



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

INDICADORES CONDUCTUALES
TEMPRANOS EN EL DESARROLLO DEL
SÍNDROME METABÓLICO EN RATA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

KARINA BERMEO MORA

DIRECTOR DE TESIS: DR. DAVID E. GARCÍA DÍAZ

REVISOR: DR. DAVID N. VELÁZQUEZ MARTÍNEZ



México, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El trabajo aquí presentado fue realizado en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UNAM, bajo la dirección del Dr. David Erasmo García Díaz. Gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) (Clave del proyecto IN200710, e IN215813). Agradezco a la DGAPA-PAPIIT-UNAM la beca recibida.

Reconocimientos

Se reconoce la colaboración de la Dra. Marcia Hiriart Urdanivia, del Instituto de Fisiología Celular, y del Dr. Enrique Hong Chong, del Departamento de Farmacobiología Sede Sur del CINVESTAV, en las mediciones de insulina; al igual que de la Dra. Marina Martínez Vargas, de la Facultad de Medicina, en la extracción de sangre para esta prueba.

Se reconoce también a la Dra. Irma Zarco Padrón, de la Facultad de Medicina, al proporcionar ratas para algunos de los experimentos del presente trabajo; a la Dra. María De La Luz Navarro Angulo y la Dra. Leticia Verdugo Díaz de la Facultad de Medicina, en cuyo laboratorio se llevaron a cabo las mediciones de presión arterial de los animales.

Al Dr. David Elías Viñas, al Ing. Esteban Ruíz y la Ing. J. Aime Salazar Anguiano, del Departamento de Ingeniería Eléctrica Sede Zacatenco del CINVESTAV, que proporcionaron el equipo para las mediciones de bioimpedancia.

A la Bióloga Isabel Arenas, de la Facultad de Medicina, por su asesoría técnica y ayuda en los experimentos; a Guillermo Luna por la construcción de los laberintos empleados en este trabajo, además al auxiliar de laboratorio Luis Martínez por su valiosa colaboración en el cuidado de las ratas; al Ing. Amado García por la construcción del generador de ruido blanco, a Gabino Borgonio Pérez por su colaboración en la medición de triglicéridos y al Dr. Alfonso Díaz Cárdenas, por su ayuda en los análisis estadísticos. Finalmente al Dr. Enrique Pinzón Estrada, Jefe del Bioterio de la Facultad de Medicina, por proporcionar animales para este trabajo.

“Veamos si puedo plantearlo de manera más clara. Son muchas las personas que, si usted les describe una serie de hechos, le anunciarán cuál va a ser el resultado. Son capaces de coordinar en su cerebro los hechos, y deducir que han de tener una consecuencia determinada. Sin embargo, son pocas las personas que, diciéndoles usted el resultado, son capaces de extraer de los más hondo de su propia conciencia los pasos que condujeron a ese resultado. A esta facultad me refiero cuando hablo de razonar hacia atrás; es decir, analíticamente.”

(Fragmento Estudio en Escarlata (1887), Sir Arthur Conan Doyle)

Agradecimientos

Quiero agradecer de forma especial al Dr. David E. García Díaz, por la oportunidad y la formación que me brindó durante mi estancia en el laboratorio, por sus valiosos comentarios y guía, al igual que a Isabel Arenas por su ayuda durante mi estancia en el mismo; a la UNAM y a la Facultad de Psicología por formarme durante el inicio de lo que será mi carrera profesional.

No puedo perder la oportunidad de dar gracias a la maravillosa familia que tengo, estoy segura que ellos han sido la parte medular y sostén de mis logros. Le doy las gracias a mi mamá, por ayudarme a crecer y cumplir mis metas, además de estar siempre a mi lado y darme la oportunidad de desarrollarme académicamente y, aún más importante, como ser humano. De igual forma, gracias a mi hermano Ricardo, a Ofe, Sara, Ceci, Cris, Beto, Toño, Marce, Juan, Isidro, Jesús, Héctor, a mis pequeños primos y, muy en especial a Jorge, gracias a todos por brindarme siempre su apoyo incondicional, por acompañarme en las desveladas, por su guía, por tanta alegría y la confianza que siempre han depositado en mí.

A Héctor Castro por su amistad, por enseñarme y por darme la mano siempre que la necesité; a mis compañeros de laboratorio Celeste, Cinthya y Adrián, por su amistad, por tanto tiempo compartido y su valiosa ayuda en los experimentos. También al Dr. Víctor Rodríguez, por hacerme dudar hasta de mi nombre y a los profesores que contribuyeron a mi formación profesional y a los miembros de mi sínodo, por sus acertados comentarios para que este trabajo se presentara de la mejor manera.

Finalmente, gracias a mis amigos y a las personas que he encontrado en mi camino, por todos los buenos momentos, palabras de apoyo y sonrisas que me han dado por tantos años.

ÍNDICE

Abreviaturas.....	8
Resumen	10
I. Introducción.....	11
II. Antecedentes.....	12
1) Síndrome Metabólico.....	12
2) Fisiopatología del Síndrome Metabólico.....	13
3) Exceso de consumo calórico y aumento de azúcar en la dieta.....	13
4) Tejido Adiposo y Obesidad.....	14
5) Composición corporal de un organismo.....	17
6) Índice de Masa Corporal.....	18
7) Glucosa y tolerancia alterada a la glucosa.....	20
8) Insulina y sus Alteraciones.....	20
9) Dislipidemia.....	21
10) Hipertensión.....	22
11) Modelos Animales en SM	23
12) Aprendizaje y memoria.....	25
12.1 Memoria de Trabajo.....	28
12.2 Memoria Espacial.....	28
12.3 Olvido.....	30
13) Laberinto de Barnes.....	32

14) Ansiedad.....	33
14.1 Laberinto Elevado en Cruz	34
15) Síndrome metabólico y sus alteraciones cognitivas	34
III. Justificación.....	36
IV. Planteamiento del problema.....	36
V. Hipótesis.....	37
VI. Objetivos.....	38
VII. Metodología.....	38
VIII. Resultados.....	53
IX. Discusión.....	93
X. Conclusiones.....	107

Referencias

Abreviaturas

- (ANSA) Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria
- (ATP III) The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
- (BA) Brazos abiertos
- (BC) Brazos cerrados
- (BF) Grasa corporal
- (BIA) Análisis de impedancias bioeléctricas
- (BNDF) Factor neurotrófico derivado de cerebro
- (CREB) cAMP response element-binding
- (FFA) Ácidos grasos libres
- (FFM) Masa libre de grasa
- (HDL) Lipoproteínas de alta densidad
- (HGO) Producción de glucosa hepática
- (IMC) Índice de masa corporal
- (LDL) Lipoproteínas de baja densidad
- (LEC) Laberinto elevado en cruz
- (LPM) Latidos por minuto
- (LTP) Potenciación a largo plazo
- (MLP) Memoria a largo plazo
- (NMDA) *N*-metil *D*-aspartato

(OMS) Organización Mundial de la Salud

(PS) Presión sanguínea

(RI) Resistencia a la insulina

(SM) Síndrome metabólico

(TAB) Tejido adiposo blanco

(TAP) Tejido adiposo pardo

(TBW) Peso total de agua en el cuerpo

(TG) Triglicéridos

(TOBEC) Conductividad eléctrica corporal total

RESUMEN

El síndrome metabólico (SM) es una patología que se compone por al menos tres de los siguientes criterios clínicos: obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia y procesos cerebrales inflamatorios; que pueden generar complicaciones más severas en el organismo como diabetes tipo II o cáncer. Asimismo, este conjunto de anomalías pueden tener como resultado un deterioro cognitivo.

El objetivo de este trabajo fue identificar si durante la instalación del SM existen marcadores conductuales tempranos; para ello, nuestro grupo de trabajo empleó un modelo de SM con ratas macho cepa Wistar de ocho semanas de edad. Los animales se pusieron bajo una dieta control y otra donde se administró una dieta alta en carbohidratos (sacarosa al 20% p/v) durante ocho semanas. Se evaluó el nivel de ansiedad en las ratas mediante el laberinto elevado en cruz (LEC), al igual que cambios en la memoria espacial por medio del laberinto de Barnes; asimismo, se estimó el estado metabólico de este grupo a las seis semanas de tratamiento.

Desde el punto de vista metabólico, se obtuvieron incrementos en los niveles de triglicéridos, insulina y alteraciones en la curva de tolerancia a la glucosa, además de mayor ingesta de carbohidratos. En la parte cognitiva, se observaron mayores niveles de ansiedad, además de alteraciones en la curva de aprendizaje en el parámetro de latencia, tanto en la primaria como en la total, antes de la adquisición del SM. Por lo tanto, se podrían detectar cambios discretos en tareas dependientes de hipocampo, antes de la expresión del SM.

