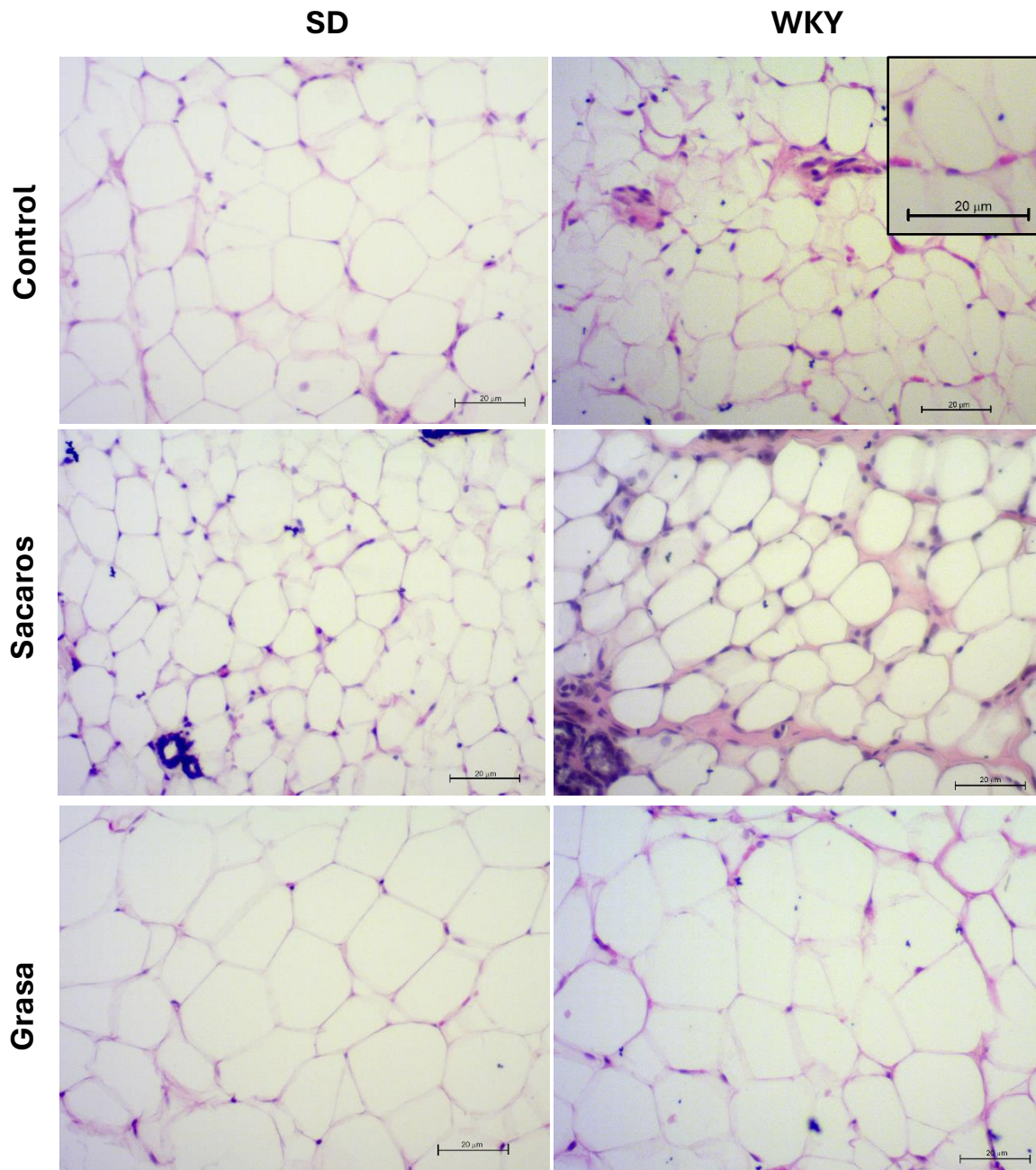


Figura 18. Cortes histológicos representativos de muestras de tejido adiposo subcutáneo de ratas sometidas al PICITA de las cepas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) control y animales clasificados con CITA de los grupos sacarosa y grasa. Tinción hematoxilina-eosina. 40x. Campo: 140 μm x 105 μm.

En la prueba Sidak de comparación múltiple entre las dietas, se observó en el caso de la cepa SD un área promedio de los adipocitos significativamente mayor en las ratas con CITA inducida por la intermitencia a grasa en comparación con las ratas con CITA inducida por sacarosa ($P < 0.05$). En la cuantificación de adipocitos por campo, se observó un número significativamente mayor en las ratas con CITA inducida por la intermitencia a sacarosa en comparación con las ratas con CITA inducida por grasa ($P < 0.001$), así como de su respectivo grupo control ($P < 0.01$) (Figura 19).

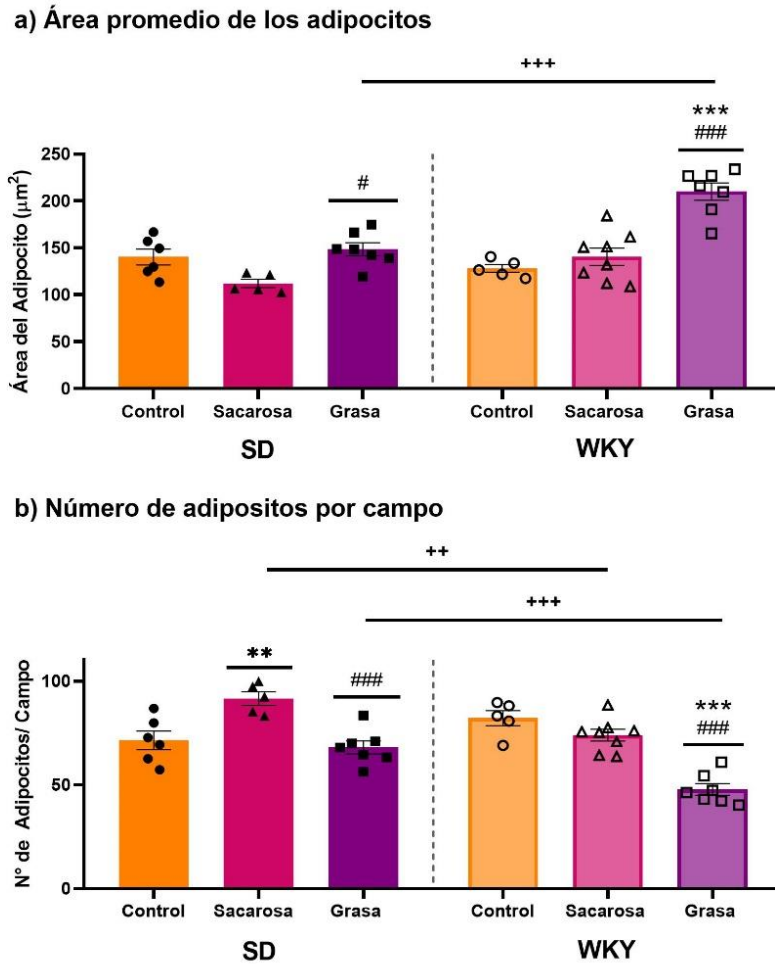


Figura 19. Área promedio de los adipocitos y número de adipocitos por campo evaluado en cortes histológicos de tejido adiposo subcutáneo de ratas sometidas al PICITA de las cepas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) de los grupos control, y animales clasificados con CITA de los grupos sacarosa y grasa. Media \pm SEM. ANOVA dos vías usando como factores de variación: Cepa y Dieta. Post hoc: Sidak comparación múltiple entre grupos de la misma cepa; *vs Control, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; # vs Sacarosa, # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$; + vs SD, ++ $P < 0.01$, +++ $P < 0.001$.

En los grupos de la cepa WKY, al realizar la prueba Sidak de comparación múltiple entre las dietas se observa que las ratas con CITA del grupo de grasa presentan un área celular significativamente mayor y un número de adipocitos significativamente menor en comparación con las ratas con CITA inducida por sacarosa (Área $P < 0.001$; número $P < 0.001$) y con su respectivo grupo control (Área $P < 0.001$; número $P < 0.001$) (Figura 19).

Al comparar entre cepas ambos parámetros se observó que, en los grupos con CITA inducida por sacarosa, la cepa SD presentó un número de adipocitos significativamente mayor a su homólogo de la cepa WKY ($P < 0.001$). En el caso de los grupos con CITA inducida por la intermitencia a grasa, la cepa WKY presentó un área celular significativamente mayor ($P < 0.001$) y un número de adipocitos significativamente menor ($P < 0.001$) a su homólogo de la cepa SD (Figura 19).

7.3.4 Prueba de tolerancia glucosa

Para evaluar el efecto de la CITA sobre la capacidad del organismo a metabolizar la glucosa, se efectuó la prueba de tolerancia a glucosa en dos etapas, antes de iniciar el PICITA (basal) y al finalizar el protocolo. Las mediciones secuenciadas de los niveles de glucosa en sangre posterior a la administración i.p. de glucosa se graficaron con respecto al tiempo de toma de muestra para construir la denominada curva de tolerancia a la glucosa, a partir de ella se calculó el área bajo la curva que representa la media geométrica del incremento total de glucosa en sangre durante la prueba.

En la cepa SD no se observó efecto del PICITA en el área bajo la curva de ninguno de los grupos experimentales. Al analizar las curvas de tolerancia a glucosa en esta cepa el único factor de variación identificado fue el tiempo de medición. No obstante, en el grupo con CITA inducida por la intermitencia a grasa se logra apreciar la tendencia de un posible efecto de PICITA ($F_{(1,4)} = 6.886$, $P = 0.0585$); al realizar la prueba Sidak de comparación múltiple se logra identificar una concentración de glucosa sérica significativamente mayor como efecto del PICITA en comparación a la condición basal a los 30 minutos de haber administrado la glucosa (Figura 20).

En la cepa WKY las ratas con CITA inducida por sacarosa fueron las únicas en presentar un área bajo la curva significativamente mayor posterior al PICITA que en condiciones basales ($P = 0.03$). En el análisis de la curva de tolerancia a glucosa del grupo control y de las ratas con CITA del grupo de grasa se identificó como factores de variación en los niveles de glucosa sérica al tiempo de

medición (Control: $F_{(5, 10)} = 40.48, P < 0.0001$; Grasa: $F_{(5, 20)} = 29.65, P < 0.0001$) y a la interacción tiempo de medición-PICITA (Control: $F_{(5, 10)} = 3.963, P = 0.0305$; $F_{(5, 20)} = 2.938, P = 0.0379$). En el caso del grupo con CITA inducida por sacarosa se identificó al tiempo de medición ($F_{(5, 20)} = 95.05, P < 0.0001$), al PICITA ($F_{(1, 4)} = 10.59, P = 0.0313$) y a la interacción de ambos ($F_{(5, 20)} = 4.614, P = 0.0058$) como factores de variación.

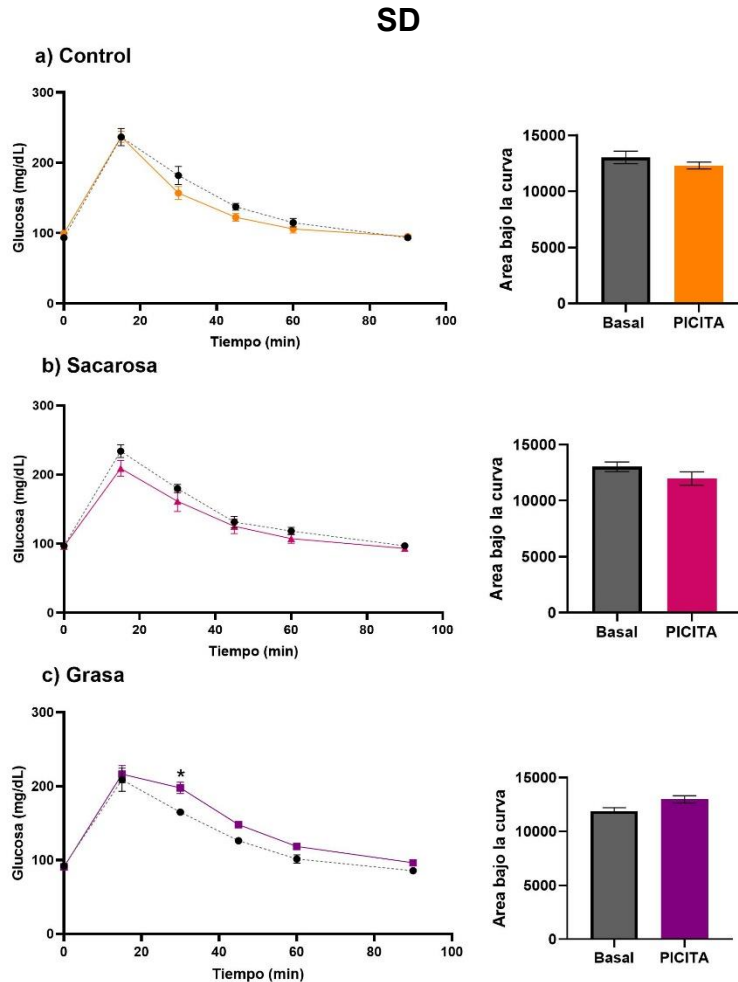


Figura 20. Curva de tolerancia a la glucosa y área bajo la curva de la prueba de tolerancia a la glucosa de ratas antes (Basal) y después (PICITA) de ser sometidas al PICITA de las cepas Sprague-Dawley (SD) de los grupos control, y animales clasificados con CITA de los grupos sacarosa y grasa. Media \pm SEM. $n = 5$ Curva de tolerancia. - ANOVA de dos vías de medidas repetidas usando como factores de variación: Tiempo y PICITA. Post hoc: Sidak comparación múltiple, * vs Basal, * $P < 0.05$. Área bajo la curva. - Prueba t-Student pareada,

Al realizar la prueba Sidak de comparación múltiple se logró identificar una concentración de glucosa sérica significativamente mayor como efecto del PICITA en comparación a la condición basal a los 30, 45 y 60 minutos posteriores a la administración de glucosa en las ratas con CITA del grupo de sacarosa ($P < 0.01$, $P < 0.001$ y $P < 0.01$, respectivamente) indicando intolerancia a glucosa (Figura 21).

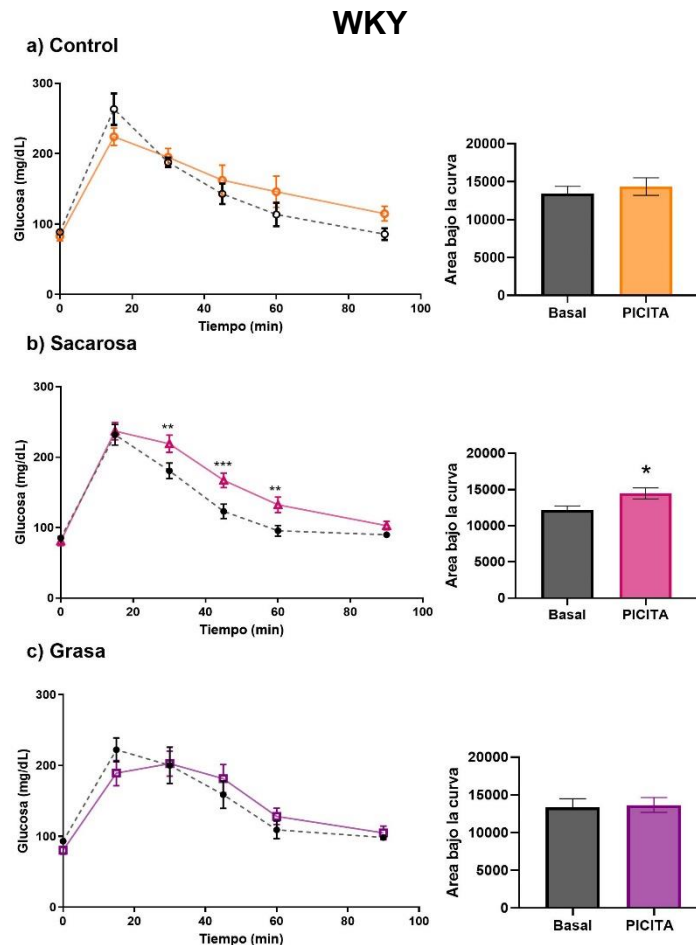


Figura 21. Curva de tolerancia a la glucosa y área bajo la curva de la prueba de tolerancia a la glucosa de ratas antes (Basal) y después (PICITA) de ser sometidas al PICITA de las cepas Wistar Kyoto (WKY) de los grupos control, y animales clasificados con CITA de los grupos sacarosa y grasa. Media \pm SEM. Curva de tolerancia. - ANOVA de dos vías de medidas repetidas usando como factores de variación: Tiempo y PICITA. Post hoc: Sidak comparación múltiple. Área bajo la curva. - Prueba t-Student pareada. * vs Basal, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

7.3.5 Panel lipídico

Para evaluar el efecto del PICITA en el metabolismo de los lípidos, se realizó un panel lipídico analizando la concentración sérica de triglicéridos, colesterol, VLDL, LDL, HDL y AGL, de animales control y animales con CITA de los grupos sacarosa y grasa de ambas cepas.

En el análisis estadístico de los valores séricos de triglicéridos y VLDL se identificó a la dieta y a la interacción dieta-cepa como factores de variación (Tabla 4). Al realizar la prueba Sidak de comparación múltiple entre dietas se observó, en la cepa SD valores significativamente mayores de triglicéridos y VLDL en los animales con CITA del grupo de sacarosa en comparación con su respectivo grupo control (Triglicéridos $P=0.005$; VLDL $P=0.0058$). En el caso de la cepa WKY, los animales con CITA del grupo de grasa fueron los que presentaron un valor significativamente mayor de ambos parámetros en comparación con su grupo control (Triglicéridos: $P=0.0090$; VLDL $P=0.0109$). Al realizar la prueba de comparación múltiple entre cepas se identificaron valores significativamente mayores de triglicéridos y VLDL en los animales con CITA del grupo de grasa de la cepa WKY en comparación con su homólogo de la cepa SD (Triglicéridos $P=0.0058$, VLDL $P=0.0064$) (Tabla 3).

Tabla 3. Panel lipídico de las cepas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) sometidas al PICITA con dieta control (chow), sacarosa y grasa vegetal.						
	SD			WKY		
	Control n=6	Sacarosa n=6	Grasa n=7	Control n=6	Sacarosa n=5	Grasa n=5
Triglicéridos (mg/dL)	108.7±7.9	179.0±1.8*	114.9±17.5	116.2±15.9	134.0±24.7	185.0±7.3^{aS}
Colesterol total (mg/dL)	68±2.9	89±5.1	75±4.2	96.3±11.6 ^S	95.6±2.9	136.8±8.2^{aS}
VLDL (mg/dL)	15±1.2	24.7±0.33*	15.7±2.4	16±2.3	18.4±3.4	25.4±0.9^{aS}
LDL (mg/dL)	33.3±1.9	36±3.8	35.6±1.9	48.3±5.8 ^S	44.2±1.6	66.6±5.9^{aS}
HDL (mg/dL)	19.7±2.1	28.3±2.6	24.6±2.5	32±3.9 ^S	33±2.6	44.8±1.9^{aS}
AGL (mg/dL)	11.3±1.6	22.5±4.1	16.9±2.5	21.67±3.8	19.86±4.5	23.62±4.1

Media ± SEM. ANOVA de dos vías, post hoc: Sidak's *vs Control SD, ^a vs Control WKY, ^Svs SD (mismo grupo), n= 5-6

En el caso de los niveles séricos de colesterol total, LDL y HDL, se identificaron como factores de variación a la cepa, la dieta y la interacción dieta-cepa (Tabla 4). En la prueba Sidak de comparación múltiple entre dietas solo se identificaron diferencias entre los grupos de la cepa WKY, específicamente en los animales con CITA inducida por la intermitencia de grasa que presentaron valores significativamente mayores de colesterol, LDL y HDL en comparación con su respectivo grupo control (Colesterol $P= 0.0006$, LDL $P= 0.0087$, HDL $P= 0.0102$). Al realizar la comparación entre cepas se observó que de manera basal (entre grupos control) la cepa WKY

expresa niveles séricos de colesterol, LDL y HDL significativamente mayores que SD (colesterol P= 0.0130, LDL P= 0.0268, HDL P= 0.0094), el mismo comportamiento de los datos se observa al comparar los animales con CITA de los grupos de grasa entre cepas (Colesterol P <0.0001, LDL P <0.000, HDL P <0.0001).

En el caso de AGL, no se observó diferencia entre cepas ni entre grupos experimentales.

Tabla 4. ANOVA 2 vías de los parámetros del panel lipídico de las cepas Sprague-Dawley (SD) y Wistar-Kyoto (WKY) sometidas al PICITA con dieta control (chow), sacarosa y grasa vegetal

	Cepa	Dieta	Interacción
Triglicéridos	F (1, 29) = 0.8285 P=0.3702	F (2, 29) = 5.358 P=0.0105*	F (2, 29) = 7.615 P=0.0022**
Colesterol	F (1, 29) = 35.01 P<0.0001***	F (2, 29) = 6.904 P=0.0035**	F (2, 29) = 8.422 P=0.0013**
VLDL	F (1, 29) = 0.7767 P=0.3854	F (2, 29) = 5.079 P=0.0129*	F (2, 29) = 7.477 P=0.0024**
LDL	F (1, 29) = 32.73 P<0.0001***	F (2, 29) = 5.060 P=0.0130*	F (2, 29) = 4.547 P=0.0192*
HDL	F (1, 29) = 30.22 P<0.0001***	F (2, 29) = 5.290 P=0.0110*	F (2, 29) = 3.884 P=0.0320*
AGL	F (1, 29) = 2.900 P=0.0993	F (2, 29) = 1.043 P=0.3654	F (2, 29) = 1.836 P=0.1776

7.3.6 Concentración sérica de Adiponectina, Insulina y Leptina

Al evaluar los niveles séricos de adiponectina, insulina y leptina en los grupos de estudio solo se observaron diferencias en los niveles de adiponectina e insulina. En el caso de adiponectina se identificó a la interacción cepa-dieta como el único factor de variación (F (2, 29) = 4.575, P=0.0187,) y en el caso de insulina la cepa (F (1, 29) = 7.053, P=0.0127) y la interacción cepa-dieta (F (2, 29) = 4.639, P=0.0179) se identificaron como fuente de variación (Tabla 6).

Al realizar la prueba Sidak de comparación múltiple de los niveles de adiponectina entre los grupos de cada cepa, solo se identificó diferencia entre los grupos de la cepa SD, específicamente los animales con CITA del grupo de sacarosa que presentaron niveles de adiponectina significativamente menor a los de su respectivo grupo control (P= 0.0018). Al realizar la comparación entre cepas no se observó ninguna diferencia. En el caso de los niveles de insulina, no se observaron diferencias entre los grupos experimentales de cada cepa. Al comparar entre cepas se observó que en condiciones basales (grupos control) la cepa WKY presenta niveles significativamente mayores de insulina que la cepa SD (P= 0.0210), de igual manera en animales

con CITA inducida por acceso intermitente a grasa de la cepa WKY presentan niveles significativamente mayores a los de su homólogo de la cepa SD (P= 0.0291) (Tabla 5).

	SD			WKY		
	Control n=6	Sacarosa n=6	Grasa n=7	Control n=6	Sacarosa n=5	Grasa n=5
Adiponectina ($\mu\text{IU/mL}$)	1.2 \pm 0.14	0.7\pm0.02*	1.04 \pm 0.07+	0.92 \pm 0.08	0.96 \pm 0.08	0.86 \pm 0.08
Insulina (ng/ml)	13 \pm 1.4	21.2 \pm 3	15.1 \pm 1	22.5 \pm 2.4 ^s	17.9 \pm 3.8	24.3 \pm 2 ^s
Leptina (ng/ml)	4.2 \pm 0.3	5.6 \pm 0.4	4.1 \pm 0.4	5.3 \pm 0.7	5.3 \pm 0.4	5.268 \pm 0.3

Media \pm SEM. ANOVA de dos vías, post hoc: Sidak's *vs Control SD, ^svs SD (mismo grupo), n= 5-6

	Cepa	Dieta	Interacción
Adiponectina	F _(1, 29) = 1.385 P=0.2488	F _(2, 29) = 2.929 P=0.0694	F_(2, 29) = 4.575 P=0.0187*
Insulina	F_(1, 29) = 7.053 P=0.0127*	F _(2, 29) = 0.4520 P=0.6407	F_(2, 29) = 4.639 P=0.0179*
Leptina	F _(1, 29) = 3.042 P=0.0917	F _(2, 29) = 1.623 P=0.2147	F _(2, 29) = 1.378 P=0.2682

7.4 Resumen de resultados

A continuación, se muestran el resumen de resultados clasificados por objetivo general de investigación.

Objetivo 1.- Evaluación y comparación de la susceptibilidad al desarrollo de la conducta de ingesta tipo atracón

	Sacarosa		Grasa	
Ingesta promedio expresada durante las sesiones de aislamiento (kcal/kg)	SD = WKY		SD < WKY	
% de individuos con CITA	SD = WKY		SD < WKY	
Tiempo para el desarrollo de la CITA (% de individuos que expresaron la CITA en 4 semanas)	SD > WKY (tendencia)		SD > WKY (tendencia)	
	SD	WKY	SD	WKY
Patrón de ingesta semejante a un episodio de atracón	✓	✓	x	✓
Efecto fásico de las hormonas ováricas en la ingesta (ciclo estral)	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Efecto tónico de las hormonas ováricas en la ingesta (OVX)	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto

Objetivo 2: Evaluación de la conducta tipo ansiedad en los animales sometidos al PICITA

	SD		WKY	
	Sacarosa	Grasa	Sacarosa	Grasa
Laberinto elevado en cruz (LEC)				
% tiempo en brazos abiertos	-	-	↓	↓
% entradas a brazos abiertos	-	-	↓	↓
Prueba modificada de canicas				
Tiempo enterramiento	↑	-	-	-
Tiempo acicalamiento	-	-	↑	-
Actividad del eje HHA	SE < CE	SE = CE	SE = CE	SE < CE
Sin estrés (SE)	-	-	↑	-
Con estrés (CE)	↑	-	↑	↑
-sin cambio referente al grupo control; ↑ mayor vs grupo control; ↓ menor vs grupo control				

Objetivo 3: Valoración metabólica en los grupos experimentales

	SD		WKY	
	Sacarosa	Grasa	Sacarosa	Grasa
IMC	-	-	-	-
% de tejido adiposo total	-	↑	-	↑
% de tejido adiposo visceral	-	↑	-	↑
Área celular (tejido adiposo visceral)	-	-	-	↑
Número de adipocitos (tejido adiposo visceral)	-	-	-	↓
% de tejido adiposo subcutáneo	-	↑	-	-
Área celular (tejido adiposo subcutáneo)	-	-	-	↑
Número de adipocitos (tejido adiposo subcutáneo)	↑	-	-	↓
Intolerancia a glucosa (área bajo la curva)	-	-	↑	-
Triglicéridos (mg/dL)	↑	-	-	↑
Colesterol total (mg/dL)	-	-	-	↑
VLDL (mg/dL)	↑	-	-	↑
LDL (mg/dL)	-	-	-	↑
HDL (mg/dL)	-	-	-	↑
AGL (mg/dL)	-	-	-	-
Adiponectina (μIU/mL)	↓	-	-	-
Insulina (ng/ml)	-	-	-	-
Leptina (ng/ml)	-	-	-	-
-sin cambio referente al grupo control; ↑ mayor vs grupo control; ↓ menor vs grupo control				

8. DISCUSIÓN

8.1 Comparación de la predisposición al desarrollo de la CITA entre cepas

La implementación de un modelo de acceso intermitente a un alimento palatable indujo tanto en la cepa SD como en la cepa WKY una CITA. No obstante, se pudieron observar diferencias significativas entre cepas tanto en la conducta como en la respuesta metabólica.

Dentro de las diferencias observadas entre cepas destaca la diferencia de peso. A lo largo del protocolo, la cepa WKY mostró un fenotipo de menor peso que la cepa SD en los tres grupos experimentales, esto a pesar de presentar un consumo de grasa significativamente mayor al de SD. Adicionalmente, el consumo calórico durante las sesiones de aislamiento entre los animales de la cepa SD presentó una mayor dispersión a comparación del consumo de los animales de la cepa WKY.

Teniendo en cuenta la diferencia calórica entre alimentos y la dispersión de consumo calórico entre los individuos de cada cepa, se optó por implementar un criterio de clasificación basado en la ingesta “normal” de sacarosa y grasa vegetal que expresa cada cepa. Considerando que la intermitencia del alimento palatable fue el único factor involucrado para inducir la ingesta anormal de alimento, se consideró que el consumo “normal” sería aquel expresado por los animales con acceso continuo al alimento palatable.

Con la implementación del criterio de clasificación se identificó a los animales con CITA y a los animales resistentes al desarrollo de esta conducta en ambas cepas. Se identificó un mayor porcentaje de individuos resistentes en los grupos con acceso a sacarosa y grasa de la cepa SD; y en el caso de la cepa WKY, solo se identificaron individuos resistentes al emplear sacarosa como alimento intermitente. Al evaluar el tiempo requerido para el desarrollo de la CITA, se observó que un porcentaje mayor de ratas de la cepa WKY en comparación a la cepa SD desarrollaron la CITA con solo dos semanas de exposición al protocolo de inducción. Considerando el mayor porcentaje de individuos con CITA y el desarrollo más rápido de la misma se puede inferir que la cepa WKY es más susceptible al desarrollo de la CITA en comparación a la cepa SD, particularmente al emplear grasa vegetal como alimento intermitente.

La duración promedio de un protocolo de inducción de la CITA es de 28 días (Rehn et al., 2022). No obstante, hasta el momento ningún trabajo ha reportado evidencia sobre el curso temporal en el desarrollo de la CITA. La duración del protocolo depende de diferentes factores, tales como el

criterio de inducción de la conducta implementado y la definición operacional del consumo tipo atracón que cada trabajo considere. Adicionalmente, este es uno de los pocos trabajos que compara el desarrollo de la CITA en dos cepas, siendo importante evaluar el tiempo que cada cepa requirió para desarrollar la CITA con el protocolo implementado (Hildebrandt et al., 2014; Papacostas-Quintanilla et al., 2017).

El uso de una cepa con mayor susceptibilidad al desarrollo de la CITA, como lo es la cepa WKY en comparación a la cepa SD, se traduce en mejoras técnicas al momento de implementar el modelo de CITA, tales como la disminución del tiempo requerido para inducir la CITA, así como la reducción del número de animales experimentales empleado. Esto es válido siempre y cuando el objetivo experimental sea el estudio de animales susceptibles al desarrollo de la CITA.

Si bien una de las características de los episodios de atracón es la ingesta excesiva de alimento, la corta duración del evento es otra de sus características principales. En la clínica, se ha reportado que un episodio de atracón en humanos presenta una duración aproximada de 2 horas (American Psychiatric Association, 2013); sin embargo, teniendo en cuenta la diferencia de tamaño entre una rata y un humano, es de esperarse que el episodio de atracón en una rata presente una duración significativamente menor. Siguiendo esta idea, se planteó el caracterizar un episodio de atracón en los modelos estudiados, cuantificando el tiempo efectivo de consumo del alimento, su distribución a lo largo de las 2 horas de la sesión de acceso analizada, y el consumo calórico registrado en dicha sesión.

El episodio de atracón con sacarosa fue similar entre ambas cepas, presentando el mismo consumo calórico, en el mismo tiempo efectivo de consumo y expresando el mayor porcentaje del tiempo de consumo ($\approx 60\%$) durante los primeros 15 minutos de la sesión de acceso. Sin embargo, al emplear grasa vegetal como alimento palatable, se observaron diferencias significativas entre cepas, partiendo de un consumo calórico significativamente mayor de la cepa WKY en comparación con la cepa SD, a pesar de presentar el mismo tiempo efectivo de consumo. En cuanto a la distribución porcentual del tiempo de consumo a lo largo de la sesión, la cepa WKY expresó el mayor porcentaje del tiempo de consumo ($\approx 60\%$) durante los primeros 15 minutos de la sesión de acceso, mientras que la cepa SD distribuyó el mayor porcentaje de su tiempo de consumo en dos eventos con 45 minutos de intervalo entre ellos, difiriendo del criterio de “alto consumo en corto tiempo” característico de un episodio de atracón.

Al analizar el patrón de consumo durante las sesiones de acceso en ambas cepas, se observó que la cepa WKY emuló el consumo característico de un episodio de atracón, independientemente del alimento palatable empleado. A diferencia de la cepa SD que solo expresó un patrón de ingesta similar al atracón al emplear sacarosa como alimento palatable. Esto se traduce en un modelo de CITA con mayor validez de apariencia por parte de la cepa WKY en comparación a la cepa SD.

Si bien los animales de la cepa SD clasificados con CITA inducida por la intermitencia a grasa presentan un consumo calórico elevado, su patrón de consumo no emula un episodio de atracón, esto evidencia la importancia del tiempo de consumo como un criterio a considerar al modelar la CITA en animales. En la mayoría de los protocolos reportados, el tiempo asignado a las sesiones de acceso al alimento palatable se han basado en la evidencia clínica sobre la duración de los episodios de atracón (Rehn et al., 2022). Hasta el momento, este es el primer trabajo que ha evaluado el patrón de consumo durante una sesión de acceso, pudiendo determinar la duración de un episodio de atracón en ratas. Con base en los resultados obtenidos, se propone que el tiempo de acceso al alimento palatable debe ajustarse a la duración del episodio de atracón del modelo animal empleado, que en el caso de la rata es de aproximadamente 15 minutos. La inclusión de este criterio al momento de modelar la CITA brinda mayor validez de apariencia al modelo.