Palabras clave

Síndrome metabólico, marcadores conductuales tempranos, memoria espacial, laberinto de Barnes, ansiedad, laberinto elevado en cruz.

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es definido como un conjunto de síntomas y signos que incluyen: hiperinsulinemia, adiposidad central, dislipidemia, procesos cerebrales inflamatorios y enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión; por lo tanto, representa un factor elevado de riesgo para el desarrollo de numerosas patologías, entre las cuales se pueden mencionar, diabetes tipo II, algunas formas de cáncer, hígado graso, cálculos biliares. Estas anormalidades se asocian con deterioro cognitivo leve (Frisardi *et al*, 2010). Para el desarrollo del SM pueden influir elementos tanto genéticos como ambientales, por ejemplo, el estilo de vida, la dieta excesiva de calorías o el sedentarismo. En la actualidad el SM es un problema que está afectando a gran parte de la población a nivel mundial.

En un estudio clínico (Tytmonas, 2006) se sugiere que el aumento progresivo en el índice de masa corporal (IMC), incrementa la probabilidad de adquirir SM a través del tiempo, además se ha reportado que las personas con un IMC elevado y que va en aumento, tienden a obtener puntuaciones bajas en tareas de habilidad cognitiva en general (Sabia, Kivimaki, Shipley, Marmot & Singh-Manoux, 2009). Es posible medir el impacto de la dieta en un organismo gracias al IMC, éste es un cálculo con el cual se puede definir clínicamente el peso adecuado, el grado de sobrepeso u obesidad de un organismo, ya que no es suficiente medir por separado la talla y el peso de una persona. Este índice ayuda a estimar la grasa total que posee un organismo mediante el cálculo realizado por una expresión matemática. Además de este procedimiento, a lo largo del tiempo, se han generado algunas otras técnicas que ayudan a la estimación de grasa corporal, por ejemplo, la técnica por impedancia.

En el presente trabajo se propone determinar si elevados niveles de masa corporal están relacionados con la aparición de marcadores conductuales tempranos del SM que puedan ser identificados por cambios en la memoria espacial.

Los modelos animales proporcionan una aproximación a los mecanismos que operan en diferentes patologías presentes en los humanos. En este trabajo el modelo animal

consiste en someter a ratas macho cepa Wistar a una dieta alta en sacarosa (20% p/v), como factor de riesgo para el desarrollo de SM.

II. ANTECEDENTES

1) Síndrome Metabólico

La asociación de factores de riesgo cardiovascular se ha descrito desde hace varios años. En 1988, Reaven describió que la agrupación de intolerancia a la glucosa, hipertensión, hipertrigliceridemia y disminución del colesterol de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés), tendían a manifestarse en conjunto y así llamo a este grupo de anomalías con el nombre de síndrome X, destacando su asociación con la morbilidad y mortalidad cardiovascular. El síndrome ha recibido diferentes nombres: síndrome de resistencia a la insulina, síndrome plurimetabólico, cuarteto de la muerte, síndrome dismetabólico cardiovascular y más recientemente, propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de Síndrome metabólico (Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico, 2002).

Inicialmente, esta enfermedad fue caracterizada como un conjunto de datos fisiopatológicos, que son: dislipidemia, hipertensión, hiperglucemia, hiperuricemia y/o microalbuminuria, obesidad, hiperinsulinemia, estados proinflamatorios y estados protrombóticos; todos estos interactúan entre sí con la participación de factores genéticos y ambientales. Recientemente, de acuerdo con los criterios establecidos por The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP III), los criterios pueden ser: hiperinsulinemia, adiposidad central, dislipidemia, procesos cerebrales inflamatorios y enfermedades cardiovasculares (Halley *et al*, 2007; Rojas *et al*, 2010). El diagnóstico de SM se establece cuando las personas reúnen tres de los criterios antes mencionados. Este síndrome puede derivar en diversas enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II, algunas formas de cáncer, cálculos biliares, entre otras (Grundy *et al*, 2004).

Una explicación para el excesivo número de personas con SM durante las últimas décadas, puede ser el elevado contenido de carbohidratos en la dieta (Martínez,

2011). La adquisición de SM se ha asociado con el incremento en la predisposición a deterioro cognitivo, de tal manera que la identificación de marcadores tempranos en este rubro puede ser una estrategia de diagnóstico temprano de ésta enfermedad (Yaffe *et al*, 2004).

2) Fisiopatología del Síndrome Metabólico

Durante la aparición del SM, se dan diversas alteraciones en el organismo, generadas por la participación de factores genéticos y ambientales. No se conoce la causa principal para el desarrollo de esta enfermedad, sin embargo, se ha sugerido que el sobrepeso y la obesidad, además de cambios hormonales, principalmente en niveles de insulina y la edad, pueden contribuir de manera importante al desarrollo de la misma.

3) Exceso de consumo calórico y aumento de azúcar en la dieta

Una caloría es la energía calorífica que se necesita, con presión normal (1 atm), para incrementar la temperatura de 1 gr de agua en 1 °C. Es ideal que se consuma alrededor de 2,100 kcal al día, pero actualmente existe un exceso en el consumo de las mismas, generando sobrepeso y obesidad.

Se ha demostrado que varios alimentos influyen en más de un componente del SM, por ejemplo, los refrescos pueden aumentar el riesgo de obesidad abdominal, hiperglucemia, baja en colesterol HDL y la hipertrigliceridemia (Kimokoti *et al*, 2012).

El consumo de azúcar refinada ha incrementado de forma alarmante en los últimos años, además del consumo calórico y el sedentarismo, lo cual conlleva a un menor gasto energético. Este aumento se ha relacionado con cambios en el tejido adiposo y aumento de obesidad en la población general; un ejemplo de este fenómeno es México, ya que la obesidad se ha triplicado desde 1980 al 2010 (ANSA, 2010).

4) Tejido adiposo y obesidad

El tejido adiposo está constituido por los tejidos adiposos blanco (TAB) y pardo (TAP). El primero, se ha asociado con el albergue de la mayor parte de las reservas energéticas de un organismo, además de poseer actividad metabólica y endócrina. Está constituido por adipocitos, adaptados para almacenar y liberar ácidos grasos bajo la forma de triglicéridos (TG), además son susceptibles de modificar su diámetro y volumen, según almacenen más o menos TG. Este tipo de tejido adiposo cuenta con gran diversidad de receptores, como son receptores a insulina, receptores adrenérgicos, receptores a glucocorticoides, receptores a la hormona de crecimiento, entre muchos otros.

Anatómicamente, el tejido adiposo puede distinguirse en superior e inferior, diferenciación que coincide con su distinto comportamiento metabólico y biológico; además, los adipocitos, considerados una glándula endocrina, secretan una variedad de moléculas activas (adipocitocinas), como leptina, adiponectina, resistina, TNF-alfa e interleucina 6, que contribuyen a la resistencia periférica de insulina (González-Yañez, Madero-Fernández del Castillo, Martínez-Ordaz & Serrano-Gallardo, 2010).

Los puntos de referencia para distinguir la grasa superior de la inferior son, entre la articulación de las vértebras L4 y L5, y por arriba del ombligo. La localización de la grasa superior puede dividirse, como se ilustra en la Figura 1.

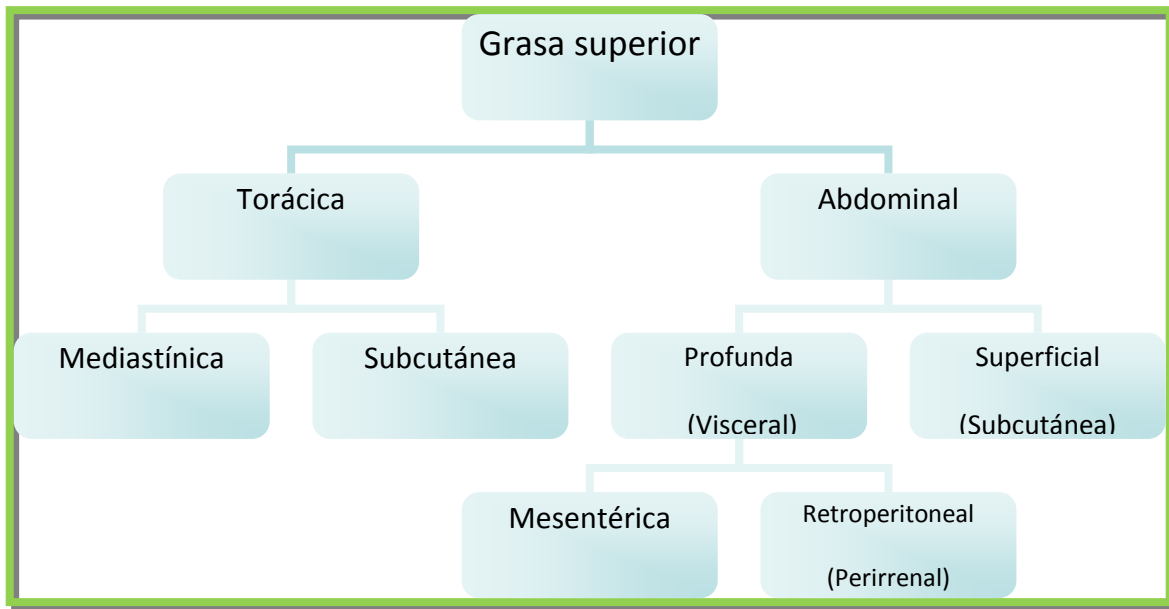


Figura 1. Localización de la grasa superior.

El TAP se asocia con una función calorigénica, está ricamente vascularizado e innervado, en relación con su elevada tasa metabólica. El frío y la alimentación, estimulan este tejido por la activación de la vía hipotálamo-simpático-TAP.

Existen alteraciones en el equilibrio entre la proporción de éstos tejidos en un organismo, como en la obesidad, que es definida como una acumulación anormal o excesiva de grasa. El aumento de volumen en tejido adiposo blanco durante esta condición, puede deberse a un aumento en el tamaño de los adipocitos, constituyendo la forma hipertrófica (asociada con complicaciones metabólicas en obesidad abdominal), característica de las obesidades leves y medianas, a un aumento del número de los adipocitos, o forma hiperplásica, presente siempre en las grandes obesidades; se encuentran más casos de esta forma en la obesidad infantil. TAP modula el gasto energético en respuesta a variaciones en la ingesta; por lo tanto, los excesos alimentarios serían disipados como calor, evitando el aumento del peso corporal. La actividad de TAP disminuye con la edad, coincidiendo con aumento del tejido adiposo blanco.

Las consecuencias de la obesidad generan además de un aumento en el tejido adiposo, elevaciones en la circulación de ácidos grasos libres (FFA por sus siglas en inglés) y adipocinas, las cuales generan un estado proinflamatorio y protrombótico, resistencia a la insulina (RI) en el músculo, lo que contribuye a una elevación de glucosa en plasma. A largo plazo, una alta concentración de FFA puede perjudicar la función de células beta pancreáticas a través de lipotoxicidad, que puede generar, entre otras anomalías, aumento en la producción de glucosa hepática (HGO por sus siglas en inglés) y el aumento en los niveles de glucemia; además, induce alta concentración de TG en plasma, bajas concentraciones de HDL e incremento en la presión sanguínea (PS) (Grundy, 2012). En la Figura 2 se muestra un esquema de las consecuencias de la obesidad.

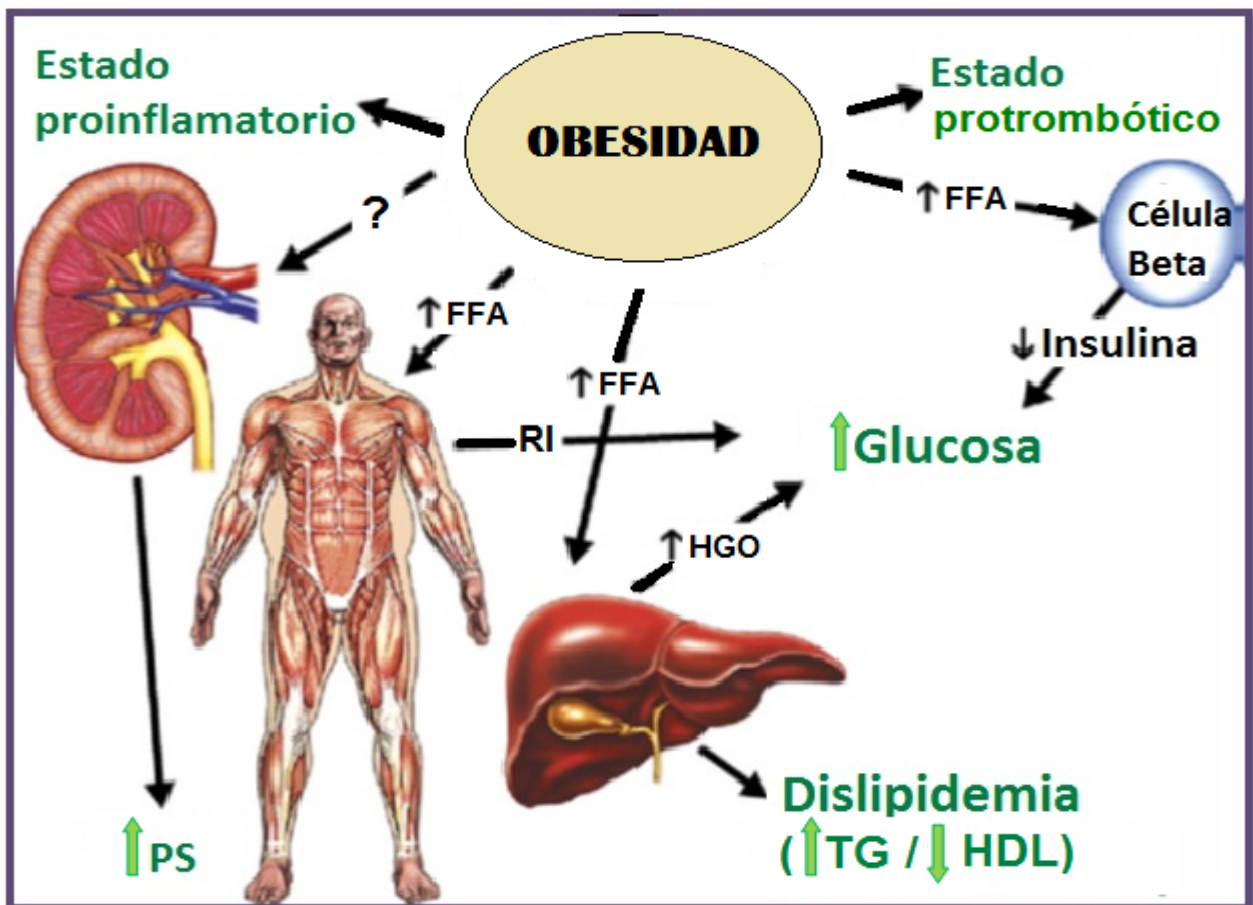


Figura 2. Consecuencias de obesidad. Modificado de Grundy (2012).

El aumento en el tejido blanco y la obesidad central, se establecen como uno de tres de los criterios para el diagnóstico del SM, ya que las implicaciones en las que deriva este síndrome son de alto impacto para el organismo modificando las proporciones en su composición corporal.

5) Composición corporal de un organismo

La composición de un organismo se refleja en la acumulación de nutrientes durante su vida. Estos nutrientes se encuentran en las células, en los tejidos y en los órganos para desarrollar su masa, definir su forma y realizar sus funciones (Salazar, 2011).

Se han desarrollado diferentes técnicas para obtener la composición corporal de un organismo, algunos ejemplos son: el método por Carcass, TOBEC (Conductividad Eléctrica Corporal Total), Absorciometría de Rayos Equis de Energía Dual y Análisis de Impedancias Bioeléctricas (BIA). Este último, se ha popularizado en recientes años en la evaluación de la composición del cuerpo y en estatus de los fluidos del mismo. La bioimpedancia describe las propiedades eléctricas pasivas de materiales biológicos; aún en los casos donde no existe un transductor específico para la medición de impedancias, existen técnicas en las que se emplean 2 o más electrodos (Rutter, Hennoste, Wars, Cornish & Thomas, 1998).

A pesar de la percepción general de que BIA mide grasa corporal, la tecnología determina en realidad la impedancia eléctrica de los tejidos del cuerpo que proporciona un estimado del peso total de agua en el cuerpo (TBW por sus siglas en inglés). Usando los valores de TBW, derivado de un análisis de impedancias bioeléctricas, se puede estimar la masa libre de grasa en el cuerpo (FFM por sus siglas en inglés) y la grasa en el cuerpo (BF por sus siglas en inglés), ambas se encuentran distribuidas en diferentes proporciones dependiendo del peso total del organismo, como se muestra en la Figura 3.