A pesar de haber empleado dos alimentos palatables con diferente composición de macronutrientes, no se comparó su consumo debido a la significativa diferencia en la densidad de kilocalorías (solución de sacarosa 30% = 1.3kcal/g; grasa vegetal = 9kcal/g). Sin embargo, en ambos casos, se confirmó, que independientemente de la composición de macronutrientes del alimento palatable, WKY es susceptible a desarrollar una conducta de atracón al expresar una ingesta calórica elevada en un episodio de alimentación breve. Esto sugiere que la incorporación de alimentos más complejos y atractivos semejantes a los consumidos por pacientes con BED durante sus episodios de atracones puede inducir patrones alimentarios similares en WKY. Adicionalmente, teniendo en cuenta el efecto de potenciación de la mezcla de hidratos de carbono y lípidos sobre la recompensa alimentaria (DiFeliceantonio et al., 2018), es posible que este tipo de alimentos pueda facilitar el desarrollo de la CITA en la cepa WKY y, al igual que con la manteca vegetal, exprese un consumo mayor que la cepa SD.

8.2 Efecto de las hormonas ováricas en la CITA

Dado que empleamos hembras como modelo experimental para estudiar una conducta asociada a la ingesta de alimentos y teniendo en cuenta la amplia documentación sobre el efecto

anorexigénico de las hormonas ováricas (Eckel, 2011; Hirschberg, 2012; Rivera & Stincic, 2018), nos planteamos evaluar el efecto de estas hormonas sobre la CITA estudiada. De esta manera se evaluó el efecto del ciclo estral y la ausencia de hormonas ováricas sobre la ingesta calórica durante las sesiones de aislamiento. En ambas determinaciones no se observaron diferencias en el consumo de los individuos clasificados con CITA ni por efecto del ciclo estral, ni por la ausencia de las hormonas ováricas (ratas OVX) en ninguna de las dos cepas.

La falta de efecto del ciclo estral sobre la ingesta calórica en modelos de CITA ha sido previamente reportada por otros grupos experimentales empleando a la cepa SD como modelo animal (Calvez & Timofeeva, 2016; Suárez-Ortiz et al., 2018; Yu et al., 2008). No obstante, la ausencia del efecto tónico de las hormonas ováricas sobre la CITA observada en este trabajo difiere de lo reportado hasta ahora en los modelos de CITA en la cepa SD, en los cuales se ha documentado una mayor ingesta calórica en los grupos OVX en comparación con los grupos intactos (Klump et al., 2011; Yu et al., 2008). La diferencia en resultados puede deberse en gran medida al tiempo de acceso al alimento palatable que emplean los demás estudios, siendo de 2 a 12 veces mayor que el tiempo de acceso implementado en este trabajo (2 horas).

A pesar de que en nuestro modelo de CITA descartamos el efecto de las hormonas ováricas sobre la ingesta calórica evaluada en la CITA, estos resultados no descartan categóricamente su participación en la sintomatología del BED. En estudios clínicos, se ha reportado una fuerte asociación entre la variación de las hormonas ováricas durante el ciclo menstrual y la frecuencia de los episodios de atracón, aumentando la frecuencia en las fases lútea media y premenstrual en comparación con las fases folicular y ovulatoria (Klump et al., 2008).

8.3 Desarrollo de la conducta tipo ansiedad

Considerando la elevada comorbilidad entre el BED y el trastorno por ansiedad generalizada, se evaluó si los animales clasificados con CITA inducida por la intermitencia a sacarosa o a grasa vegetal expresaban una conducta tipo ansiedad. Se aplicó la prueba de LEC y la evaluación de conductas de afrontamiento en la prueba modificada de enterramiento de canicas una vez concluido el PICITA.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los animales de la cepa WKY con CITA inducida por la intermitencia a sacarosa expresaron conducta tipo ansiedad en ambas pruebas, estos resultados coinciden con lo reportado previamente por nuestro grupo de estudio en la prueba de LEC

(Papacostas-Quintanilla et al., 2017). En el caso de los animales de la cepa WKY con CITA inducida por la intermitencia a grasa vegetal también presentaron la conducta tipo ansiedad, sin embargo, esta solo se vio reflejada en la prueba de LEC.

En la cepa SD solo se expresó la conducta tipo ansiedad en la prueba modificada de enterramiento de canicas asociada a la CITA inducida por sacarosa. La expresión de la conducta tipo ansiedad en la cepa SD es algo nuevo, dado que hasta el momento se ha reportado que esta cepa no expresaba ninguna conducta tipo ansiedad asociada a la CITA (Chandler-Laney et al., 2007; Satta et al., 2016). No obstante, los protocolos que se han dado a la tarea de evaluar la expresión de la conducta tipo ansiedad la han evaluado empleando la prueba de LEC (Chandler-Laney et al., 2007; Satta et al., 2016), prueba donde también nosotros observamos la ausencia de esta conducta.

Ambas pruebas pueden clasificarse como modelos de estímulos exteroceptivos-interoceptivos, que se basan en paradigmas etológicos, involucrando las reacciones espontáneas que el animal expresaría ante un estímulo estresante que no implican explícitamente dolor o malestar (Kumar et al., 2013). El LEC utiliza el conflicto entre la conducta exploratoria natural de los roedores y su aversión a los lugares abiertos elevados; las conductas evocadas en este modelo incluyen neofobia, exploración y conflicto de acercamiento/evitación (Kumar et al., 2013; Walf & Frye, 2007). En la prueba modificada de enterramiento de canicas, se evalúa la expresión de una conducta de afrontamiento (enterramiento o acicalamiento), definida como cualquier acción realizada para calmarse durante o después de una situación estresante (De Boer & Koolhaas, 2003; Estanislau et al., 2019). Considerando las conductas evocadas por ambas pruebas podemos inferir que la prueba de LEC emula un estado de ansiedad generalizada, mientras la prueba de modificada de enterramiento de canicas evalúa la reactividad ante un estímulo estresante.

Teniendo en cuenta el comportamiento de ambas cepas observado en la prueba modificada de enterramiento de canicas y el LEC, consideramos que la CITA, independientemente del alimento palatable utilizado, promueve la expresión de un estado de ansiedad generalizada en la cepa WKY. En cambio, en la cepa SD, solo la ingesta tipo atracón de sacarosa aumenta su reactividad ante un estímulo estresante, sin llegar a inducir un estado de ansiedad generalizada.

La predominancia del acicalamiento rostral compulsivo como conducta de afrontamiento ante una situación estresante es un comportamiento característico de la cepa WKY (Rogel-Salazar & López-Rubalcava, 2011), a diferencia de la cepa SD cuya conducta de afrontamiento predominante es el

enterramiento (De Boer & Koolhaas, 2003). Esta diferencia en las conductas de afrontamiento expresadas por cada cepa se vio reflejada en la prueba modificada de enterramiento de canicas, en la cual, si bien cada cepa expresó una conducta diferente, el efecto de la dieta sobre la conducta tipo ansiedad fue el mismo en ambas cepas.

De forma complementaria a la evaluación de la conducta tipo ansiedad, se evaluó el efecto de la CITA sobre la activación del eje HHA, para ello se evaluaron los niveles séricos de corticosterona en condiciones basales y posterior a la exposición a un estresor. En el grupo control y en los animales con CITA inducida por la intermitencia de grasa de la cepa SD no se observó diferencia en los niveles séricos de corticosterona como respuesta a la exposición a un estresor. Es posible que la falta de efecto en estos grupos se deba a la naturaleza del estrés utilizado. Se ha descrito que animales sometidos a condiciones similares a nuestras sesiones de estrés muestran un aumento mínimo de corticosterona sérica debido a la posibilidad de realizar una conducta de afrontamiento durante el evento (De Boer & Koolhaas, 2003; Koolhaas et al., 1999). Sin embargo, en el grupo control y en los animales con CITA inducida por la intermitencia de grasa de la cepa WKY, los niveles de corticosterona aumentaron significativamente en respuesta al estresor empleado, este efecto puede ser resultado de la hiperreactividad del eje HHA, característica de esta cepa (Rittenhouse et al. 2002).

Por su parte, la CITA inducida por sacarosa presentó un efecto sensibilizador del eje HHA en ambas cepas. En SD facilitó el aumento en los niveles séricos de corticosterona en respuesta a un estresor que no tuvo efecto en su grupo control ni en los animales con CITA inducida por grasa vegetal. Mientras que en WKY, la sola intermitencia de sacarosa produjo niveles elevados de corticosterona en condiciones basales, sin observarse un incremento en ello en respuesta a la exposición a estrés. Este resultado puede interpretarse como un aplanamiento de la respuesta del eje HHA, resultado de la posible hiperactivación crónica del eje, tal como se ha descrito en pacientes con BED (Rosenberg et al., 2013).

El efecto de la CITA inducida por sacarosa sobre los niveles séricos de corticosterona coincide con el aumento en las conductas de afrontamiento expresadas por los grupos con CITA inducida por sacarosa en la prueba modificada de enterramiento de canicas. Esto refuerza la idea de que la ingesta excesiva de sacarosa altera el funcionamiento del eje HHA. Algunos estudios han descrito una respuesta reducida de corticosterona al estrés como un efecto de la CITA inducida por sacarosa en ratas SD; sin embargo, el PICITA utilizado en esos trabajos difiere del empleado por

nosotros, particularmente en la implementación de estresores como factores para inducir la CITA (Calvez and Timofeeva 2016; Calvez et al. 2016), y el alojamiento individual que también afecta la respuesta del eje HHA en modelos de CITA (Jahng et al. 2012). De esta manera, se puede considerar que la respuesta reducida de corticosterona a la exposición a estrés en los modelos de CITA inducida por sacarosa en la cepa SD se debe a la exposición a factores estresantes y al aislamiento continuo.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las dos pruebas para evaluar la conducta tipo ansiedad aplicadas y el resultado de la respuesta de los niveles séricos de corticosterona a un estresor, concluimos que el fenotipo susceptible al estrés que expresa la cepa WKY la hace más susceptible que la cepa SD al desarrollo de la conducta tipo ansiedad asociada a la CITA.

8.4 Caracterización metabólica del modelo de CITA

La primera aproximación para evaluar el perfil metabólico de ambas cepas en respuesta a la CITA fue la evaluación del peso corporal a lo largo del PICITA, observándose un peso significativamente menor en la cepa WKY en comparación a SD a pesar de presentar consumos calóricos similares. De igual manera, el IMC registrado al final del protocolo fue significativamente menor en la cepa WKY en comparación a SD. La diferencia observada en la ganancia de peso frente a un consumo calórico similar nos brindó una primera evidencia sobre la disparidad en la respuesta metabólica a la ingesta tipo atracón entre ambas cepas.

Tanto la diferencia en el tamaño como la evidencia de la disparidad metabólica entre estas cepas coincide con lo reportado por Gordon et al. (2016), quienes evaluaron la respuesta metabólica de diferentes cepas, entre ellas las cepas SD y WKY, al ejercicio crónico. Además de un menor peso corporal, la cepa WKY mostró un mayor nivel de actividad física, mayor consumo de alimento y menor pérdida de tejido adiposo en respuesta a la actividad física, en comparación con la cepa SD.

A pesar de la diferencia en el tamaño entre cepas, la CITA no indujo alteraciones ni en el peso ni el IMC en ninguna de las dos cepas con ninguno de los alimentos palatables, este efecto coincide con lo reportado en otros trabajos (Buda-Levin et al., 2005; Corwin et al., 1998; Dimitriou et al., 2000; Papacostas-Quintanilla et al., 2017). El aumento de peso solo ha sido reportado en protocolos con acceso continuo y en algunos protocolos de acceso de baja restricción a los alimentos palatables (acceso durante 2 horas diarias) (Rospond et al. 2019; Bake, Morgan, and Mercer 2014).

Al evaluar el porcentaje de tejido adiposo total, la CITA inducida por grasa vegetal en ambas cepas provocó una mayor acumulación de tejido adiposo en comparación con sus respectivos grupos control, expresando una mayor acumulación de tejido adiposo la cepa SD en comparación con la cepa WKY. El efecto observado en la acumulación de tejido adiposo como resultado de la CITA inducida por grasa difiere de lo reportado en otros trabajos, en los que se ha descrito la acumulación de tejido adiposo solo en grupos con acceso continuo a alimentos ricos en lípidos (Bello et al., 2011; Dimitriou et al., 2000; Corwin et al., 1998; Bake et al., 2013). Es posible que, en estos trabajos, el aumento de tejido adiposo en los grupos con acceso intermitente no sea estadísticamente significativo debido a la inclusión de un grupo con mayor acceso al alimento palatable y por ende mayor acumulación de tejido adiposo.

Al evaluar de forma independiente los depósitos de tejido adiposo visceral y subcutáneo, se observó que el aumento en el porcentaje de tejido adiposo total en el grupo de la cepa SD con CITA inducida por grasa vegetal, fue resultado del aumento en la cantidad de ambos depósitos. A diferencia del grupo de la cepa WKY con CITA inducida por grasa, en el cual el aumento del porcentaje del tejido adiposo total fue resultado de la acumulación en el depósito visceral, sin observarse diferencias en el porcentaje de tejido subcutáneo entre los grupos experimentales de la misma cepa. El patrón de distribución del tejido adiposo observado en la cepa WKY se asemeja al descrito en sujetos incapaces de adaptarse al estrés crónico. Se ha señalado que estos sujetos presentan alteraciones neuroenergéticas que promueven la acumulación de tejido adiposo visceral, la pérdida de grasa subcutánea y aumentan el riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares (Peters & McEwen, 2015).

La distribución regional del tejido adiposo se ha asociado a importantes implicaciones metabólicas. Mientras el tejido adiposo subcutáneo ha sido descrito como un importante amortiguador energético (Tandon et al., 2018), el tejido adiposo visceral se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas (Bays & Ballantyne, 2006; Bays et al., 2008; Tandon et al., 2018). En el anexo 3 se describe como mayor profundidad las implicaciones metabólicas del tejido adiposo.

Adicional a la distribución del tejido adiposo, se ha descrito a la morfología de los adipocitos como un factor determinante en las implicaciones metabólicas de este tejido (Bays & Ballantyne, 2006; Choe et al., 2016; Tandon et al., 2018), razón por la cual procedimos a realizar el análisis histológico de los tejidos adiposos subcutáneo y visceral de nuestros grupos experimentales.

El análisis de la morfología celular de ambos depósitos de tejido adiposo evidenció el aumento del área celular, teniendo como referencia al grupo control, tanto del tejido adiposo subcutáneo como visceral inducida por la ingesta tipo atracción de grasa en los animales de la cepa WKY. Esta morfología, caracterizada por la presencia de un número reducido de adipocitos de gran tamaño, se denomina morfología hipertrófica (Bays et al., 2008; Tandon et al., 2018). En el caso de la cepa SD, solo se observaron alteraciones en la morfología celular del tejido adiposo subcutáneo de los animales con CITA inducida por sacarosa, quienes, en comparación con el grupo control, mostraron un aumento en el número de adipocitos. Esta morfología, caracterizada por la presencia de un gran número de adipocitos pequeños se denomina morfología hiperplásica (Tandon et al., 2018).

Se ha descrito que el almacenamiento energético en el tejido adiposo se efectúa por medio del balance en los procesos de hiperplasia (generación de nuevos adipocitos) e hipertrofia (aumento de tamaño de los adipocitos), lo que resulta en un aumento de la masa del tejido adiposo (Bays et al., 2008). Sin embargo, cuando el tejido adiposo expresa un almacenamiento energético por medio de una predominante hipertrofia de los adipocitos, estos experimentan una pérdida de sus funciones endocrinas, favoreciendo el desarrollo de resistencia a la insulina de este tejido y dislipidemia (Fischer-Posovszky et al., 2007; Tandon et al., 2018).

En ambas cepas, solo la ingesta tipo atracción de grasa generó un superávit calórico suficiente para inducir el aumento del tejido adiposo. Con base en el análisis morfológico celular, se puede inferir la falta de capacidad de almacenamiento energético del tejido adiposo subcutáneo de la cepa WKY. El tejido adiposo subcutáneo de esta cepa almacena los lípidos expandiendo los adipocitos ya existentes sin producir nuevos; esto provoca la hipertrofia del tejido existente alcanzando su umbral de almacenamiento sin lograr incrementar su tamaño. Una vez rebasado el umbral de almacenamiento del tejido adiposo subcutáneo, el superávit energético comienza a almacenarse en el tejido adiposo visceral, el cual, a diferencia del tejido adiposo subcutáneo, si aumenta de tamaño, indicando la generación de nuevos adipocitos. No obstante, el potencial para generar nuevos adipocitos eventualmente se ve sobrepasado, provocando la expansión de lo adipocitos existentes y en consecuencia la hipertrofia de este tejido.

Por su parte, el tejido adiposo de la cepa SD expresó una mayor capacidad de almacenamiento lipídico que la cepa WKY, al presentar un mayor porcentaje de tejido adiposo subcutáneo y visceral sin presentar alteraciones en su morfología celular. Estos resultados indican el balance entre los

procesos de hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos en ambos depósitos. En este balance se generan nuevos adipocitos (hiperplasia) que eventualmente se expandirán (hipertrofia), aumentando la cantidad de tejido adiposo sin alterar la morfología y funcionalidad de estos (Santoro et al., 2021). Si bien este efecto se observa en el grupo de la cepa SD con mayor superávit calórico (animales con CITA inducida por grasa), también se logra apreciar en una etapa temprana en los animales de la cepa SD con CITA inducida por sacarosa. Aunque no presentan un mayor porcentaje de tejido adiposo subcutáneo, sí presentan un tejido hiperplásico, lo cual se traduce en una mayor capacidad de almacenamiento energético.