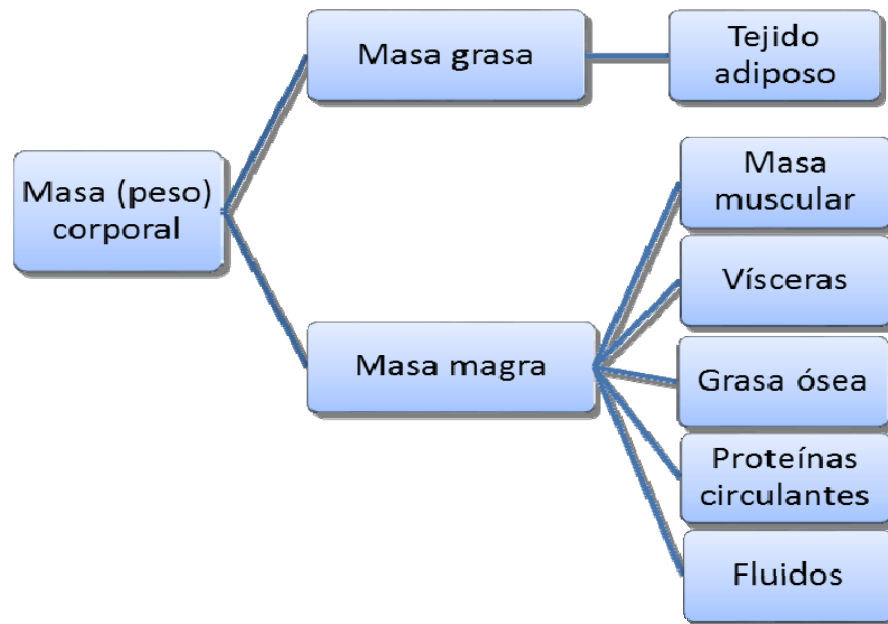


Figura 3. Composición corporal de un organismo.

En un adulto sano, la masa grasa tiene valores del 10 al 20% total en el hombre, mientras que en la mujer del 15 al 30%, el resto es masa magra, que está constituida en un 40% por la musculatura esquelética. En condiciones patológicas como la obesidad, estos valores se ven alterados.

También BIA se usa para medir la estimación de la masa celular del cuerpo y del peso total de agua en el cuerpo en otras condiciones clínicas (Salazar, 2011).

Existe un valor calculado llamado IMC que permite estimar la grasa que tiene un organismo, el cual relaciona el peso y la estatura de un individuo.

6) Índice de Masa Corporal

Es conocido también como Índice de Quetelec, es un cálculo con el cual se puede estimar la grasa total que posee un organismo y, de esta forma, definir clínicamente el peso adecuado, el grado de sobrepeso u obesidad de un individuo (Puche, 2005). Este cálculo es realizado dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2) (Brown et al, 2000).

Según la OMS, es posible clasificar el estado nutricional de un individuo de acuerdo con el puntaje que éste obtenga en su IMC, la cual se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de la OMS del estado nutricional de acuerdo con el IMC.

Clasificación	IMC (kg/m ²)	
	Valores principales	Valores adicionales
Infrapeso	< 18.50	< 18.50
Delgadez severa	<16.00	<16.00
Delgadez moderada	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Delgadez aceptable	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Sobrepeso	≥ 25.00	≥ 25.00
Preobeso	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obeso	≥ 30.00	≥ 30.00
Obeso tipo I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obeso tipo II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obeso tipo III	≥ 40.00	≥ 40.00

En adultos (20 a 60 años) estos valores son independientes de la edad y son para ambos sexos.

A pesar de que sobrepeso y obesidad suelen usarse como sinónimos, el primero se refiere al exceso de peso en comparación con la altura de un organismo, mientras que el segundo se relaciona con la abundancia de grasa corporal o altos niveles de adiposidad en el cuerpo (Brown *et al*, 2000). Según la clasificación de la OMS, al obtener las puntuaciones de IMC, los individuos con valores entre 25 y 29.9 kg/m², se clasifican con sobrepeso y preobesidad; mientras que las personas entre el rango de 30 a 40 kg/m² de IMC, son clasificadas con obesidad.

La obesidad ha ido en aumento en los últimos años y, como consecuencia, también los cambios fisiopatológicos que desembocan en patologías como el SM. Otra de las consecuencias de la obesidad es el incremento en los niveles de glucosa que circulan por el torrente sanguíneo.

7) Glucosa y tolerancia alterada a la glucosa

La glucosa forma parte de los carbohidratos que ingerimos y es uno de los monosacáridos más abundantes en la dieta; además, es el principal regulador de la secreción de insulina (Barret, 2012).

La tolerancia alterada a la glucosa es un estado metabólico caracterizado por niveles de glucosa mayores a los normales (70-100 mg/dL), pero no suficientes para diagnosticar diabetes (>126 mg/dL) (International Diabetes Federation, 2011).

La tolerancia alterada a la glucosa es diagnosticada en humanos cuando:

- La glucosa plasmática, 2 horas después de ingerir 75 gr de glucosa, es superior a 7.8 mmol/L (140 mg/dL), pero inferior a 11.1 mmol/L (200 mg/dL). Estas mediciones son realizadas mediante la curva de tolerancia a la glucosa.
- La glucosa plasmática en ayuno es menor a 7 mmol/L (126 mg/dL).

Cuando se presenta una alteración en la sensibilidad de insulina por los tejidos o en la secreción de la hormona, las células β sanas pueden compensar estas alteraciones al aumentar su secreción, pero una compensación insuficiente provoca la aparición de la intolerancia a la glucosa. Cuando la hiperglucemia se vuelve permanente, la función de la célula β se deteriora progresivamente: la secreción de insulina se altera y la degranulación de la célula β se vuelve evidente, además de una disminución del número de estas (Martínez, 2011).

Otro de los criterios establecidos para el diagnóstico de SM, es que el organismo cuente con altos niveles de glucosa. Además, se ha descrito que alteraciones en los niveles de insulina repercuten directamente en los niveles de glucosa (Grundy, 2012).

8) Insulina y sus alteraciones

La insulina es una hormona producida por el páncreas, específicamente por las células β . Esta hormona resulta esencial para mantener niveles homeostáticos del

metabolismo de la glucosa, ya que conserva las concentraciones en plasma en niveles óptimos para el organismo, además también de conservar los niveles de la grasa y las proteínas (Barret, 2012). La insulina aumenta el transporte de glucosa en el músculo y el tejido adiposo e inhibe la producción de glucosa hepática, sirviendo así como el principal regulador de concentraciones de glucosa en sangre; también estimula el crecimiento y la diferenciación celular, promueve el almacenamiento de sustratos en grasa, en hígado y músculo por estimulación de la lipogénesis (Saltiel & Kahn, 2001).

La secreción de insulina puede alterarse generando dos condiciones, hiperinsulinemia y RI. La hiperinsulinemia se da debido a que se requiere secretar más insulina para mantener la glucosa en niveles normales o casi normales (Reaven, 2005), mientras que la RI es un estado en el cual se produce una respuesta menor a la normal de esta hormona, con concentraciones normales. Al inicio, el páncreas puede aumentar la secreción de insulina para contrarrestar la resistencia, pero con el tiempo las células pancreáticas fallan debido a las altas concentraciones de insulina que mantuvieron anteriormente (Martínez, 2011).

Muchos investigadores creen que la RI media la mayoría de los componentes del SM, ya que la alteración en esta hormona rompe con la regulación de gran parte de los procesos homeostáticos de un organismo; se ha encontrado que la mayoría de las personas que cursan con SM tienen RI (Grundy, 2012).

La combinación de RI e hiperinsulinemia, dan como resultado tolerancia alterada de glucosa, hipertensión, altas concentraciones de TG en plasma y bajas cantidades de HDL; estas dos últimas características, entre otras, dan como resultado otro de los criterios para el diagnóstico de SM, la dislipidemia (Reaven, 2005).

9) Dislipidemia

La dislipidemia es uno de los principales componentes del SM; se presenta clínicamente como una elevación de los niveles séricos de TG (trigliceridemia),

aumento en el nivel de partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés) y disminución de HDL (Vinik, 2005).

En el SM, la dislipidemia se asocia principalmente con alteraciones en el nivel de TG (trigliceridemia). En modelos animales con ingesta alta en sacarosa, se ha encontrado que el deterioro del perfil de lipoproteínas induce obesidad (Mantha, Palacios & Deshaies, 1999).

Se ha encontrado también, que el incremento en TG por manipulación farmacológica conlleva a menor rendimiento en tareas de memoria, por ejemplo en el laberinto de Morris y laberinto en T; por el contrario, la baja en TG con ayuda de medicamentos como Genfibrozil, mejora las habilidades en tareas de aprendizaje y memoria (Farr *et al*, 2008). Estos hallazgos pueden sugerir que la elevación de TG repercute en la eficacia de las habilidades cognitivas.

Además de alteraciones lipídicas, otro de los criterios establecidos en el diagnóstico de SM, es la hipertensión.

10) Hipertensión

La hipertensión es un problema importante de salud pública que se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades cardíacas y vasculares. El concepto de hipertensión se refiere al hecho de que la sangre viaja por las arterias a una presión mayor de la deseable para la salud. Según la OMS ésta se definió como la elevación persistente de la presión sanguínea sistólica, que es cuando el corazón se contrae y envía un torrente de sangre a las vías circulatorias, o de la presión diastólica, que se da cuando el corazón se relaja entre latidos y disminuye la presión de las vías circulatorias, o de ambas simultáneamente, por encima de los límites considerados como normales; éstos son, por debajo de 140 para la sistólica y por debajo de 85 para diastólica. En la Tabla 2 se muestra la clasificación y los valores de presión arterial.

Tabla 2. Valores de presión arterial.

Presión Arterial	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Óptima	<120	<80
Normal	120 - 129	80 – 84
Normal Alta	130 - 139	85 – 89
Hipertensión Grado 1	140 - 159	90 – 99
Hipertensión Grado 2	160 - 179	100 – 109
Hipertensión Grado 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90

Otro indicador del estado de la presión arterial se denomina presión arterial diferencial; éste se obtiene de la diferencia resultante entre la presión sistólica y diastólica. Si la cifra obtenida es superior al 50% de la presión sistólica, suele relacionarse con síndrome cardiaco hiperkinético.

En el SM, uno de los criterios de diagnóstico es hipertensión, debido a que existen cambios importantes en la presión arterial y alto riesgo cardiovascular; estos cambios se han atribuido a modificaciones en los niveles de insulina (Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico, 2002).

Los criterios antes mencionados, y otros como procesos cerebrales inflamatorios, conforman al SM. Esta patología puede reproducirse en modelos animales con ratas.

11) Modelos animales en SM

Los modelos animales permiten un acercamiento a diversos procesos patológicos similares al humano; para una aproximación al SM, existen una gran variedad de éstos. Dependiendo de la manipulación experimental que se realice, serán los cambios o criterios de SM que desarrollarán.

Existen modelos de ratones genéticamente modificados, uno de los más usados es el modelo *ob/ob*. Estos ratones carecen de leptina funcional y son hiperfágicos; además presentan obesidad, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia e hiperglucagonemia. Otros modelos relacionados con la falta de receptor a la leptina son ratones *db/db* y ratas *fa/fa* (Larqué *et al*, 2011). Otra aproximación es con ratas espontáneamente hipertensas, que cuentan con una mutación recesiva que genera una gran acumulación de grasa, además de hiperlipidemia, altas concentraciones de TG y colesterol, RI e hipertensión (Fellmann, Nascimento, Tibirica & Bousquet, 2012). Además, la intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, se han observado en cepas de otros modelos genéticamente modificados en ratas, entre éstas pueden incluirse, ratas Otsuka Long Evans Tokushima, no obesos como Goto-Kakazaki, entre otros por mencionar (Larqué *et al*, 2011).

La dieta juega un papel esencial dentro del equilibrio metabólico de un organismo, por esta razón, además de los modelos basados en manipulación genética, se han desarrollado aproximaciones con cambios en la cantidad de azúcar y grasa que se proporciona a las ratas para generar SM.

La dieta alta en grasas puede provocar la activación de respuesta al estrés intracelular y modificaciones en las redes de señalización hormonales e inflamación en los órganos. Los cambios fisiológicos observados por las dietas altas en grasas, dependerá en gran medida de la cantidad y tipo de grasa que se emplee. Generalmente varía del 30 al 60%, y proviene de grasas como manteca de cerdo, aceite de soya, de oliva o de pescado, grasa de coco o mantequilla (Larqué *et al*, 2011). Los resultados de la ingesta alta en grasa, generan el aumento del peso corporal y tejido adiposo, acompañado del aumento en FFA, colesterol, TG, aumento en los niveles de glucosa e insulina; dando lugar a la RI, hígado graso y acumulación de albuminuria (Larqué *et al*, 2011; Fellmann *et al*, 2012).

La dieta alta en carbohidratos, como sacarosa al 20 o 30% (p/v), o fructosa al 60 u 80% (p/v) en el agua para beber, también genera alteraciones a nivel metabólico, como son: el aumento en peso corporal, el incremento de masa en el tejido adiposo, cambios en la prueba de tolerancia a la glucosa, el aumento en la presión arterial y

en el nivel de TG en plasma, además de RI, liberación de factores inflamatorios y especies reactivas de oxígeno (Larqué *et al*, 2011).

En el presente trabajo, fue empleado uno de los modelos donde es manipulada la dieta que se proporciona a los animales; en este caso, sacarosa al 20% (p/v) en el agua para beber y alimento *rat chow* normal. Esta dieta fue empleada en ratas macho cepa Wistar adultos jóvenes, de ocho semanas de edad; esta cepa no muestra susceptibilidad hacia el desarrollo de SM o diabetes. La cantidad de sacarosa que se proporciona en esta dieta, asemeja el consumo en humanos; además, de acuerdo a la caracterización de este modelo, las ratas adquieren al menos tres de los criterios de SM a las ocho semanas de tratamiento con sacarosa (Larqué *et al*, 2011).

Los cambios metabólicos generados por el alto consumo en sacarosa, pueden dar lugar a alteraciones en habilidades cognitivas que rigen la conducta; sin embargo, es importante describir qué es el aprendizaje, qué es la memoria y sus tipos; para de esta manera lograr entender qué cambios se han encontrado en este rubro cognitivo.

12) Aprendizaje y Memoria

El aprendizaje es un mecanismo biológico para enfrentar al mundo cambiante, que permite al organismo evolucionar a nuevas formas de conducta de modo muy rápido; éste es definido como cambio en la conducta debido a la experiencia (Chance, 2001). Es el proceso mediante el cual los humanos y otros animales adquirimos conocimientos sobre el mundo, la mayoría de los aspectos de conducta humana implican cierta forma de aprendizaje (Kandel & Schwartz, 1997).

El aprendizaje puede ser de tipo no asociativo o asociativo, el primero es un cambio conductual que se presenta como consecuencia de la exposición repetida a un estímulo que no está relacionado con otro y que genera cambios en la respuesta de dicho estímulo; ejemplos de éste son la habituación y la sensibilización, mientras que el aprendizaje asociativo es un cambio conductual debido a la exposición repetida de

estímulos relacionados con contigüidad temporal, que tiene consecuencias y validez predictiva dadas entre el estímulo y la consecuencia de la ejecución de cierta conducta. Ejemplos de éste, son el condicionamiento clásico y el condicionamiento operante (Kandel & Schwartz, 1997).

La memoria es una forma fundamental de cognición que guía la conducta (Kandel *et al*, 1997), la cual permite el almacenamiento, retención y evocación de lo que se aprende; por lo tanto, ambos procesos son propiedades del sistema nervioso, que permiten adquirir, retener y evocar diferentes tipos de información. Ambos mecanismos, tanto del aprendizaje como de la memoria, dan oportunidad de tomar ventaja al contar con experiencias previas para ayudar a resolver una multitud de problemas con los que el organismo se enfrenta al ambiente.

A lo largo del tiempo se han creado diferentes modelos de los tipos de memoria, inicialmente se ha definido con base en su duración como memoria a corto y a largo plazo (MLP); los primeros en realizar esta distinción fueron Atkinson y Shiffrin en el año de 1968, quienes propusieron que la memoria a corto plazo tiene una duración de segundos a minutos o algunas veces horas, suele ser momentánea y transitoria, mientras que la MLP persiste en el tiempo, en la cual no se necesita ser consciente de la información que se adquiere y tiene la cualidad de poder evocarse cuando el individuo la requiera (Bermúdez-Rattoni & Fernández-Ruíz, 2008).