Se ha descrito que el almacenamiento predominantemente hipertrófico es consecuencia de la incapacidad del tejido adiposo para generar nuevos adipocitos, lo cual depende de factores genéticos, estilo de vida y entorno ambiental. Un factor asociado a este tipo de almacenamiento son los glucocorticoides, como la corticosterona, liberada durante etapas de estrés. Los glucocorticoides inducen la diferenciación del tejido adiposo visceral y disminuyen la proliferación del tejido adiposo subcutáneo, lo que provoca la hipertrofia y disfunción de los adipocitos (Bays et al., 2008; Lee et al., 2014). Con base en lo descrito, inferimos que la hipertrofia del tejido adiposo observado en la cepa WKY puede ser resultado tanto de factores genéticos característicos de la cepa, como de la hiperactividad del eje HHA.

Hasta el momento, este es el primer trabajo reportado que evalúa la morfología del tejido adiposo en un modelo de CITA. Debido a que la morfología hipertrófica del tejido adiposo, y el aumento de los depósitos de tejido adiposo visceral han sido fuertemente asociada al desarrollo de resistencia a insulina y/o dislipidemia (Fernández-Travieso, 2016; Fischer-Posovszky et al., 2007; Tandon et al., 2018), decidimos evaluar estos parámetros con el objetivo de detectar los primeros indicios de alteraciones metabólicas inducidas por la ingesta tipo atracón.

Como se ha descrito previamente, la morfología hipertrófica del tejido adiposo se ha asociado al desarrollo de dislipidemia, condición caracterizada por la reducción de los niveles de HDL y el aumento en los niveles de triglicéridos, colesterol total, VLDL y LDL (Choe et al., 2016; Tandon et al., 2018). La asociación entre la morfología hipertrófica del tejido adiposo y el desarrollo de dislipidemia se pudo apreciar parcialmente en los animales de la cepa WKY con CITA inducida por grasa vegetal. Este grupo fue el único en presentar una morfología hipertrófica en el tejido adiposo visceral y subcutáneo, y el único grupo cuyo panel lipídico evidenció un estado de hiperlipidemia generalizada, al presentar niveles significativamente mayores, de triglicéridos, colesterol total,

VLDL, LDL y HDL, con respecto a su grupo control. No obstante, no presentó alteraciones en la prueba de tolerancia a glucosa.

El desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, en particular el desarrollo de resistencia a insulina ha sido estrechamente asociado a alteraciones en el metabolismo de lípidos, siendo una precursora de la otra. En particular, se ha descrito el efecto de los lípidos como promotores de un estado proinflamatorio, el cual repercute de forma directa e indirecta en la actividad de la insulina en los tejidos (Berthezene, 1992; Sears & Perry, 2015). Con base en esta evidencia, es posible que al aumentar la duración del PICITA empleando grasa vegetal como alimento palatable, la cepa WKY también desarrolle resistencia a la insulina. De esta manera, los animales de la cepa WKY con ingesta tipo atracón de grasa vegetal, podrían emular un estado metabólico similar al del síndrome metabólico.

Esta hipótesis, se respalda con el efecto observado en los animales la cepa WKY con CITA inducida por sacarosa, los cuales fueron el único grupo experimental en presentar intolerancia a glucosa como resultado del PICITA, a pesar de no presentar alteraciones en su panel lipídico ni en la morfología celular de su tejido adiposo. Este perfil metabólico puede ser resultado de una resistencia sistémica a insulina la cual interfiere en la absorción y en el almacenamiento de la glucosa postprandial, provocando una menor tolerancia a glucosa y evitando el crecimiento del tejido adiposo. Este resultado concuerda con lo previamente reportado por otros grupos de trabajo, quienes han descrito una menor tolerancia a glucosa en la cepa WKY en comparación a la cepa Wistar (Katayama et al. 1997; Redei et al. 2022). Sin embargo, para poder confirmar la alteración propuesta en el metabolismo de la glucosa, es necesario evaluar la sensibilidad a insulina de este grupo experimental, evaluación que fue omitida en el presente trabajo por restricciones de tiempo.

En el caso de la cepa SD, solo se observaron alteraciones metabólicas en el grupo con CITA inducida por sacarosa, los cuales presentaron niveles elevados de triglicéridos y VLDL, efecto descrito en dietas altas en hidratos de carbono (Alves-Bezerra & Cohen, 2018). En estas dietas, el excedente energético consumido en forma de hidratos de carbono es metabolizado por el hígado, aumentando la producción de triglicéridos, los cuales se esterifican y se unen a las apolipoproteínas Apo B-100, originando las VLDL. Estas a su vez, son secretadas a circulación para transportan los lípidos procedentes del hígado hacia los tejidos periféricos para ser empleados

como fuente energética o para su almacenamiento (Alves-Bezerra & Cohen, 2018; Chadt & Al-Hasani, 2020; Hussain, 2014; Xue et al., 2001).

El aumento en los niveles de triglicéridos y VLDL, junto con la expresión de una morfología hiperplásica en el tejido adiposo subcutáneo de la cepa SD, sugiere una etapa temprana del almacenamiento energético. En esta etapa los nuevos adipocitos generados comenzaran su etapa de diferenciación expandiendo su tamaño al captar tanto los triglicéridos provenientes del hígado en las VLDL, como la glucosa en sangre para inducir la lipogénesis en el adipocito. El aumento en el tamaño celular, eventualmente se verá reflejado en un incremento en la cantidad del tejido adiposo subcutáneo (Santoro et al. 2021).

Hasta el momento, los únicos trabajos que han reportado aumento en triglicéridos y colesterol corresponden a protocolos en los que se implementa un acceso continuo (Bake et al. 2014) o un acceso de baja restricción (2 horas de acceso diario) a un alimento rico en lípidos (Rospond et al. 2019). Este es el primer trabajo en reportar el análisis del panel lipídico en modelo de intermitencia a un alimento palatable.

En la evaluación de los niveles de leptina, adiponectina e insulina, el PICITA solo indujo alteraciones en los niveles de adiponectina en los animales de la cepa SD con ingesta tipo atracón de sacarosa, quienes presentaron niveles significativamente menores en comparación con su respectivo grupo control. La disminución en los niveles de adiponectina se ha relacionado con el aumento en la cantidad de tejido adiposo, así como con la pérdida de funcionalidad metabólica derivada de la hipertrofia de este. No obstante, no se observó la reducción en los niveles de adiponectina en los animales SD con mayor acumulación de tejido adiposo (aquellos con ingesta tipo atracón de grasa vegetal), posiblemente porque su tejido adiposo aún es metabólicamente funcional. Una posibilidad es que la disminución en la concentración de adiponectina sea un efecto transitorio relacionado con el proceso de hiperplasia observado en el tejido adiposo subcutáneo, considerando que este depósito es el principal secretor de adiponectina (Meyer et al. 2013).

Pocos son los estudios que han evaluado los niveles hormonales en los modelos de CITA, reportando la evaluación de leptina e insulina principalmente. Al igual que en nuestros resultados, los trabajos que implementan un protocolo de intermitencia no reportan variación en los niveles de leptina ni insulina (Bello et al. 2011; Satta et al. 2018). Solo se reporta el aumento en los niveles de

ambas hormonas en los protocolos de acceso continuo o de bajo acceso restringido (2 horas diarias) a un alimento palatable rico en lípidos (Bake et al., 2014; Rospond et al., 2019). Hasta el momento, este es el primer trabajo que evalúa los niveles de adiponectina en un modelo de CITA.

Los estudios clínicos en pacientes con BED han reportado resultados contradictorios en los niveles séricos de leptina, adiponectina e insulina. A pesar de la contradicción, se especula que las variaciones en los niveles de estas hormonas están más relacionadas con el desarrollo de obesidad en los pacientes con BED que con el patrón anormal de ingesta propio del trastorno. No obstante, es importante considerar que gran parte de los estudios metabólicos se han realizado en pacientes con BED y obesidad (Baenas et al. 2023).

Adicional a las alteraciones metabólicas inducidas por el PICITA, también se observaron diferencias basales entre cepas en el perfil lipídico y en la concentración de insulina. A pesar de que la cepa WKY expresa un fenotipo más delgado que la cepa SD (menor IMC), sus niveles basales de colesterol, HDL, LDL e insulina fueron significativamente mayores en comparación a la cepa SD. Estos resultados concuerdan con lo reportado en un estudio previo en el que también se observaron niveles elevados de colesterol en la cepa WKY en comparación a la cepa SD. Los niveles de colesterol en la cepa WKY se atribuyeron a posibles alteraciones en la regulación de las reservas de ácidos biliares, y en las rutas de síntesis de ácidos grasos y colesterol (Dalziel et al. 2017). Esta propuesta podría explicar la diferencia entre cepas en el efecto metabólico inducido por la ingesta tipo atracción de grasa vegetal. De igual manera, esta podría ser la causa detrás de los niveles elevados de HDL en los animales de la cepa WKY con ingesta tipo atracción de grasa.

Los niveles elevados de insulina en la cepa WKY también se han reportados previamente en otros trabajos, en los cuales se ha propuesto a la cepa WKY como un modelo de prediabetes (Katayama et al. 1997). Sin embargo, no observamos niveles elevados de glucosa en sangre en ayuno ni alteraciones en la prueba de tolerancia a glucosa en condiciones basales. Considerando los resultados de este trabajo, es posible que, más que un modelo de prediabetes, la cepa WKY sea un modelo susceptible al desarrollo de trastornos metabólicos no asociados con la obesidad, sino a una incapacidad para adaptarse a un estado de estrés crónico, fenotipo semejante al descrito por Peters & McEwen (2015).

9. CONCLUSIONES

En conclusión, la intermitencia de alimentos palatables por sí sola induce la CITA, conducta tipo ansiedad y alteraciones metabólicas en ratas con hiperreactividad al estrés sin la implementación de ningún estímulo estresante o restricción calórica. De esta manera, las hembras de la cepa WKY ofrecen un buen modelo animal para estudiar la comorbilidad BED-trastorno por ansiedad-síndrome metabólico.

Sin embargo, como ocurre con otros modelos animales psiquiátricos, existen algunas limitaciones basadas en la trasladabilidad del comportamiento humano-animal, que llevan a dejar de lado algunos síntomas característicos del trastorno o factores sociales involucrados que son imposibles de evaluar o emular en el modelo animal, tales como el malestar anímico y físico tras los episodios de atracones, la ausencia de hambre al realizar los atracones, el aumento en la frecuencia de los episodios de atracón, entre otros. No obstante, el desarrollo de modelos animales brinda la oportunidad de identificar nuevas hipótesis sobre los mecanismos neurobiológicos y bioquímicos que subyacen a la etiología de algunos comportamientos anormales asociados con la enfermedad psiquiátrica.

10. PERSPECTIVAS

Considerando el efecto documentado de la potenciación en la respuesta recompensante de la combinación de hidratos de carbono y lípidos, proponemos evaluar el impacto de un alimento palatable mixto (rico en hidratos de carbono y lípidos) sobre la CITA, la conducta tipo ansiedad y el perfil metabólico en el modelo de acceso intermitente empleando la cepa WKY.

En este mis modelo y teniendo en cuenta el efecto diferencial en la respuesta metabólica y la actividad el eje HHA de los dos alimentos palatables empleados en el presente trabajo, proponemos evaluar en alimentos con diferente composición macronutricional:

- El efecto de la CITA sobre la sensibilidad a insulina.
- La participación del sistema dopaminérgico y glutamatérgico en el desarrollo y mantenimiento de la CITA.
- La participación del receptor a orexina 1 (OX1R) en el desarrollo y mantenimiento de la CITA.
- La funcionalidad mitocondrial en el tejido cerebral asociada al desarrollo y mantenimiento de la CITA.

- La funcionalidad mitocondrial en hipotálamo, amígdala, núcleo accumbens y área ventral tegmental al desarrollo y mantenimiento de la CITA.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Adam, T. C., & Epel, E. S. (2007). Stress, eating and the reward system. *Physiology and Behavior*, 91(4), 449–458. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.04.011>
- Allison, S., & Timmerman, G. M. (2007). Anatomy of a binge: Food environment and characteristics of nonpurge binge episodes. *Eating Behaviors*, 8(1), 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2005.01.004>
- Alves-Bezerra, M., & Cohen, D. E. (2018). Triglyceride metabolism in the liver. *Comprehensive Physiology*, 8(1), 1–22. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170012>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Arlington. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Anderson, N. K., & Nicolay, O. F. (2016). Eating disorders in children and adolescents. *Seminars in Orthodontics*, 22(3), 234–237. <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2016.05.010>
- Angermeyer, M. C., O'Neill, S., Shahly, V., Deitz, A. C., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Hudson, J. I., Bruffaerts, R., Maria Haro, J., Xavier, M., Benjet, C., Chiu, W. T., Berglund, P. A., Viana, M. C., Kovess-Masfety, V., Posada-Villa, J., Kessler, R. C., Sasu, C., ... Aguilar-Gaxiola, S. (2013). The Prevalence and Correlates of Binge Eating Disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry*, 73(9), 904–914. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.020>
- Avena, N. M. (2007). Examining the Addictive-Like Properties of Binge Eating Using an Animal Model of Sugar Dependence. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 15(5), 481–491. <https://doi.org/10.1037/1064-1297.15.5.481>
- Avena, N. M., Bocarsly, M. E., & Hoebel, B. G. (2012). Animal Models of Sugar and Fat Bingeing: Relationship to Food Addiction and Increased Body Weight. In F. H. Kobeissy (Ed.), *Psychiatric Disorders: Methods and Protocols* (Vol. 829, pp. 351–365). Springer Science+Business Media. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-458-2_23
- Avena, N. M., Rada, P., & Hoebel, B. G. (2006). Sugar bingeing in rats. *Current Protocols in Neuroscience / Editorial Board, Jacqueline N. Crawley ... [et Al.]*, Chapter 9(September 2006), Unit9.23C. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0923cs36>
- 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(1), 20–39. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.019>

- Avena, N. M., Rada, P., & Hoebel, B. G. (2009). Sugar and Fat Bingeing Have Notable Differences in Addictive-like Behavior. *Journal of Nutrition*, 139(3), 623–628. <https://doi.org/10.3945/jn.108.097584>
- Avena, N. M., Rada, P., Moise, N., & Hoebel, B. G. (2006). Sucrose sham feeding on a binge schedule releases accumbens dopamine repeatedly and eliminates the acetylcholine satiety response. *Neuroscience*, 139(3), 813–820. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.12.037>
- Baenas, I., Miranda-Olivos, R., Solé-Morata, N., Jiménez-Murcia, S., & Fernández-Aranda, F. (2023). Neuroendocrinological factors in binge eating disorder: A narrative review. *Psychoneuroendocrinology*, 150. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106030>
- Baik, J. H. (2020). Stress and the dopaminergic reward system. *Experimental and Molecular Medicine*, 52(12), 1879–1890. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00532-4>
- Bake, T., Duncan, J. S., Morgan, D. G. A., & Mercer, J. G. (2013). Arcuate Nucleus Homeostatic Systems are Not Altered Immediately Prior to the Scheduled Consumption of Large, Binge-Type Meals of Palatable Solid or Liquid Diet in Rats and Mice. *Journal of Neuroendocrinology*, 25(4), 357–371. <https://doi.org/10.1111/jne.12008>
- Bake, T., Morgan, D. G. A., & Mercer, J. G. (2014). Feeding and metabolic consequences of scheduled consumption of large, binge-type meals of high fat diet in the Sprague-Dawley rat. *Physiology and Behavior*, 128, 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.01.018>
- Baker, J. H., Girdler, S. S., & Bulik, C. M. (2012). The role of reproductive hormones in the development and maintenance of eating disorders. *Expert Review of Obstetrics and Gynecology*, 7(6), 573–583. <https://doi.org/10.1586/eog.12.54>
- Bays, H., & Ballantyne, C. (2006). Adiposopathy: why do adiposity and obesity cause metabolic disease? *Future Lipidology*, 1(4), 389–420. <https://doi.org/10.2217/17460875.1.4.389>
- Bays, H. E., González-Campoy, J. M., Bray, G. A., Kitabchi, A. E., Bergman, D. A., Schorr, A. B., Rodbard, H. W., & Henry, R. R. (2008). Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. In *Expert Review of Cardiovascular Therapy* (Vol. 6, Issue 3, pp. 343–368). <https://doi.org/10.1586/14779072.6.3.343>
- Bays, H. E., González-Campoy, J. M., Henry, R. R., Bergman, D. A., Kitabchi, A. E., Schorr, A. B., & Rodbard, H. W. (2008). Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *International Journal of Clinical Practice*, 62(10), 1474–1483. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01848.x>
- Bello, N. T., Patinkin, Z. W., & Moran, T. H. (2011). Opioidergic consequences of dietary-induced binge eating. *Physiology and Behavior*, 104(1), 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.032>
- Berberich, A. J., & Hegele, R. A. (2022). A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocrine Reviews*, 43(4), 611–653. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab037>