Anteriormente se propuso un modelo de taxonomía de la memoria, también llamado “Sistemas Múltiples de Memoria” propuesto por Tulving en 1985, el cual es un sistema de memoria que se define como la interacción entre los mecanismos de adquisición, retención y evocación que utilizan ciertas reglas de operación. El término sistemas múltiples de memoria se refiere a la idea de que dos o más sistemas son caracterizados por reglas de operación fundamentales, pero totalmente diferentes.

Este modelo se divide a su vez en otros tipos de memoria que son, la memoria declarativa (que se compone de hechos y eventos) y la memoria no declarativa (que se divide en cuatro subsistemas que son, el de habilidades y hábitos, priming, aprendizajes asociativos y aprendizajes no asociativos). Su diferencia radica en sus

métodos de medición y su ubicación en el sistema nervioso, para la primera se utilizan pruebas de medición explícitas, en las cuales se requiere de un recuerdo consciente de la información, además de capacidades cognitivas complejas, tales como comparación y evaluación; mientras que para la segunda, se usan pruebas de tipo implícito, como son aquellas en las que la experiencia altera la conducta inconscientemente sin tener acceso a ningún recuerdo nemónico, además de ser de carácter automático. En la Figura 4 se muestra la clasificación taxonómica de los sistemas de memoria en el cerebro.

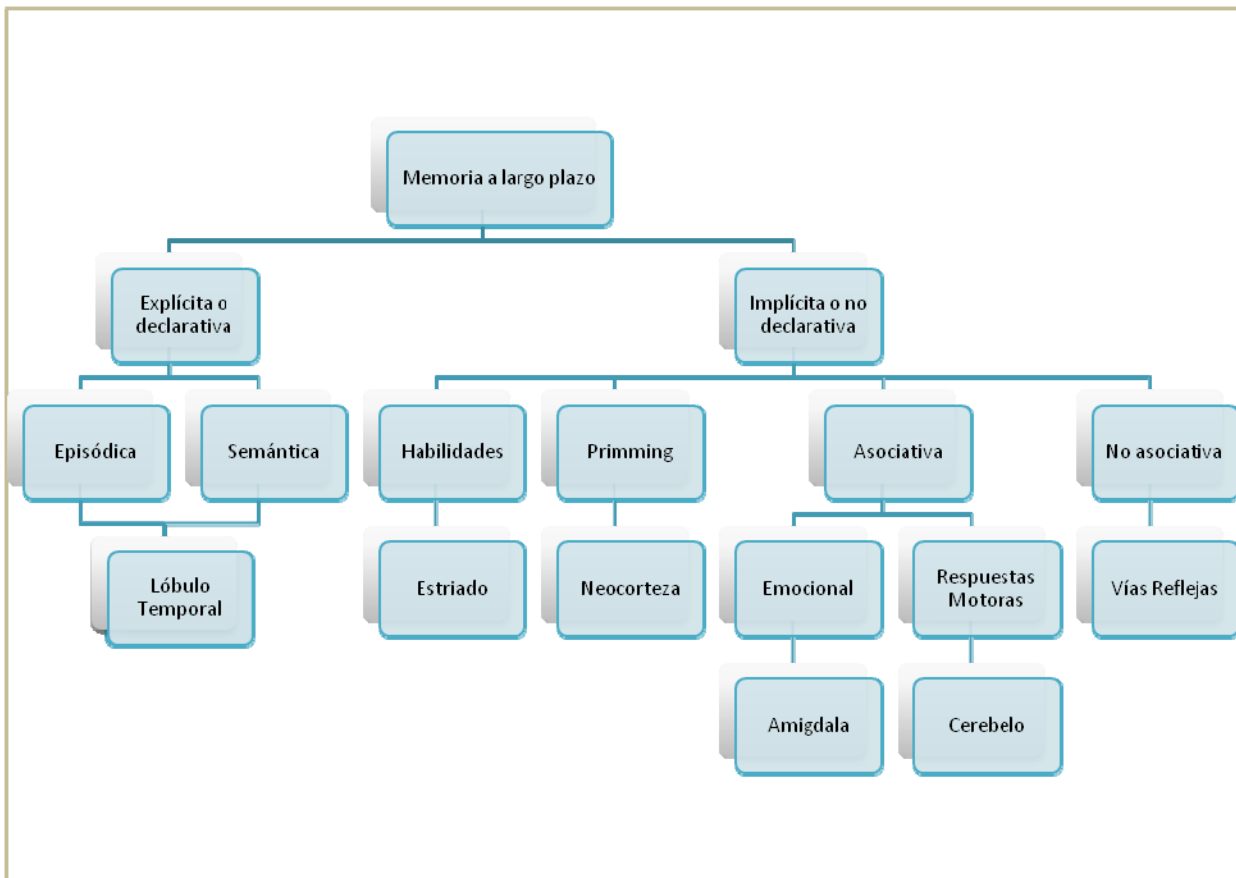


Figura 4. Taxonomía de los sistemas de memoria en el cerebro. En él se esbozan los diferentes tipos de aprendizaje y memoria, además de los sistemas cerebrales que se cree subyacen en cada forma de memoria. El daño en algún sistema de memoria puede no tener efecto, inhibir o mejorar los otros sistemas (modificado de Schellinck, 2010; tomado de Squire, 2004, Fig. 1, p. 173.)

Con el tiempo se han propuesto también otros modelos que hacen referencia al funcionamiento de la memoria, por ejemplo, la memoria de trabajo.

12.1 Memoria de trabajo

Otro tipo de memoria que es fundamental para diversos organismos es la memoria de trabajo, este término evolucionó a partir de la memoria a corto plazo; este último se refiere al almacenamiento temporal de la información, mientras que la memoria de trabajo se refiere al almacenamiento y manipulación de la misma (Baddeley, 2012).

La definición más clásica de memoria de trabajo hace referencia a ser un sistema con límites en su capacidad y mantenimiento temporal de la información. Este sistema da soporte a procesos del pensamiento en humanos y, en éstos y otros organismos, proporciona una interface entre percepción, MLP y acción (Baddeley, 2003).

Otra definición subyace a la capacidad para mantener temporalmente en el pensamiento información que no está actualmente presente a los sentidos o que fue adquirida en el pasado, con el fin de controlar y manipular información según demandas actuales del medio, para cumplir un propósito en particular (Dash, Moore, Kobori & Runyan, 2011).

Esta habilidad se ha relacionado con la corteza prefrontal dorsolateral, corteza orbitofrontal y regiones frontales mesiales (Baddeley, 2003).

Otro tipo de memoria que funciona para orientarnos en el espacio, y que va de la mano con la memoria de trabajo, es la memoria espacial.

12.2 Memoria Espacial

La memoria espacial forma parte de la memoria de tipo declarativa, este tipo de memoria responde a la pregunta ¿qué?, e incluye conocimientos de hechos tales

como los lugares, cosas o personas y, el significado de estos hechos. A su vez, la memoria declarativa se subdivide en episódica y semántica. La memoria episódica, se relaciona con experiencias específicas en contextos particulares, como el tiempo y lugar en el que sucede un evento (Sharma, Rakoczy & Brown-Borg, 2010); es por ello, que la memoria espacial entra en esta clasificación. Ésta última se define como la habilidad para percibir, codificar, almacenar, recuperar, transformar e integrar la información que se encuentra en el entorno (Spritzer *et al*, 2011); otra definición dada sugiere que es la habilidad para aprender y recordar una localización en un espacio definido por claves visuales distales (Martin & Clark, 2007). Este tipo de memoria va de la mano con la memoria de trabajo, ya que ésta es de corto plazo y se utiliza para evocar recuerdos almacenados previamente y llegar a la solución de una meta en particular.

La memoria espacial ha sido asociada con el hipocampo, que es una estructura localizada dentro del lóbulo temporal y que forma parte del sistema límbico. Existe evidencia que involucra al hipocampo en tareas de memoria espacial, por ejemplo, en la ejecución del laberinto de Morris; ya que lesiones en esta área, causa déficit en el aprendizaje y la memoria de tareas espaciales como el laberinto de Morris (Martin & Clark, 2007); en especial, se ha relacionado con el área CA1 ya que se ha visto que al lesionarla causa pérdida de la misma (Martin & Clark, 2007; Gilbert & Brushfield, 2009). En la Figura 5 se muestra la clasificación de la memoria declarativa y sus divisiones.