- Berner, L. A., Bocarsly, M. E., Hoebel, B. G., & Avena, N. M. (2009). Baclofen suppresses binge eating of pure fat but not a sugar-rich or sweet-fat diet. *Behavioural Pharmacology*, 20(7), 631–634. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e328331ba47>
- Berthezene, F. (1992). Hypertriglyceridemia: Cause or Consequence of Insulin Resistance? *Hormone Research*, 38(1–2), 39–40. <https://doi.org/10.1159/000182480>
- Bocarsly, M. E., Berner, L. A., Hoebel, B. G., & Avena, N. M. (2011). Rats that binge eat fat-rich food do not show somatic signs or anxiety associated with opiate-like withdrawal: Implications for nutrient-specific food addiction behaviors. *Physiology and Behavior*, 104(5), 865–872. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.05.018>
- Boggiano, M. M. (2013). Binge-Prone Versus Binge-Resistant Rats and Their Concomitant Behavioral Profiles. In N. M. Avena (Ed.), *Animal Models of Eating Disorders (Neurometho, Vol. 74, pp. 7–25)*. Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-104-2_2
- Brownley, K. A., Berkman, N. D., Peat, C. M., Lohr, K. N., Cullen, K. E., Bann, C. M., & Bulik, C. M. (2016). Binge-eating disorder in adults a systematic review and meta-analysis. In *Annals of Internal Medicine (Vol. 165, Issue 6, pp. 409–420)*. American College of Physicians. <https://doi.org/10.7326/M15-2455>
- Bruijnzeel, A. W., Corrie, L. W., Rogers, J. A., & Yamada, H. (2011). Effects of insulin and leptin in the ventral tegmental area and arcuate hypothalamic nucleus on food intake and brain reward function in female rats. *Behavioural Brain Research*, 219(2), 254–264. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.020>
- Buda-Levin, A., Wojnicki, F. H. E., & Corwin, R. L. (2005). Baclofen reduces fat intake under binge-type conditions. *Physiology and Behavior*, 86(1–2), 176–184. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.07.020>
- Burke, N. N., Coppinger, J., Deaver, D. R., Roche, M., Finn, D. P., & Kelly, J. (2016). Sex differences and similarities in depressive- and anxiety-like behaviour in the Wistar-Kyoto rat. *Physiology and Behavior*, 167, 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.08.031>
- Cabib, S., & Puglisi-Allegra, S. (1996). Stress, depression and the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology*, 128(4), 331–342. <https://doi.org/10.1007/s002130050142>
- Calvez, J., de Ávila, C., Guèvremont, G., & Timofeeva, E. (2016). Stress differentially regulates brain expression of corticotropin-releasing factor in binge-like eating prone and resistant female rats. *Appetite*, 107, 585–595. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.09.010>
- Calvez, J., & Timofeeva, E. (2016). Behavioral and hormonal responses to stress in binge-like eating prone female rats. *Physiology and Behavior*, 157, 28–38. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.01.029>
- Cameron, H. A., & Schoenfeld, T. J. (2018). Behavioral and structural adaptations to stress. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 49(February), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.002>

- Chadt, A., & Al-Hasani, H. (2020). Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 472(9), 1273–1298. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02417-x>
- Chandler-Laney, P. C., Castaneda, E., Pritchett, C. E., Smith, M. L., Giddings, M., Artiga, A. I., & Boggiano, M. M. (2007). A history of caloric restriction induces neurochemical and behavioral changes in rats consistent with models of depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 87(1), 104–114. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.04.005>
- Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annual Review of Physiology*, 67, 259–284. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816>
- Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I., & Kim, J. B. (2016). Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 7, Issue APR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>
- Cía, A. H. (2007). *La ansiedad y sus trastornos: Manual diagnóstico y terapéutico* (2nd ed.). Polemos.
- Cifani, C., Di Bonaventura, M. V. M., Ciccocioppo, R., & Massi, M. (2013). Binge Eating in Female Rats Induced by Yo-Yo Dieting and Stress. In N. M. Avena (Ed.), *Animal Models of Eating Disorders* (Neurometho, Vol. 74, pp. 27–49). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-104-2_3
- Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). (2010). *Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos*. Asociación Latinoamericana de Diabetes, 18(1), 25–44. www.idf.org/metabolic_syndrome/website,
- Corwin, R. L., Avena, N. M., & Boggiano, M. M. (2011). Feeding and reward: Perspectives from three rat models of binge eating. *Physiology and Behavior*, 104(1), 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.041>
- Corwin, R. L., & Buda-Levin, A. (2004). Behavioral models of binge-type eating. *Physiology and Behavior*, 82(1), 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.04.036>
- Corwin, R. L. W., & Wojnicki, F. H. E. (2013). Binge-Type Eating Induced by Limited Access to Optional Foods. In N. M. Avena (Ed.), *Animal Models of Eating Disorders* (Neurometho, Vol. 74, pp. 51–68). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-104-2_4
- Corwin, R. L., & Wojnicki, F. H. (2006). Binge Eating in Rats with Limited Access. *Current Protocols in Neuroscience*, 9.23B.1-9.(Supplement 36), 1–11.
- Corwin, R. L., Wojnicki, F. H. E., 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. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00201-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00201-7)

- Cottone, P., Sabino, V., Roberto, M., Bajo, M., Pockros, L., Frihauf, J. B., Fekete, E. M., Steardo, L., Rice, K. C., Grigoriadis, D. E., Conti, B., Koob, G. F., & Zorrilla, E. P. (2009). CRF system recruitment mediates dark side of compulsive eating. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(47), 20016–20020. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908789106>
- Cottone, P., Sabino, V., Steardo, L., & Zorrilla, E. P. (2008). Opioid-dependent anticipatory negative contrast and binge-like eating in rats with limited access to highly preferred food. *Neuropsychopharmacology*, 33(3), 524–535. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301430>
- Cottone, P., Sabino, V., Steardo, L., & Zorrilla, E. P. (2009). Consummatory, anxiety-related and metabolic adaptations in female rats with alternating access to preferred food. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 38–49. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.010>
- Craske, M. G., & Stein, M. B. (2016). Anxiety. *The Lancet*, 388(10063), 3048–3059. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30381-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30381-6)
- Crowther, J. H., Sanftner, J., Bonifazi, D. Z., & Shepherd, K. L. (2001). The role of daily hassles in binge eating. *International Journal of Eating Disorders*, 29(4), 449–454. <https://doi.org/10.1002/eat.1041>
- Cuadro, E., & Baile, J. I. (2015). Binge eating disorder: analysis and treatment. *Revista Mexicana de Trastornos Alimentarios*, 6(2), 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.rmta.2015.10.001>
- Dallman, M. F., Pecoraro, N. C., & La Fleur, S. E. (2005). Chronic stress and comfort foods: Self-medication and abdominal obesity. In *Brain, Behavior, and Immunity* (Vol. 19, Issue 4, pp. 275–280). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.11.004>
- Dalziel, J. E., Fraser, K., Young, W., McKenzie, C. M., Bassett, S. A., & Roy, N. C. (2017). Gastroparesis and lipid metabolism-associated dysbiosis in Wistar-Kyoto rats. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 313(1), G62–G72. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00008.2017>
- Davis, H. A., Graham, A. K., & Wildes, J. E. (2020). Overview of Binge Eating Disorder. *Current Cardiovascular Risk Reports*, 14(12). <https://doi.org/10.1007/s12170-020-00664-2>
- De Araujo, I. E., Ferreira, J. G., Tellez, L. A., Ren, X., & Yeckel, C. W. (2012). The gut-brain dopamine axis: A regulatory system for caloric intake. *Physiology and Behavior*, 106(3), 394–399. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.02.026>
- De Boer, S. F., & Koolhaas, J. M. (2003). Defensive burying in rodents: Ethology, neurobiology and psychopharmacology. *European Journal of Pharmacology*, 463(1–3), 145–161. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01278-0](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01278-0)
- De La Garza, R., & Mahoney, J. J. (2004). A distinct neurochemical profile in WKY rats at baseline and in response to acute stress: Implications for animal models of anxiety and depression. *Brain Research*, 1021(2), 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.06.052>
- Delgado, E. C., De La Cera, D. X., Lara, M. F., & Arias, R. M. (2021). GENERALIDADES SOBRE EL TRASTORNO DE ANSIEDAD. In *Revista Cúpula* (Vol. 35, Issue 1).

- Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: Differential role in behavior and addiction. *Behavioural Brain Research*, 137(1–2), 75–114. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00286-3](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00286-3)
- Diekhof, E. K. (2018). Estradiol and the reward system in humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 23, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.03.010>
- DiFeliceantonio, A. G., Coppin, G., Rigoux, L., Edwin Thanarajah, S., Dagher, A., Tittgemeyer, M., & Small, D. M. (2018). Supra-Additive Effects of Combining Fat and Carbohydrate on Food Reward. *Cell Metabolism*, 28(1), 33-44.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.05.018>
- Dimitriadis, G., Mitron, P., Lambadiari, V., Maratou, E., & Raptis, S. A. (2011). Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 93(SUPPL. 1), 52–59. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(11\)70014-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(11)70014-6)
- Dimitriou, S. G., Rice, H. B., & Corwin, R. L. (2000). Effects of Limited Access to a Fat Option on Food Intake and Body Composition in Female Rats. *International Journal of Eating Disorders*, 28(4), 436–445. <https://doi.org/10.1097/00001199-199604000-00006>
- Duval, E. R., Javanbakht, A., & Liberzon, I. (2015). Neural circuits in anxiety and stress disorders: A focused review. In *Therapeutics and Clinical Risk Management* (Vol. 11, pp. 115–126). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S48528>
- Eckel, L. A. (2011). The ovarian hormone estradiol plays a crucial role in the control of food intake in females. *Physiology and Behavior*, 104(4), 517–524. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.014>
- Encyclopedia of Behavioral Medicine. (2020). In *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-39903-0>
- Estanislau, C., Veloso, A. W. N., Filgueiras, G. B., Maio, T. P., Dal-Cól, M. L. C., Cunha, D. C., Klein, R., Carmona, L. F., & Fernández-Teruel, A. (2019). Rat self-grooming and its relationships with anxiety, dearousal and perseveration: Evidence for a self-grooming trait. *Physiology and Behavior*, 209(April), 112585. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112585>
- Fernandez Travieso, J. C. (2008). Consideraciones genéticas sobre las dislipidemias y la aterosclerosis. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 39(3), 161–172.
- Fernández-Travieso, J. C. (2016). Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. In *Revista CENIC Ciencias Biológicas* (Vol. 47, Issue 2).
- Fischer-Posovszky, P., Wabitsch, M., & Hochberg, Z. (2007). Endocrinology of adipose tissue - An update. In *Hormone and Metabolic Research* (Vol. 39, Issue 5, pp. 314–321). <https://doi.org/10.1055/s-2007-976539>
- Foster, M. T., Warne, J. P., Ginsberg, A. B., Horneman, H. F., Pecoraro, N. C., Akana, S. F., & Dallman, M. F. (2009). Palatable foods, stress, and energy stores sculpt corticotropin-releasing factor, adrenocorticotrophic and corticosterone concentrations after restraint. *Endocrinology*, 150(5), 2325–2333. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1426>

- Freund, N., Thompson, B. S., Norman, K. J., Einhorn, P., & Andersen, S. L. (2015). Developmental emergence of an obsessive-compulsive phenotype and binge behavior in rats. *Psychopharmacology*, 232(17), 3173–3181. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3967-1>
- Fu, Z., R. Gilbert, E., & Liu, D. (2012). Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 9(1), 25–53. <https://doi.org/10.2174/15733998130104>
- Fuchs, E., & Flügge, G. (2006). Experimental animal models for the simulation of depression and anxiety. In *Dialogues in Clinical Neuroscience* (Vol. 8, Issue 3, pp. 323–333). <https://doi.org/10.31887/dcns.2006.8.3/efuchs>
- Garabedian, M. J., Harris, C. A., & Jeanneteau, F. (2017). Glucocorticoid receptor action in metabolic and neuronal function. In *F1000Research* (Vol. 6). Faculty of 1000 Ltd. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11375.1>
- Gilad, G. M., & Mccarty, R. (1981). Differences in choline acetyltransferase but similarities in catecholamine biosynthetic enzymes in brains of two rat strains differing in their response to stress*. In *Brain Research* (Vol. 206).
- Gluck, M. E. (2006). Stress response and binge eating disorder. *Appetite*, 46(1), 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2005.05.004>
- Godart, N. T., Flament, M. F., Curt, F., Perdereau, F., Lang, F., Venisse, J. L., Halfon, O., Bizouard, P., Loas, G., Corcos, M., Jeammet, P., & Fermanian, J. (2003). Anxiety disorders in subjects seeking treatment for eating disorders: A DSM-IV controlled study. *Psychiatry Research*, 117(3), 245–258. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(03\)00038-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(03)00038-6)
- Goodman, E. L., Breithaupt, L., Watson, H. J., Peat, C. M., Baker, J. H., Bulik, C. M., & Brownley, K. A. (2018). Sweet taste preference in binge-eating disorder: A preliminary investigation. *Eating Behaviors*, 28, 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2017.11.005>
- Gordon, C. J., Phillips, P. M., & Johnstone, A. F. M. (2016). Impact of genetic strain on body fat loss, food consumption, metabolism, ventilation, and motor activity in free running female rats. *Physiology and Behavior*, 153, 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.10.025>
- Grimm, E. R., & Steinle, N. I. (2011). Genetics of eating behavior: Established and emerging concepts. *Nutrition Reviews*, 69(1), 52–60. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00361.x>
- Groesz, L. M., McCoy, S., Carl, J., Saslow, L., Stewart, J., Adler, N., Laraia, B., & Epel, E. (2012). What is eating you? Stress and the drive to eat. *Appetite*, 58(2), 717–721. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.11.028>
- Gross, C., & Hen, R. (2004). The developmental origins of anxiety. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 5, Issue 7, pp. 545–552). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn1429>
- Guilliams, T. G., & Edwards, L. (2010). Chronic Stress and the HPA Axis: Clinical Assessment and Therapeutic Considerations. *The Standard*, 9, 1–12. http://www.pointinstitute.org/wpcontent/uploads/2012/10/standard_v_9.2_hpa_axis.pdf

- Gunnar, M., & Quevedo, K. (2007). The neurobiology of stress and development. *Annual Review of Psychology*, 58, 145–173. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085605>
- Hagan, M. M., Chandler, P. C., Wauford, P. K., Rybak, R. J., & Oswald, K. D. (2003). The role of palatable food and hunger as trigger factors in an animal model of stress induced binge eating. *International Journal of Eating Disorders*, 34(2), 183–197. <https://doi.org/10.1002/eat.10168>
- Henson, S. M., Weldon, L. M., Hayward, J. L., Greene, D. J., Megna, L. C., & Serem, M. C. (2012). Coping behaviour as an adaptation to stress: Post-disturbance preening in colonial seabirds. *Journal of Biological Dynamics*, 6(1), 17–37. <https://doi.org/10.1080/17513758.2011.605913>
- Hildebrandt, B. A., Klump, K. L., Racine, S. E., & Sisk, C. L. (2014). Differential strain vulnerability to binge eating behaviors in rats. *Physiology and Behavior*, 127, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.01.012>
- Hill, D., Conner, M., Clancy, F., Moss, R., Wilding, S., Bristow, M., & O'Connor, D. B. (2022). Stress and eating behaviours in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychology Review*, 16(2), 280–304. <https://doi.org/10.1080/17437199.2021.1923406>
- Hirschberg, A. L. (2012). Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas*, 71(3), 248–256. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.016>
- Hudson, J. I., Lalonde, J. K., Coit, C. E., Tsuang, M. T., Mcelroy, S. L., Crow, S. J., Bulik, C. M., Hudson, M. S., Yanovski, J. A., Rosenthal, N. R., & Jr, H. G. P. (2010). Longitudinal study of the diagnosis of components of the metabolic syndrome in individuals with binge-eating disorder 1 – 3. *American Journal of Clinical Nutrition*, 12–14. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29203>.INTRODUCTION
- Hussain, M. M. (2014). Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. In *Current Opinion in Lipidology* (Vol. 25, Issue 3, pp. 200–206). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000084>
- Hutson, P. H., Balodis, I. M., & Potenza, M. N. (2018). Binge-eating disorder : Clinical and therapeutic advances. *Pharmacology and Therapeutics*, 182(August 2017), 15–27. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.002>
- Ikeda, H., Shino, A., Matsuo, T., Iwatsuka, H., & Suzuoki, Z. (1981). A New Genetically Obese-Hyperglycemic Rat (Wistar Fatty). *Diabetes*, 30(12), 1045–1050. <https://doi.org/10.2337/diab.30.12.1045>
- Jahng, J. W., Yoo, S. B., Ryu, V., & Lee, J. H. (2012). Hyperphagia and depression-like behavior by adolescence social isolation in female rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 30(1), 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.10.001>
- Javaid, S. F., Hashim, I. J., Hashim, M. J., Stip, E., Samad, M. A., & Ahababi, A. Al. (2023). Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Current Psychiatry*, 30(1). <https://doi.org/10.1186/s43045-023-00315-3>