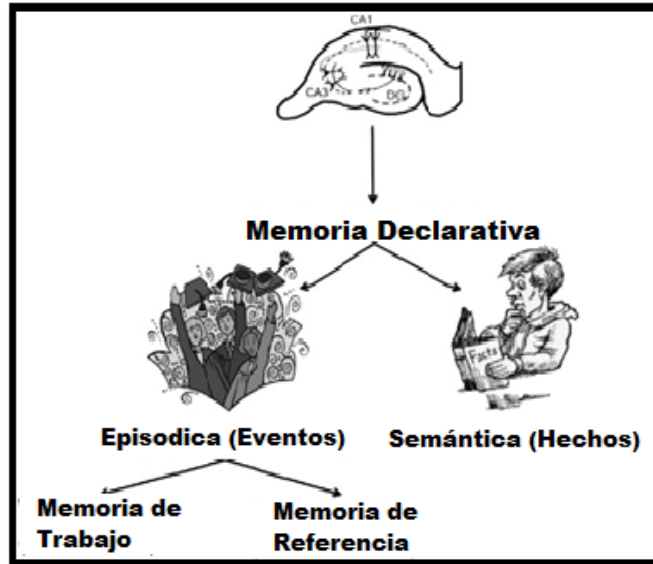


Figura 5. Clasificación de la memoria declarativa. (Modificado de Sharma *et al*, 2010).

Existen algunos procesos por los cuales, ya sea como mecanismo de adaptación para no almacenar toda la información que nos llega del entorno o por mecanismos patológicos, la información codificada sufre modificaciones o se altera el proceso de evocación, un ejemplo es el olvido.

12.3 Olvido

Tener buena memoria no significa simplemente recordar todo, con frecuencia, los cambios conductuales que se denominan aprendizaje se pierden, al menos parcialmente con el paso del tiempo; por lo tanto, el olvido puede ser definido como el deterioro en el desempeño después del aprendizaje. Esta definición tiene que ver con una disminución en la probabilidad de ocurrencia de alguna conducta, pero no siempre es así, algunas veces también puede implicar la aparición de alguna respuesta (Chance, 2001). Por otro lado, olvidar también es importante y resulta ser una parte integral de los sistemas de memoria.

Existen al menos siete diferentes razones por las cuales se puede generar una interrupción en los procesos de evocación de información, tres están relacionados

con distintos tipos de olvido, como son transitoriedad, distractibilidad y bloqueo; otras tres se refieren a diferentes tipos de distorsión, que son, atribución errónea, sugestión y sesgo, finalmente el último se refiere a recuerdos intrusivos o persistencia (Schacter, Chiao & Mitchell, 2003).

De manera general, la distractibilidad se da debido a una interrupción en procesos de atención; el bloqueo es una falla temporal o una obstrucción en la recuperación de la información. En este trabajo nos enfocaremos en la transitoriedad, que se refiere al debilitamiento o pérdida de la información a través del tiempo, esto puede darse por interferencia o fallas en la recuperación (Schacter *et al*, 2003); de hecho, algunos casos de olvido se pueden explicar debido a mala codificación inicial, por reducción en la fuerza de conexiones neuronales, por la falta de claves correctas en el momento correcto o por casos que proceden de mecanismos posteriores a la codificación, por ejemplo, por interferencia retroactiva. Estos mecanismos interfieren en la memoria, de modo que aunque la codificación haya sido eficaz y las señales apropiadas, los intentos de recordar pueden encontrarse con un fallo, como si se hubiera perdido la memoria (Smith & Kosslyn, 2008).

Fue documentada por primera vez por Hermann Ebbinghaus (1885 / 1964), quien examinó sistemáticamente cómo la memoria de estímulos y de acontecimientos codificados cambia según aumenta el intervalo de retención (tiempo que transcurre entre la codificación y la recuperación), con esto se puede concluir que la capacidad de recordar un estímulo o un acontecimiento disminuye sistemáticamente con el tiempo (Bermudez-Rattoni & Fernández-Ruíz, 2008).

Si la información resulta relevante para el organismo, y no es desechada u olvidada; existe un mecanismo por el cual esa información perdura por tiempo indefinido, a este se le denomina MLP.

El olvido, al igual que el aprendizaje, se presenta después de algún tiempo. Para medirlo se observa la conducta después de un periodo en el cual no se lleva a cabo la ejecución de alguna conducta aprendida. Después de este periodo, que en términos generales se denomina periodo de retención, se sondea de diferentes

maneras la evidencia de que la conducta aprendida todavía está intacta (Chance, 2001).

Los diferentes tipos de memoria (espacial, de trabajo y a largo plazo), así como el olvido; son susceptibles de medirse en roedores con diversos paradigmas de aprendizaje y memoria, un ejemplo es el laberinto de Barnes.

13) Laberinto de Barnes

Existen múltiples modelos diseñados para evaluar el estudio de fases y tipos de memoria, algunos enfocados a memoria espacial, como el laberinto de Morris, el laberinto radial y el laberinto de Barnes diseñado por Carol Barnes en el año de 1979. Este último obedece a reglas de condicionamiento de tipo instrumental, debido a que se requiere que el sujeto aprenda la asociación que existe entre la respuesta que emite y la consecuencia que deriva de ésta, en este caso existe contingencia de tipo negativa, debido a que la respuesta conduce a eliminar el reforzador. Existen diferentes tipos de condicionamiento instrumental; en el laberinto de Barnes se da un tipo de reforzamiento negativo, ya que los estímulos dados (luz blanca y espacio abierto) tienen el efecto de aumentar la probabilidad de que ocurra una conducta de nuevo, lo cual incrementa la tasa de conducta reforzada; que en este caso, es la conducta de escape.

El laberinto de Barnes es un paradigma conductual en el cual se evalúa la preferencia de los roedores a lugares cerrados y oscuros comparado con lugares abiertos e iluminados; el animal aprende la localización de un lugar (caja de escape) en función de las claves visuales localizadas alrededor del laberinto, que en este caso, permiten al sujeto generar mapas allocéntricos basados en claves espaciales externas (Martin & Clark, 2007) que funcionan como guía para escapar de las condiciones aversivas antes mencionadas; además, tiene la propiedad de realizar la evaluación con ensayos de tipo discreto, dado que el organismo ejecuta la respuesta instrumental únicamente en cada ensayo; por lo tanto, éste modelo permite evaluar la memoria espacial y la memoria de trabajo con ciertas ventajas, entre ellas la

reducción de la variabilidad de la conducta, ya que produce conductas de tipo estereotipado, y bajas cantidades de estrés comparado con otros modelos experimentales de memoria, ya que se ha observado que la exposición a esta tarea produce menor cantidad de cortisol (Harrison, Hosseini & McDonald, 2009), además permite separar procesos de aprendizaje y memoria en sus diferentes fases dependiendo del protocolo empleado.

Otros estudios han mostrado que pacientes y modelos animales que cursan con obesidad o SM, desarrollan alteraciones de estados emocionales como la ansiedad.

14) Ansiedad

La ansiedad es un estado emocional que se caracteriza por acompañamiento somático, es considerado un mecanismo evolutivamente adaptativo, ya que, potencia la supervivencia de un individuo, permitiendo la anticipación a peligros futuros para el organismo. El término ansiedad alude a la combinación de distintas manifestaciones físicas y mentales que no son atribuibles a peligros reales, sino que se manifiestan, ya sea en forma de crisis o bien como un estado persistente y difuso, emitiendo respuestas menos focalizadas y sin causa aparente. Además, tiene una función activadora y facilitadora de la capacidad de respuesta del individuo. Sin embargo, la ansiedad supera la normalidad en cuanto a los parámetros de intensidad, frecuencia o duración, o bien si se relaciona con estímulos no amenazantes para el organismo, provocando manifestaciones patológicas en el individuo, tanto a nivel emocional como orgánico.

En humanos, la ansiedad puede medirse por medio de diferentes instrumentos psicológicos y existen también diversos modelos para medir niveles de ansiedad en roedores, por ejemplo el modelo en Campo Abierto y el Laberinto Elevado en Cruz (LEC), ambos son paradigmas conductuales que dan cuenta de los niveles de ansiedad con los que cuenta el sujeto.