- Jiao, X., Beck, K. D., Pang, K. C. H., & Servatius, R. J. (2011). Animal Models of Anxiety Vulnerability - The Wistar Kyoto Rat. In S. Selek (Ed.), *Different Views of Anxiety Disorders* (Vol. 2, pp. 95–120). InTech. <https://doi.org/10.5772/18462>
- Jiao, X., Paré, W. P., & Tejani-Butt, S. (2003). Strain differences in the distribution of dopamine transporter sites in rat brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27(6), 913–919. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00150-7](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00150-7)
- Karatsoreos, I. N. (2018). Stress: Common themes toward the next frontier. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 49(December 2017), 3–7. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.006>
- Katayama, S., Inaba, M., Maruno, Y., Morita, T., Awata, T., & Oka, Y. (1997). Glucose Intolerance in Spontaneously Hypertensive and Wistar-Kyoto Rats: Enhanced Gene Expression and Synthesis of Skeletal Muscle Glucose Transporter 4. *Hypertension Research*, 20(4), 279–286. <https://doi.org/10.1291/hypres.20.279>
- Keski-Rahkonen, A. (2021). Epidemiology of binge eating disorder: Prevalence, course, comorbidity, and risk factors. In *Current Opinion in Psychiatry* (Vol. 34, Issue 6, pp. 525–531). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000750>
- Kiecolt-Glaser, J. K., Renna, M. E., Shrout, M. R., & Madison, A. A. (2020). Stress Reactivity: What Pushes Us Higher, Faster, and Longer—and Why It Matters. *Current Directions in Psychological Science*, 29(5), 492–498. <https://doi.org/10.1177/0963721420949521>
- Kim, S. F. (2012). Animal models of eating disorders. *Neuroscience*, 211, 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.03.024>
- Klump, K. L., Keel, P. K., Culbert, K. M., & Edler, C. (2008). Ovarian hormones and binge eating: Exploring associations in community samples. *Psychological Medicine*, 38(12), 1749–1757. <https://doi.org/10.1017/S0033291708002997>
- Klump, K. L., Racine, S., Hildebrandt, B., & Sisk, C. L. (2013). Sex differences in binge eating patterns in male and female adult rats. *International Journal of Eating Disorders*, 46(7), 729–736. <https://doi.org/10.1002/eat.22139>
- Klump, K. L., Suisman, J. L., Culbert, K. M., Kashy, D. A., Keel, P. K., & Sisk, C. L. (2011). The effects of ovariectomy on binge eating proneness in adult female rats. *Hormones and Behavior*, 59(4), 585–593. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.02.015>
- Könner, A. C., Klöckener, T., & Brüning, J. C. (2009). Control of energy homeostasis by insulin and leptin: Targeting the arcuate nucleus and beyond. *Physiology and Behavior*, 97(5), 632–638. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.03.027>
- Koolhaas, J. M., Korte, S. M., De Boer, S. F., Van Der Vegt, B. J., Van Reenen, C. G., Hopster, H., De Jong, I. C., Ruis, M. A. W., & Blokhuis, H. J. (1999). Coping styles in animals: Current status in behavior and stress- physiology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(7), 925–935. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(99\)00026-3](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00026-3)

- Koren, D., Dumin, M., & Gozal, D. (2016). Role of sleep quality in the metabolic syndrome. In *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* (Vol. 9, pp. 281–310). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S95120>
- Kumar, V., Bhat, Z. A., & Kumar, D. (2013). Animal models of anxiety: A comprehensive review. In *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* (Vol. 68, Issue 2, pp. 175–183). <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2013.05.003>
- Le, Q., Li, Y., Hou, W., Yan, B., Yu, X., Song, H., Wang, F., & Ma, L. (2017). Binge-like sucrose self-administration experience inhibits cocaine and sucrose seeking behavior in offspring. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11(September), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00184>
- Lee, M. J., Pramyothin, P., Karastergiou, K., & Fried, S. K. (2014). Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* (Vol. 1842, Issue 3, pp. 473–481). <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.029>
- Lewis, B., & Nicholls, D. (2016). Behavioural eating disorders. *Paediatrics and Child Health* (United Kingdom), 26(12), 519–526. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2016.08.005>
- Liang, N. C., Hajnal, A., & Norgren, R. (2006). Sham feeding corn oil increases accumbens dopamine in the rat. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 291(5), 1236–1239. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00226.2006>
- Lo Sauro, C., Ravaldi, C., Cabras, P. L., Faravelli, C., & Ricca, V. (2008). Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. In *Neuropsychobiology* (Vol. 57, Issue 3, pp. 95–115). <https://doi.org/10.1159/000138912>
- Lutter, M., & Nestler, E. J. (2009). Homeostatic and Hedonic Signals Interact in the Regulation of Food Intake. *Journal of Nutrition*, 139(3), 629–632. <https://doi.org/10.3945/jn.108.097618>
- Lydecker, J. A., & Grilo, C. M. (2022). Psychiatric comorbidity as predictor and moderator of binge-eating disorder treatment outcomes: an analysis of aggregated randomized controlled trials. *Psychological Medicine*, 52(16), 4085–4093. <https://doi.org/10.1017/S0033291721001045>
- Macedo, I. C. De, Freitas, J. S. De, & Silva Torres, I. L. (2016). The Influence of Palatable Diets in Reward System Activation: A Mini Review. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2016, 7. <http://downloads.hindawi.com/journals/aps/2016/7238679.pdf>
- Macías-Carballo, M., Pérez-Estudillo, C., López-Meraz, L., Beltrán-Parrazal, L., & Morgado-Valle, C. (2019). Trastornos de ansiedad: revisión bibliográfica de la perspectiva actual. *Revista ENeurobiología*, 10(24). www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2019/24/24.html
- Majuri, J., Joutsa, J., Johansson, J., Voon, V., Parkkola, R., Alho, H., Arponen, E., & Kaasinen, V. (2017). Serotonin transporter density in binge eating disorder and pathological gambling: A PET study with [¹¹C]MADAM. *European Neuropsychopharmacology*, 27(12), 1281–1288. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.09.007>

- Marcela, R. J. (2012). Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(2), 136–144. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70290-0](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70290-0)
- McAuley, J. D., Stewart, A. L., Webber, E. S., Cromwell, H. C., Servatius, R. J., & Pang, K. C. H. (2009). Wistar-Kyoto rats as an animal model of anxiety vulnerability: Support for a hypervigilance hypothesis. *Behavioural Brain Research*, 204(1), 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.05.036>
- Meyer, L. K., Ciaraldi, T. P., Henry, R. R., Wittgrove, A. C., & Phillips, S. A. (2013). Adipose tissue depot and cell size dependency of adiponectin synthesis and secretion in human obesity. *Adipocyte*, 2(4), 217–226. <https://doi.org/10.4161/adip.24953>
- Millard, S. J., Weston-Green, K., & Newell, K. A. (2020). The Wistar-Kyoto rat model of endogenous depression: A tool for exploring treatment resistance with an urgent need to focus on sex differences. In *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (Vol. 101). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109908>
- Miller, N. E., & Kessen, M. L. (1952). Reward effects of food via stomach fistula compared with those of food via mouth. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 45(6), 555–564. <https://doi.org/10.1037/h0060113>
- Mitchell, J. E. (2016). Medical comorbidity and medical complications associated with binge-eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 49(3), 319–323. <https://doi.org/10.1002/eat.22452>
- Morris, M. J., Beilharz, J. E., Maniam, J., Reichelt, A. C., & Westbrook, R. F. (2015). Why is obesity such a problem in the 21st century? The intersection of palatable food, cues and reward pathways, stress, and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 58, 36–45. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.002>
- Münzberg, H., Qualls-Creekmore, E., Yu, S., Morrison, C. D., & Berthoud, H.-R. (2016). Hedonics Act in Unison with the Homeostatic System to Unconsciously Control Body Weight. *Frontiers in Nutrition*, 3(February), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00006>
- Nam, H., Clinton, S. M., Jackson, N. L., & Kerman, I. A. (2014). Learned helplessness and social avoidance in the Wistar-Kyoto rat. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(APR). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00109>
- Navas, W., & Baldares, M. J. (2012). Trastornos de Ansiedad: Revisión dirigida para atención primaria. *Revista Medica de Costa Rica y Centroamérica*, 69, 497–507.
- Nestler, E. J., & Carlezon, W. A. (2006). The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1151–1159. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.018>
- Oswald, K. D., Murdaugh, D. L., King, V. L., & Boggiano, M. M. (2011). Motivation for palatable food despite consequences in an animal model of binge eating. *International Journal of Eating Disorders*, 44(3), 203–211. <https://doi.org/10.1002/eat.20808>

- Papacostas-Quintanilla, H., Ortiz-Ortega, V. M., & López-Rubalcava, C. (2017). Wistar-Kyoto Female Rats Are More Susceptible to Develop Sugar Binging: A Comparison with Wistar Rats. *Frontiers in Nutrition*, 4(May), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00015>
- Paré, W. P. (1989). Stress Ulcer and Open-Field Behavior of Spontaneously Hypertensive, Normotensive, and Wistar Rats. *The Pavlovian Journal of Biological Science*, 24, 54–57.
- Paré, W. P. (1992). The performance of WKY rats on three tests of emotional behavior. *Physiology and Behavior*, 51(5), 1051–1056. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90091-F](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90091-F)
- Paré, W. P. (1994). Open field, learned helplessness, conditioned defensive burying, and forced-swim tests in WKY rats. *Physiology & Behavior*, 55(3), 433–439. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90097-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90097-3)
- Paré, W. P., & Tejani-Butt, S. M. (1996). Effect of stress on the behavior and 5-HT system in Sprague-Dawley and Wistar Kyoto rat strains. *Integrative Physiological and Behavioral Science*, 31(2), 112–121. <https://doi.org/10.1007/BF02699783>
- Peters, A., Kubera, B., Hubold, C., & Langemann, D. (2011). The selfish brain: Stress and eating behavior. *Frontiers in Neuroscience*, 5(MAY), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00074>
- Peters, A., & McEwen, B. S. (2015). Stress habituation, body shape and cardiovascular mortality. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 56, 139–150. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.001>
- Rada, P., Avena, N. M., & Hoebel, B. G. (2005). Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience*, 134(3), 737–744. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.04.043>
- Ramírez-López, L. X., Aguilera, A. M., Rubio, C. M., & Aguilar-Mateus, Á. M. (2021). Metabolic syndrome: A revision of international criteria. *Revista Colombiana de Cardiología*, 28(1), 60–66. <https://doi.org/10.24875/RCCAR.M21000010>
- Redei, E. E., Udell, M. E., Solberg Woods, L. C., & Chen, H. (2022). The Wistar Kyoto Rat: A Model of Depression Traits. *Current Neuropharmacology*, 21(9), 1884–1905. <https://doi.org/10.2174/1570159x21666221129120902>
- Rehn, S., Raymond, J. S., Boakes, R. A., & Leenaars, C. H. C. (2022). A systematic review and meta-analysis of animal models of binge eating - Part 1: Definitions and food/drink intake outcomes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 132(October 2021), 1137–1156. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.036>
- Reichenberger, J., Schnepfer, R., Arend, A. K., Richard, A., Voderholzer, U., Naab, S., & Blechert, J. (2021). Emotional eating across different eating disorders and the role of body mass, restriction, and binge eating. *International Journal of Eating Disorders*, 54(5), 773–784. <https://doi.org/10.1002/eat.23477>
- Reyes, C. a D. (2007). Adiponectina : El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 15(3), 149–155.

- Rittenhouse, P. A., López-Rubalcava, C., Stanwood, G. D., & Lucki, I. (2002). Amplified behavioral and endocrine responses to forced swim stress in the Wistar-Kyoto rat. *Psychoneuroendocrinology*, 27(3), 303–318. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(01\)00052-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(01)00052-X)
- Rivera, H. M., & Stincic, T. L. (2018). Estradiol and the control of feeding behavior. *Steroids*, 133(November 2017), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.11.011>
- Robles-Lizarzaburu, J. C. (2013). Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *Anales de La Facultad de Medicina*, 74. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000400009
- Rochlani, Y., Pothineni, N. V., Kovelamudi, S., & Mehta, J. L. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 11(8), 215–225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>
- Rogel-Salazar, G., & López-Rubalcava, C. (2011). Evaluation of the anxiolytic-like effects of clomipramine in two rat strains with different anxiety vulnerability (Wistar and Wistar-Kyoto rats): Participation of 5-HT_{1A} receptors. *Behavioural Pharmacology*, 22(2), 136–146. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e328343d7c5>
- Rosenbaum, D. L., & White, K. S. (2015). The relation of anxiety, depression, and stress to binge eating behavior. *Journal of Health Psychology*, 20(6), 887–898. <https://doi.org/10.1177/1359105315580212>
- Rosenberg, N., Bloch, M., Ben Avi, I., Rouach, V., Schreiber, S., Stern, N., & Greenman, Y. (2013). Cortisol response and desire to binge following psychological stress: Comparison between obese subjects with and without binge eating disorder. *Psychiatry Research*, 208(2), 156–161. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.09.050>
- Rospond, B., Sadakierska-Chudy, A., Kazek, G., Krośniak, M., Bystrowska, B., & Filip, M. (2019). Assessment of metabolic and hormonal profiles and striatal dopamine D₂ receptor expression following continuous or scheduled high-fat or high-sucrose diet in rats. *Pharmacological Reports*, 71(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.09.005>
- Rossetti, C., & Boutrel, B. (2019). Interactions of hedonic and homeostatic systems in compulsive overeating. In *Compulsive Eating Behavior and Food Addiction: Emerging Pathological Constructs*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816207-1.00009-3>
- Rossi, M. A., & Stuber, G. D. (2018). Overlapping Brain Circuits for Homeostatic and Hedonic Feeding. *Cell Metabolism*, 27(1), 42–56. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.021>
- Rotenberg, S., & McGrath, J. J. (2016). Inter-relation between autonomic and HPA axis activity in children and adolescents. *Biological Psychology*, 117, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.01.015>
- Russell, G., & Lightman, S. (2019). The human stress response. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(9), 525–534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>

- Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(9), 609–625. <https://doi.org/10.1038/nrn3381>
- Santomauro, D. F., Melen, S., Mitchison, D., Vos, T., Whiteford, H., & Ferrari, A. J. (2021). The hidden burden of eating disorders: an extension of estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, 8(4), 320–328. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00040-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00040-7)
- Santoro, A., McGraw, T. E., & Kahn, B. B. (2021). Insulin action in adipocytes, adipose remodeling, and systemic effects. In *Cell Metabolism* (Vol. 33, Issue 4, pp. 748–757). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.03.019>
- Satta, V., Scherma, M., Giunti, E., Collu, R., Fattore, L., Fratta, W., & Fadda, P. (2016). Emotional profile of female rats showing binge eating behavior. *Physiology and Behavior*, 163, 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.05.013>
- Satta, V., Scherma, M., Piscitelli, F., Usai, P., Castelli, M. P., Bisogno, T., Fratta, W., & Fadda, P. (2018). Limited access to a high fat diet alters endocannabinoid tone in female rats. *Frontiers in Neuroscience*, 12(FEB). <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00040>
- Schlotz, W. (2013). Stress Reactivity. In *Encyclopedia of Behavioral Medicine* (pp. 1891–1894). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_64
- Schulz, S., & Laessle, R. G. (2010). Associations of negative affect and eating behaviour in obese women with and without binge eating disorder. *Eating and Weight Disorders*, 15(4), 287–293. <https://doi.org/10.1007/BF03325311>
- Sears, B., & Perry, M. (2015). The role of fatty acids in insulin resistance. In *Lipids in Health and Disease* (Vol. 14, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0123-1>
- Servatius, R. J., Jiao, X., Beck, K. D., Pang, K. C. H., & Minor, T. R. (2008). Rapid avoidance acquisition in Wistar-Kyoto rats. *Behavioural Brain Research*, 192(2), 191–197. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.04.006>
- Silén, Y., & Keski-Rahkonen, A. (2022). Worldwide prevalence of DSM-5 eating disorders among young people. *Current Opinion in Psychiatry*, 35(6), 362–371. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000818>
- Smith, G. P. (1989). Animal Models of Human Eating Disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 575(1), 63–74. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb53233.x>
- Sohn, J. W., Elmquist, J. K., & Williams, K. W. (2013). Neuronal circuits that regulate feeding behavior and metabolism. *Trends in Neurosciences*, 36(9), 504–512. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.05.003>
- Solberg Woods, L. C., Ahmadiyeh, N., Baum, A., Shimomura, K., Li, Q., Steiner, D. F., Turek, F. W., Takahashi, J. S., Churchill, G. A., & Redei, E. E. (2009). Identification of genetic loci involved in diabetes using a rat model of depression. *Mammalian Genome*, 20(8), 486–497. <https://doi.org/10.1007/s00335-009-9211-8>

- Stein, M. B., & Steckler, T. (Eds.). (2010). *Behavioral Neurobiology of Anxiety and Its Treatment* (Vol. 2). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-02912-7>
- Suárez-Ortiz, J. O., Cortés-Salazar, F., Malagón-Carrillo, A. L., López-Alonso, V. E., Mancilla-Díaz, J. M., Tejas-Juárez, J. G., & Escartín-Pérez, R. E. (2018). Intra-accumbens raclopride administration prevents behavioral changes induced by intermittent access to sucrose solution. *Frontiers in Neuroscience*, 12(FEB), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00074>
- Swinbourne, J., Hunt, C., Abbott, M., Russell, J., St Clare, T., & Touyz, S. (2012). The comorbidity between eating disorders and anxiety disorders: Prevalence in an eating disorder sample and anxiety disorder sample. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 46(2), 118–131. <https://doi.org/10.1177/0004867411432071>
- Szuhany, K. L., & Simon, N. M. (2022). Anxiety Disorders: A Review. In *JAMA* (Vol. 328, Issue 24, pp. 2431–2445). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22744>
- Tamashiro, K. L., Sakai, R. R., Shively, C. A., Karatsoreos, I. N., & Reagan, L. P. (2011). Chronic stress, metabolism, and metabolic syndrome. *Stress*, 14(5), 468–474. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.606341>
- Tandon, P., Wafer, R., & Minchin, J. E. N. (2018). Adipose morphology and metabolic disease. In *Journal of Experimental Biology* (Vol. 121). Company of Biologists Ltd. <https://doi.org/10.1242/jeb.164970>
- Thomas, A., Burant, A., Bui, N., Graham, D., Yuva-Paylor, L. A., & Paylor, R. (2009). Marble burying reflects a repetitive and perseverative behavior more than novelty-induced anxiety. *Psychopharmacology*, 204(2), 361–373. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1466-y>
- Thompson, A. K., Fourman, S., Packard, A. E. B., Egan, A. E., Ryan, K. K., & Ulrich-Lai, Y. M. (2015). Metabolic consequences of chronic intermittent mild stress exposure. *Physiology and Behavior*, 150, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.02.038>
- Torres, S. J., & Nowson, C. A. (2007). Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*, 23(11–12), 887–894. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.08.008>
- Treasure, J. (2016). Eating disorders. *Medicine*, 44(11), 672–678. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.08.001>
- Treasure, J., Claudino, A. M., & Zucker, N. (2010). Eating disorders. *The Lancet*, 375(9714), 583–593. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61748-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61748-7)
- Tulloch, A. J., Murray, S., Vaicekonyte, R., & Avena, N. M. (2015). Neural responses to macronutrients: Hedonic and homeostatic mechanisms. *Gastroenterology*, 148(6), 1205–1218. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.058>
- Turton, R., Chami, R., & Treasure, J. (2017). Emotional Eating, Binge Eating and Animal Models of Binge-Type Eating Disorders. *Current Obesity Reports*, 6(2), 217–228. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0265-8>

- Udo, T., & Grilo, C. M. (2019). Psychiatric and medical correlates of DSM-5 eating disorders in a nationally representative sample of adults in the United States. *International Journal of Eating Disorders*, 52(1), 42–50. <https://doi.org/10.1002/eat.23004>
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 10, Issue 6, pp. 397–409). <https://doi.org/10.1038/nrn2647>
- Valassi, E., Scacchi, M., & Cavagnini, F. (2008). Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(2), 158–168. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2007.06.004>
- Villalobos-Hernández, A., Bojórquez-Chapela, I., Hernández-Serrato, M. I., & Unikel-Santoncini, C. (2023). Prevalence of disordered eating behaviors in Mexican adolescents: Ensanut Continua 2022. *Salud Publica de Mexico*, 65. <https://doi.org/10.21149/14800>
- Walf, A. A., & Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, 2(2), 322–328. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>
- Weaver, L., & Timko, A. (2018). Eating Disorders. In D. Driver & S. Thomas (Eds.), *Complex Disorders in Pediatric Psychiatry* (1st ed., pp. 77–91). Elsevier.
- Wilcox, G. (2005). Insulin and Insulin Resistance. In *Clin Biochem Rev* (Vol. 26).
- Wong, K. J., Wojnicki, F. H. W., & Corwin, R. L. W. (2009). Baclofen, raclopride, and naltrexone differentially affect intake of fat/sucrose mixtures under limited access conditions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 92(3), 528–536. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.02.002>
- Xue, C., Kageyama, H., Kashiba, M., Kobayashi, A., Osaka, T., Namba, Y., Kimura, S., & Inoue, S. (2001). Different origin of hypertriglyceridemia induced by a high-fat and a high-sucrose diet in ventromedial hypothalamic-lesioned obese and normal rats. *International Journal of Obesity*, 25(3), 434–438. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801548>
- Yu, Z., Geary, N., & Corwin, R. L. (2008). Ovarian hormones inhibit fat intake under binge-type conditions in ovariectomized rats. *Physiology and Behavior*, 95(3), 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.07.021>
- Zafar, U., Khaliq, S., Ahmad, H. U., Manzoor, S., & Lone, K. P. (2018). Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. In *Hormones* (Vol. 17, Issue 3, pp. 299–313). Springer. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0051-3>

ANEXO 1

La conducta alimentaria y sus trastornos

Conducta alimentaria

La conducta alimentaria es un concepto complejo que hace referencia a todos aquellos comportamientos expresados en relación con la ingesta de alimentos. Es resultado de la interacción de factores intraindividuales y medioambientales que influyen en el horario de las comidas, los motivos de ingesta, las practicas alimentarias, la cantidad de alimentos ingeridos, la dieta, así como los problemas relacionados con la alimentación como obesidad y los trastornos alimentarios (“Encyclopedia of Behavioral Medicine,” 2020; Grimm & Steinle, 2011).

Los factores intraindividuales de la conducta alimentaria incluyen procesos fisiológicos, como los mecanismos biológicos involucrados en el control de la alimentación; y psicológicos como las preferencias alimentarias aprendidas, conocimientos, motivaciones, autorregulación, etc. (“Encyclopedia of Behavioral Medicine,” 2020). Entre los factores medioambientales destacan los factores culturales, sociales, económicos y medioambiente, estos últimos determinan en el tipo y cantidad de alimento disponible (“Encyclopedia of Behavioral Medicine,” 2020).

Control fisiológico de la alimentación

Con base en los factores fisiológicos, el consumo de alimentos esta mediado por dos sistemas principales: el sistema homeostático, que modula tanto el estado de nutrición del individuo como la disponibilidad de nutrientes; y el control hedónico, que responde a la capacidad de los alimentos de producir placer. Estos sistemas trabajan de forma integral, modulándose entre sí a través de señales mixtas y centros de integración (Münzberg et al., 2016; Rossi & Stuber, 2018). Se ha propuesto que la alteración del funcionamiento de ambos sistemas puede ser la causa subyacente de las patologías asociadas a la hipofagia y a la hiperfagia (Rossi & Stuber, 2018).

Control homeostático de la alimentación

El control homeostático de la alimentación es regulado en gran medida por el hipotálamo, área cerebral considerada el punto de convergencia de señales hormonales y neuronales que contribuyen a la regulación del balance energético, entre otras funciones (Sohn et al., 2013). Entre los varios núcleos y áreas que constituyen al hipotálamo, el núcleo arcuato (ARC) es el que mayor

efecto ejerce sobre el control de la alimentación. Este se localiza cerca del tercer ventrículo, área donde la barrera hematoencefálica presenta una ligera permeabilidad, permitiendo que entre en contacto con señales hormonales periféricas que controlan la cantidad de alimento ingerida, el umbral de saciedad, y la regulación de las reservas energéticas (Rossetti & Boutrel, 2019; Sohn et al., 2013; Tulloch et al., 2015).

El ARC está integrado por dos grupos neuronales principales que ejercen efectos opuestos en la ingesta de alimentos. El primer grupo de neuronas expresan al péptido relacionado a agouti (AgRP) y al neuropéptido Y (NPY), ambos neuropéptidos ejercen un efecto orexigénico, promotor de la alimentación. El segundo grupo de neuronas expresan proopiomelanocortina (POMC) y el transcrito regulado por amfetamina y cocaína (CART), ambos ejercen un efecto anorexigénico, inhibidor de la alimentación (Lutter & Nestler, 2009; Rossi & Stuber, 2018).

Las señales hormonales que recibe el ARC son producidas y vertidas en el torrente sanguíneo por tejidos periféricos. Según el efecto que ejerzan sobre la alimentación y la regulación del balance energético, las señales periféricas pueden clasificarse como señales de corto plazo, que controlan la cantidad de alimento ingerida y el umbral de saciedad, o señales de largo plazo, que fluctúan según los cambios de las reservas energéticas (Rossetti & Boutrel, 2019).

Dentro de las señales de corto plazo están las conocidas como “señales de saciedad” con efecto anorexigénico. Las señales de saciedad más importantes son: la colecistoquinina (CCK), la bombesina, el glucagón, el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), la GLP-2, apolipoproteína A-IV, la amilina, la somatostatina, la enterostatina y el péptido YY (PYY). Estas señales son producidas y secretadas por el tracto gastrointestinal durante la ingesta de alimentos (Valassi et al., 2008).

Las principales señales de regulación periférica a largo plazo son: la grelina, la leptina y la insulina. Estas dos últimas también son conocidas como señales o factores de adiposidad, debido que son secretadas en proporción a la cantidad de grasa corporal (Brujinzeel et al., 2011; Könnner et al., 2009; Rossetti & Boutrel, 2019).

Control hedónico de la alimentación

Por su parte, la ingesta hedónica de los alimentos es mediada por el circuito mesolímbico dopaminérgico, involucrado en el procesamiento y reconocimiento de sensaciones de placer y gratificación. La parte medular de este circuito comprende proyecciones dopaminérgicas

provenientes del área ventral tegmental (VTA) hacia el núcleo Accumbens (NAc), que forma parte del estriado ventral (Russo & Nestler, 2013).

Adicionalmente, el VTA también envía proyecciones dopaminérgicas a otras regiones como la corteza prefrontal, la amígdala central, la amígdala basolateral y el hipocampo. Todas estas regiones se interconectan entre sí formando un circuito complejo (Nestler & Carlezon, 2006; Russo & Nestler, 2013).

El NAc, es considerado como el centro del circuito de recompensa al funcionar como una interfaz emocional, motivacional y de acción. Este núcleo se subdivide en dos regiones, el núcleo o región central (NAcC) y la corteza (NAcS), cada una participando de manera distinta en el desarrollo de la conducta de ingesta al presentar diferencias morfológicas y proyecciones neuronales distintas (Di Chiara, 2002; Macedo et al., 2016). El NAcC forma parte de los ganglios basales y está involucrado en la integración motora-sensorial, y el NAcS participa en la modulación de la recompensa y la motivación (Di Chiara, 2002).

Efecto de las hormonas sexuales en la regulación de la alimentación

La ingesta de alimentos en los mamíferos también es regulada por las hormonas sexuales; éstas interactúan directamente con las señales homeostáticas periféricas y los neurotransmisores para lograr un control central del apetito y del gasto energético (Hirschberg, 2012).

Los estrógenos, son las hormonas sexuales que mayor efecto ejercen sobre la ingesta y la adiposidad, siendo el 17β -estradiol (E2) el principal efector de la señalización estrogénica. En varias especies de animales se ha descrito el efecto inhibitorio de la alimentación del E2 (Rivera & Stincic, 2018), mediado en parte por receptores a estrógenos (ER), particularmente el ER α , en el hipotálamo, donde estimula la actividad de las neuronas POM/CART (inhibidoras de la alimentación) e inhibe a las NPY/AgRP (promotoras de la alimentación) en el ARC (Eckel, 2011; Hirschberg, 2012; Majuri et al., 2017; Rivera & Stincic, 2018). Además del efecto a nivel central, el E2 atenúa el potencial estimulante del apetito de la hormona gástrica grelina y potencia el efecto saciante del péptido CCK liberado en el intestino delgado en respuesta a la ingesta de alimentos (Hirschberg, 2012).

El efecto anorexigénico de los estrógenos se efectúa de forma tónica y fásica. La inhibición tónica de la alimentación se pone de manifiesto en hembras ovariectomizadas que experimentan aumento de su ingesta calórica diaria y aumento de peso posterior a la cirugía. La inhibición fásica

es resultado de la variación hormonal durante el ciclo reproductivo, presentando una menor ingesta de alimentos durante las fases de mayor concentración de E2 (Baker et al., 2012; Eckel, 2011; Rivera & Stincic, 2018).

A diferencia de los estrógenos, la progesterona no afecta por sí sola la ingesta de alimentos, únicamente en presencia de estrógenos es capaz de estimular el apetito y promover la ganancia de peso (Hirschberg, 2012). Por tal motivo, se ha propuesto que la progesterona es un antagonista neutral de los efectos del E2 (Baker et al., 2012).

Por su parte, la testosterona, principal hormona masculina, estimula la ingesta de alimento al aumentar el número de comidas a lo largo del día. En el caso particular de las hembras, la testosterona promueve la acumulación de grasa abdominal y el aumento de peso (Baker et al., 2012).

El efecto de las hormonas sexuales sobre la alimentación recae en gran medida en el sistema homeostático, relacionando la demanda energética del organismo con la conducta sexual del mismo. Sin embargo, la relación entre las hormonas sexuales y la regulación hedónica de la ingesta parece tener un rumbo opuesto, considerando el aumento en la sensibilidad del circuito mesolímbico de recompensa inducido por E2 (Diekhof, 2018; Rivera & Stincic, 2018).

Trastornos de la conducta alimentaria

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son enfermedades psiquiátricas que se caracterizan por la perturbación persistente de la alimentación o de los comportamientos relacionados a la misma, resultando en la alteración del consumo o absorción de los alimentos que repercute seriamente en la salud física y el funcionamiento psicosocial de quienes los padecen (American Psychiatric Association, 2013). Estos trastornos suelen desarrollarse con mayor frecuencia durante la pubertad y la adolescencia, presentando mayor incidencia en la población femenina (American Psychiatric Association, 2013; Lewis & Nicholls, 2016; Treasure, 2016; Treasure et al., 2010).

Los TCA tienen un origen multifactorial, englobando aspectos biológicos, psicológicos y socioculturales, que incluyen factores de predisposición o riesgo, factores desencadenantes y factores de mantenimiento (Davis et al., 2020; Lewis & Nicholls, 2016). Una característica común entre los TCA es la presencia de comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos como: depresión,

bipolaridad, ansiedad, abuso de sustancia, entre otros (American Psychiatric Association, 2013; Treasure et al., 2010).

En la quinta versión del Manual Diagnóstico y Estadístico para las Enfermedades Mentales (DSM-V por sus siglas en inglés) se identifican 6 trastornos principales: la pica, la rumiación, el trastorno de evitación/restricción de la ingestión de alimentos, la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón (BED por sus siglas en inglés) (American Psychiatric Association, 2013).

Se estima que cerca de 70 mil personas alrededor del mundo padecen algún tipo de TCA (Anderson & Nicolay, 2016). Actualmente se estima una prevalencia de los TCA que oscila entre 3.7 a 32.9% en mujeres y entre 0.5 a 12.8% en hombres (Silén & Keski-Rahkonen, 2022). En México se ha reportado una prevalencia de conductas alimentarias de riesgo en adolescentes del 2% en mujeres y del 1.2% en hombres (Villalobos-Hernández et al., 2023).

A pesar de ser relativamente infrecuentes, menos del 20% de los casos existentes de TCA reciben tratamiento, generando un impacto significativo en la salud pública debido a las graves consecuencias físicas y sociales que experimentan quienes los padecen (Treasure, 2016).

ANEXO 2

El tejido adiposo como amortiguador metabólico

Tejido Adiposo

El tejido adiposo es un órgano endocrino con gran actividad metabólica, dentro de sus principales funciones destaca el almacenamiento de reservas energéticas en forma de lípidos. Este tejido se compone principalmente por adipocitos (constituyendo un 50% del tejido), pre-adipocitos, células del sistema inmune, del sistema nervioso, matriz extracelular y vasos sanguíneos (constituyendo en conjunto el 50% restante del tejido) (Fischer-Posovszky et al., 2007) . Durante los periodos con excedente calórico, el tejido adiposo secuestra los lípidos circulantes y los acumula principalmente como triglicéridos dentro de gotas lipídicas en el citoplasma de los adipocitos (Marcela, 2012; Tandon et al., 2018).

El tejido adiposo como tejido endocrino expresa y secreta una variedad de péptidos bioactivos, conocidos como adipocinas, las cuales actúan tanto a nivel local como sistémico. La primera adipocina identificada fue la leptina, la cual es secretada en proporción directa a la cantidad de tejido adiposo existente y al estado nutricional; expresando una mayor secreción el tejido adiposo subcutáneo. El principal papel de la leptina es ejercer como señal de suficiencia energética, expresando un efecto inhibitor del apetito, promoviendo la lipólisis en el tejido adiposo e inhibiendo la secreción de insulina (Marcela, 2012).

Otras adipocinas segregadas por el tejido adiposo son la adiponectina, la resistina, el TNF α , la interleucina-6 (IL-6), proteínas del sistema renina-angiotensina, la adipsina, la proteína estimulante de la acilación (ASP) y la proteína quimiotrayente de monocitos y macrófagos-1 (MCP-1) (Fischer-Posovszky et al., 2007; Marcela, 2012).

La adiponectina es la adipocina más secretada, ejerce un efecto antiinflamatorio, cardioprotector y antiaterogénicos; adicionalmente promueve la sensibilidad a insulina en diferentes tejidos y se ha descrito ejerce un efecto inhibitor del apetito. Su secreción es inversamente proporcional a la cantidad de tejido adiposo existe, por lo que la adiponectina circulante suele estar disminuida en condiciones de obesidad (Reyes, 2007).

El tejido adiposo se distribuye a lo largo del cuerpo, dependiendo del área en que se aloje se clasifica en dos tipos principales, el tejido adiposo subcutáneo y el tejido adiposo visceral (Fischer-Posovszky et al., 2007; Tandon et al., 2018).

La distribución regional del tejido adiposo se ha asociado a importantes implicaciones metabólicas. El tejido adiposo subcutáneo en comparación al tejido adiposo visceral presenta mayor sensibilidad a la insulina y mayor capacidad para absorber ácidos grasos libres y triglicéridos; se ha descrito que, una vez alcanzado el umbral de almacenamiento en el tejido adiposo subcutáneo, se induce el almacenamiento en el tejido adiposo visceral. Por su parte, el tejido adiposo visceral presenta una menor sensibilidad a la insulina, mayor número de receptores a glucocorticoides y andrógenos, mayor producción de citocinas pro-inflamatorias y radicales libres, y mayor actividad lipolítica que provoca una mayor liberación de ácidos grasos a circulación (Tandon et al., 2018). Por ende, la acumulación de tejido adiposo visceral se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas (H. E. Bays, González-Campoy, Bray, et al., 2008).

En general, el tejido adiposo funciona como un amortiguador energético y metabólico que protege al organismo ante situaciones fisiológicas adversas. La masa del tejido adiposo fluctúa dependiendo del balance energético del organismo; esta se expande a través del aumento de tamaño de los adipocitos, proceso denominado hipertrofia, y de la generación de nuevos adipocitos, proceso denominado hiperplasia; la reducción en su tamaño se produce por medio de la disminución en el tamaño del adipocito, proceso conocido como hipotrofia (Marcela, 2012; Tandon et al., 2018).

La generación de nuevos adipocitos se denomina adipogénesis, y consta de dos etapas: la etapa de proliferación que consiste en la creación de nuevos adipocitos a partir de pre-adipocitos, y la etapa de diferenciación que consiste en la maduración de los nuevos adipocitos, capaces de secretar adipocinas y con capacidad lipogénica y lipolítica (H. E. Bays, González-Campoy, Bray, et al., 2008). La adipogénesis suele estar precedida por la hipertrofia del tejido adiposo preexistente para almacenar el excedente energético, la expansión del tamaño de la célula funciona como estímulo para la generación de nuevos adipocitos y la consecuente hiperplasia del tejido. Los nuevos adipocitos, incrementan la capacidad del tejido para almacenar energía, manteniendo la funcionalidad metabólica del tejido (Marcela, 2012; Tandon et al., 2018).

El balance entre los procesos de hipertrofia e hiperplasia mantiene la morfología celular, garantizando la funcionalidad metabólica del adipocito lo cual se traduce en un estado metabólico estable en el organismo. No obstante, si el depósito energético se realiza predominantemente por medio de la hipertrofia de los adipocitos existentes, estos experimentan una sobrecarga metabólica que repercute en su funcionalidad. Un tejido adiposo con pocos adipocitos de gran tamaño se identifica como un tejido hipertrófico, mientras un tejido adiposo con una gran cantidad de adipocitos de tamaño reducido se identifica como un tejido hiperplásico (Figura 1) (H. E. Bays, González-Campoy, Bray, et al., 2008; Fischer-Posovszky et al., 2007).

Durante periodos de superávit calórico, el desarrollo de enfermedades metabólicas depende más de la forma en que se almacena el excedente energético en el tejido adiposo (hipertrofia vs hiperplasia) que de la cantidad de lípidos almacenados (H. E. Bays, González-Campoy, Bray, et al., 2008). A pesar de la relación descrita entre la distribución regional del tejido adiposo y las posibles alteraciones metabólicas, diversos estudios han asociado la hipertrofia tanto del tejido adiposo subcutáneo como del tejido adiposo visceral al desarrollo de resistencia a la insulina y dislipidemia, ambas disfunciones metabólicas características del síndrome metabólico (Tandon et al., 2018).

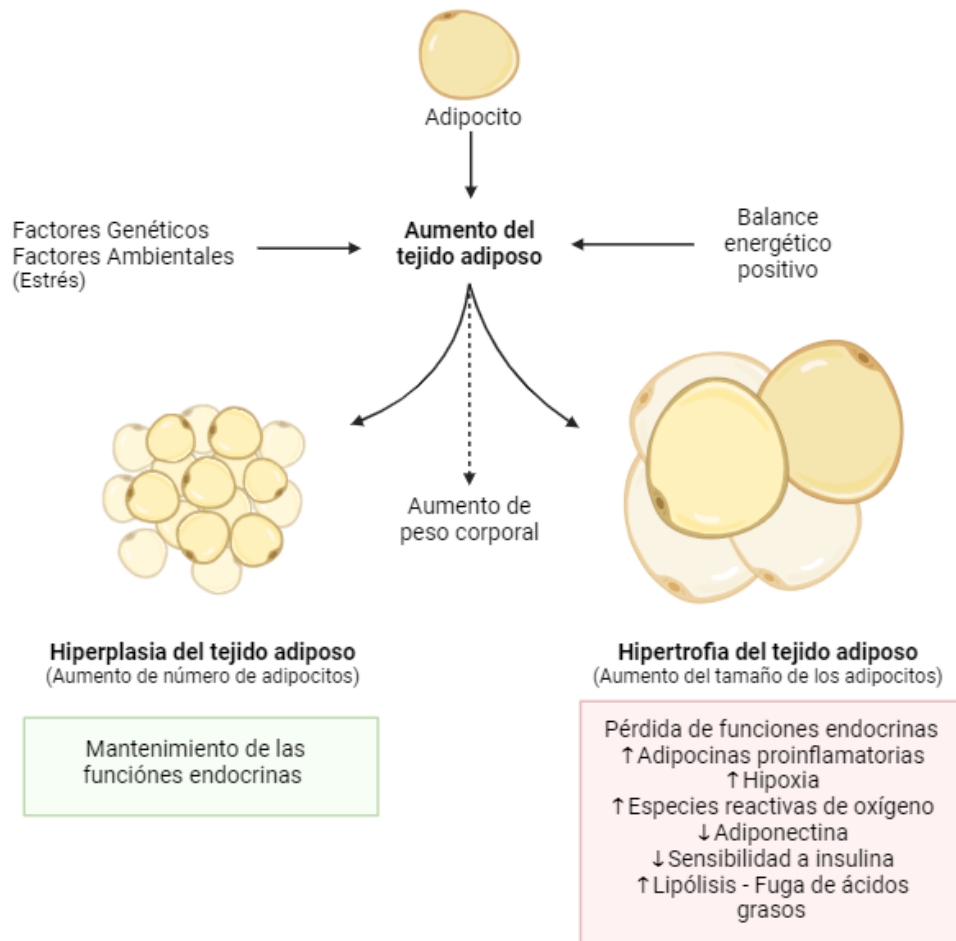


Figura 1. Expansión del tejido adiposo. La masa del tejido adiposo fluctúa dependiendo del balance energético del organismo. El aumento del tejido adiposo se produce a través del aumento de tamaño de los adipocitos, proceso denominado hipertrofia, y de la generación de nuevos adipocitos, proceso denominado hiperplasia, el balance de ambos procesos mantiene la funcionalidad endocrina del tejido. La interacción de factores genéticos y ambientales influyen en el balance entre ambos procesos. Cuando el almacenamiento energético se realiza predominantemente por medio de la hipertrofia de los adipocitos existentes, el tejido pierde su funcionalidad endocrina, provocando una serie de alteraciones metabólicas que derivan en el desarrollo de padecimientos como la hipertensión, dislipidemia y diabetes tipo 2. Imagen adaptada de Choe et al., 2016 , realizada en BioReder.

La hipertrofia del tejido adiposo produce la pérdida de sus funciones endocrinas y conduce a la resistencia a la insulina de este tejido. La hipertrofia se caracteriza por: inducir la activación de una respuesta inflamatoria intracelular al promover la síntesis de adipocinas proinflamatorias, inducir un estado local de hipoxia debido a una deficiencia relativa de la vasculatura, promover un estado de estrés oxidativo, reducir la síntesis de

adiponectina, y afectar la captación de glucosa dependiente de insulina debido a un defecto en el tráfico de GLUT4 (H. E. Bays, González-Campoy, Bray, et al., 2008; Fischer-Posovszky et al., 2007). Como resultado de todas las alteraciones antes descritas, la lipólisis basal de los adipocitos se ve aumentada en un tejido hipertrófico, promoviendo la fuga de ácidos grasos libres a circulación, los cuales pueden ser absorbidos por otros tejidos, como hígado y músculos, propiciando la acumulación ectópica de lípidos y lipotoxicidad (Choe et al., 2016).

El potencial patogénico del tejido adiposo depende tanto de factores genéticos, estilo de vida y entorno ambiental. Cualquier factor que impida la hiperplasia del tejido adiposo, generará hipertrofia como mecanismo de almacenamiento energético (H. E. Bays, González-Campoy, Bray, et al., 2008). Un ejemplo de estos factores son los glucocorticoides, como el cortisol liberado durante etapas de estrés. Los glucocorticoides inducen la diferenciación del tejido adiposo visceral y disminuyen la proliferación del tejido adiposo subcutáneo, estos cambios inducen la hipertrofia y disfunción de los adipocitos, provocando la aparición de hipertensión, dislipidemia y diabetes tipo 2 (H. E. Bays, González-Campoy, Bray, et al., 2008; Lee et al., 2014).

La dislipidemia se puede traducir como una elevada concentración de lípidos en sangre, en forma de ácidos grasos libres, triglicéridos, colesterol, y lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL y VLDL) (Fernández-Travieso, 2016). El aumento de lípidos en sangre aumenta las probabilidades de desarrollar aterosclerosis, que se define como una obstrucción arterial a consecuencia de la formación de una placa compuesta de lípidos, células sanguíneas y otras sustancias de la sangre en la pared interna de las arterias. La acumulación de esta placa produce el estrechamiento arterial y consecuente reducción del suministro de sangre oxigenada a los órganos o músculos irrigados (Fernandez Travieso, 2008) .

Adicional al aumento de lípidos en sangre, la dislipidemia se caracteriza por la reducción de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), encargadas de movilizar el colesterol excedente, distribuido por las LDL, de los tejidos periféricos de vuelta al hígado para su posterior excreción. Existe una estrecha relación entre la dislipidemia y la resistencia a la insulina, mediada en gran medida por el aumento del tejido adiposo visceral (Berberich & Hegele, 2022; Fernández-Travieso, 2016; Rochlani et al., 2017).

La insulina es una hormona secretada por las células beta pancreáticas, su principal función es mantener los niveles de glucosa en sangre al facilitar la captación celular de glucosa, regula el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, e induce el almacenamiento de glucosa como reserva energética en los tejidos hepático, muscular y adiposo, entre otras funciones (Dimitriadis et al., 2011; Wilcox, 2005). La resistencia a la insulina se define como una respuesta biológica atenuada a niveles normales o elevados de insulina, lo que provoca que la captación celular de glucosa se vea comprometida produciendo niveles elevados de glucosa en sangre (Dimitriadis et al., 2011; Fu et al., 2012; Wilcox, 2005). La resistencia a la insulina en el tejido adiposo afecta la inhibición de la lipólisis inducida por la insulina, lo que produce el aumento de ácidos grasos libres en sangre, que a su vez inhibe aún más el efecto antilipolítico de la insulina (Rochlani et al., 2017).

Se han descrito a la obesidad y la resistencia a la insulina como principales factores de riesgo asociados en la patogenia y morbilidad del síndrome metabólico (Fernández-Travieso, 2016). No obstante, la obesidad no es sinónimo de disfunción metabólica, en estudios recientes se ha descrito el papel fundamental de la morfología y funcionalidad del tejido adiposo como factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades metabólicas (Tandon et al., 2018).

ANEXO 3

Trastornos por ansiedad

La Asociación Americana de Psicología (APA por sus siglas en inglés) define a la ansiedad como una “emoción caracterizada por sentimientos de aprensión y síntomas somáticos de tensión en los que un individuo anticipa un peligro, catástrofe o desgracia inminente”. La ansiedad es una emoción normal que surge como una respuesta anticipatoria ante estímulos generales percibidos como potencialmente dañinos, evocando un estado de inquietud, agitación, preocupación e hipervigilancia (Gross & Hen, 2004).

Tanto la ansiedad como el miedo son respuestas emocionales involucradas en la reacción de lucha-huida como respuesta a la exposición a algún estresor. Esta reacción es un mecanismo automático de supervivencia, la cual mediante adaptaciones fisiológicas y conductuales prepara al organismo para enfrentar cualquier estímulo percibido como un riesgo de ataque, daño o amenaza. La ansiedad es considerada una respuesta de acción prolongada orientada al futuro, desencadenada por una amenaza imprecisa o desconocida; mientras que el miedo es una respuesta orientada al presente y de corta duración a una amenaza específica y claramente identificable (Stein & Steckler, 2010).

Desde un punto de vista evolutivo, el miedo y la ansiedad se ha considerado como una respuesta adaptativa que promueve la supervivencia del organismo, alejándolo de situaciones o lugares que implican un riesgo para el individuo (Macías-Carballo et al., 2019). Las respuestas relacionadas con la ansiedad han sido descritas en animales superiores y parecen ser parte de un mecanismo universal por el cual los organismos se adaptan a condiciones adversas (Gross & Hen, 2004).

A pesar de ser una respuesta natural, la ansiedad puede volverse patológica cuando esta emoción surge de manera recurrente como una respuesta innecesaria y desproporcionada ante estímulos percibidos como una amenaza potencial, siendo esta real o supuesta, o inclusive en ausencia de algún estímulo (Cía, 2007; Stein & Steckler, 2010). En condición patológica la respuesta ansiosa es persistente e incontrolable, interfiriendo negativamente en la vida cotidiana de la persona llegando a ser incapacitante (Cía, 2007; Macías-Carballo et al., 2019).

La ansiedad patológica no se expresa siempre de la misma forma bajo las mismas circunstancias, por lo tanto, existen varias manifestaciones clínicas las cuales se han clasificado en diferentes

trastornos de ansiedad (Javaid et al., 2023). Actualmente el DSM-5 ha clasificado a los trastornos de ansiedad en 11 categorías: trastorno por separación, mutismo selectivo, fobia específica, fobia social, trastorno de pánico agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por otra afección médica, trastorno de ansiedad especificado y trastorno de ansiedad no especificado (American Psychiatric Association, 2013).

En general, los trastornos de ansiedad se caracterizan por la presencia de síntomas psicológicos como: ansiedad, miedo, irritabilidad y preocupación; así como síntomas físicos como: palpitaciones, dificultad para respirar, mareos y tensión muscular (Cía, 2007; Szuhany & Simon, 2022). El diagnóstico de cada uno de los trastornos de ansiedad se basa en la gravedad, la frecuencia y la persistencia de un conjunto específico de síntomas que ocurren simultáneamente y están asociados con malestar psicológico significativo y/o deterioro en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes del funcionamiento de la persona (Delgado et al., 2021; Szuhany & Simon, 2022).

Los trastornos por ansiedad se encuentran entre los trastornos psiquiátricos con mayor prevalencia a nivel mundial, se estima que aproximadamente el 4.05% de la población mundial padece algún trastorno de ansiedad, siendo más frecuente en la población femenina, la cual presenta el doble de probabilidad que los hombres a desarrollar algún trastorno por ansiedad (Craske & Stein, 2016; Javaid et al., 2023).

La etiología de los trastornos por ansiedad es multifactorial, involucrando factores biológicos, psicodinámicos, sociales y ambientales (Navas & Baldares, 2012). Estudios epidemiológicos genéticos muestran una agregación familiar moderada de los trastornos de ansiedad, con estimaciones de heredabilidad en el rango del 30 al 50% (Craske & Stein, 2016). En estudios clínicos y preclínicos se ha demostrado una correlación entre el estrés crónico y los trastornos de ansiedad, específicamente se han descrito alteraciones en el funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) responsable de la respuesta fisiológica ante la exposición a un estresor (Navas & Baldares, 2012; Stein & Steckler, 2010).

Los pacientes con trastornos de ansiedad muestran un amplio espectro de patrones de actividad del HHA, así como diferentes mecanismos neurales subyacentes a la sintomatología ansiosa, esta variabilidad se debe a la heterogeneidad de las patologías identificadas como trastornos por

ansiedad (Duval et al., 2015; Stein & Steckler, 2010). Estudios clínicos y preclínicos han descrito la hiper reactividad del eje HHA como un factor que predispone al desarrollo de conductas ansiosas patológicas (Kiecolt-Glaser et al., 2020).

Los trastornos de ansiedad presentan una elevada comorbilidad entre sí y con otros trastornos psiquiátricos como trastornos del estado de ánimo y uso de sustancias (Craske & Stein, 2016). También se ha descrito que los trastorno por ansiedad pueden predisponer al desarrollo e inclusive agravar algunas afecciones médicas como las enfermedades cardiovasculares, enfermedades gastrointestinales, enfermedades pulmonares, cáncer, dolor crónico y migrañas (Szuhany & Simon, 2022)