14.1 Laberinto Elevado en Cruz (LEC)

La identificación y clasificación del repertorio conductual de varias especies animales permitió el desarrollo de un grupo de paradigmas conductuales para el estudio de la ansiedad (Gómez *et al*, 2002). El LEC fue descrito por Montgomery en 1958 y posteriormente modificado por Handley & Nithani en 1984; este paradigma se basa en la proclividad de los roedores hacia los espacios oscuros y cerrados y un miedo condicionado a los espacios iluminados y abiertos, por ello tratan de evitarlos (Walf & Frye, 2007). El laberinto cuenta con cuatro brazos, dos abiertos (BA) sin paredes a los costados y dos cerrados (BC), con paredes a los costados. La actividad en brazos abiertos refleja el conflicto de la preferencia de los roedores en áreas protegidas y su motivación innata de explorar nuevos ambientes; por lo tanto, la permanencia en brazos abiertos es un indicador de menor ansiedad, mientras que la permanencia en brazos cerrados se relaciona con mayores niveles de ansiedad en la rata. Se ha mostrado que las ratas antes de cinco minutos exploran dentro del laberinto para posteriormente evitar los espacios abiertos e iluminados (Walf & Frye, 2007).

Además de cuantificar el tiempo de permanencia en cada uno de los brazos, se agregan a la observación indicadores conductuales adicionales como el número de veces que cae la cabeza de la rata, bolos fecales, congelamiento y posturas estiradas, ya que también están relacionadas con ansiedad en dicho organismo.

El SM, puede generar cambios en algunas habilidades cognitivas, como son la memoria y la ansiedad.

15) Síndrome metabólico y alteraciones cognitivas

Se ha mostrado que el SM repercute principalmente en habilidades dependientes del funcionamiento de hipocampo. En humanos se ha reportado, gracias a estudios de tipo prospectivo, que las personas con un IMC elevado, y que va en aumento, tienden a obtener puntuaciones bajas en tareas de habilidad cognitiva en general; de

hecho, se ha asociado con demencia en etapas de edad avanzada. Al realizar un estudio longitudinal en personas donde se aplicaron pruebas cognitivas como Mini-Mental State (para medir cognición en general), pruebas de memoria verbal y razonamiento, entre otras, los resultados arrojaron una relación estrecha entre las personas con un IMC alto y bajas puntuaciones en las habilidades cognitivas evaluadas, además de que estas personas empeoraron con el paso del tiempo en paralelo con el incremento de la grasa corporal a lo largo de la vida (Sabia *et al*, 2009).

Un estudio de tipo prospectivo (Akbaraly *et al*, 2010), midió los cambios fisiológicos en participantes para evaluar si podían desarrollar SM o no, además se realizaron diferentes tareas cognitivas para observar si había o no cambios. Se demostró que los participantes que desarrollaron SM arrojaron puntuaciones significativamente menores en algunas áreas cognitivas en comparación con los participantes que no resultaron propensos a desarrollar SM.

En ratas, también se ha encontrado que el SM genera cambios en tareas dependientes de hipocampo, como en la ejecución del laberinto en Y (Dinel, 2011) o el laberinto de Morris, en el cual, los roedores con alteraciones metabólicas obtienen un incremento en el tiempo empleado para alcanzar la plataforma de escape y, al quitar ésta, pasan menor tiempo en el cuadrante correcto (Pintana, Apaijai, Pratchayasakul, Chattipakorn & Chattipakorn, 2012).

Por otro lado, se ha encontrado que humanos que cursan con SM, incrementan sus niveles de ansiedad superando los rangos normales (Râikkönen, Matthews & Kuller, 2002); mientras que en modelos animales con esta patología, también se han encontrado incrementos en los niveles de este estado (Dinel *et al*, 2011); sin embargo, no es claro qué sucede antes de la adquisición del síndrome, debido a que no se sabe si la ansiedad puede ser un predictor de SM o una consecuencia del mismo (Goldbacher & Matthews, 2007).

Esto abre la posibilidad de explorar las alteraciones en la cognición desde antes del diagnóstico de patologías como el SM, ya que por sí solo el aumento de peso o la

ingesta alta en carbohidratos conlleva a cambios que comprometen las habilidades cognitivas.

III. JUSTIFICACIÓN

Los índices de SM se han incrementado de manera alarmante; particularmente en México, el Instituto Nacional de Salud Pública ha reportado una prevalencia de sobrepeso en el 77% de niños y en el 47% en niñas en los últimos años (Olaiz-Fernández *et al*, 2006; Halley *et al*, 2007). En la población adulta, el 40% presenta sobrepeso y 32% obesidad, es decir, la masa corporal de cerca del 70% de la población adulta es inadecuada (ANSA, 2010). Los cambios metabólicos asociados al incremento de peso y a la obesidad, se han relacionado con una alta probabilidad de adquirir patologías como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y cáncer (Larqué *et al*, 2011). En el país un alto porcentaje de jóvenes obesos desarrollan SM, de acuerdo con los criterios establecidos por The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP III) (Halley *et al*, 2007; Rojas *et al*, 2010) por lo que resulta necesario fundamentar la relación que existe entre el aumento en el IMC con las patologías antes mencionadas y su impacto en cambios cognitivos.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ingesta de alimentos alta en carbohidratos propicia la aparición de obesidad, que es considerada como uno de los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de diversas patologías que dan origen al SM (Sinitskaya *et al*, 2007). Un elemento de diagnóstico para determinar el grado de este riesgo es el IMC, ya que éste tiene una correlación estrecha con la proporción de grasa que se encuentra en el organismo.

En un estudio clínico (Tytmonas, 2006) se sugiere que el aumento progresivo del IMC, incrementa la probabilidad de adquirir SM con el paso del tiempo, ya que las

personas que han tenido un puntaje superior a los rangos normales en la población general, también han sido más susceptibles de desarrollar esta patología.

En un estudio clínico prospectivo (Sabia *et al*, 2009) se menciona que las personas con un IMC elevado pueden obtener puntuaciones bajas en tareas de habilidad cognitiva general.

Por otro lado, el hipocampo es la estructura principal de la memoria declarativa; parece además contribuir en el control de ingesta de alimentos e interviene en la regulación del peso corporal. Estos resultados sugieren que el consumo excesivo de alimentos ricos en grasas y carbohidratos modifica la actividad del hipocampo en el aprendizaje, provocando un aumento rápido en peso corporal produciendo cambios metabólicos asociados a obesidad y peor desempeño en una tarea de laberinto radial que evalúa la memoria visuoespacial (Valladolid-Acebes *et al*, 2011).

A la fecha no se conocen marcadores tempranos relacionados con alteraciones en las funciones cognitivas, ni con los eventos cronológicos que preceden a la aparición de este síndrome. Estos indicadores resultan necesarios para prevenir, comprender y tratar en forma adecuada esta patología, debido a que la mayoría de los estudios reportados evalúan el síndrome una vez que éste se encuentra instalado en el organismo, sin considerar su desarrollo temporal. Con lo anterior, la pregunta central de este trabajo es: ¿El desarrollo del SM produce indicadores tempranos que se reflejan como cambios conductuales en la memoria visuoespacial?

V. HIPÓTESIS

H_0 = Las ratas con dieta alta en sacarosa no desarrollarán marcadores conductuales tempranos del SM, identificados por cambios en la memoria visuoespacial.

H_1 = Las ratas con dieta alta en sacarosa desarrollarán marcadores tempranos del SM, identificados por cambios conductuales en la memoria visuoespacial.

VI. OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar si existen marcadores conductuales tempranos del desarrollo de SM en ratas con dieta alta en sacarosa mediante cambios en la memoria espacial.

Objetivos particulares

- Determinar si las ratas con ingesta alta en sacarosa modifican la composición de su masa corporal.
- Determinar si el aumento de la composición en su masa corporal, como resultado de la dieta alta en sacarosa, se asocia a cambios en la memoria espacial.

VII. METODOLOGÍA

Sujetos

Para el presente estudio se emplearon ratas macho cepa Wistar de ocho semanas de edad, con aproximadamente 200 a 250 gr de peso, las cuales fueron mantenidas en cajas individuales, con un ciclo de 12 h luz / 12 h oscuridad, teniendo libre acceso a comida y agua, bajo condiciones controladas de agua y humedad. En el bioterio se mantuvieron a una temperatura promedio de 23°C. El manejo de los animales fue realizado de acuerdo con los procedimientos autorizados por el Comité de Cuidado de Animales de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Dieta

Se manejaron dos tipos de dieta, una para las ratas control constituida por alimento estándar chow pellet (*Rodent Laboratory Chow, 5001*) y agua *ad libitum*, mientras que al grupo experimental se le administró una dieta constituida por una solución de

sacarosa *ad libitum* (azúcar refinada Great Value) al 20% (p/v) disuelta en agua, y alimento estándar chow en pellet *ad libitum*. Los bebederos de las ratas con solución de sacarosa, fueron cambiados cada tercer día.

Alimento estándar chow. Dieta para roedores 5001; LanDiet con 28.507% proteína, 13.496% grasa, 57.996% carbohidratos de las calorías proporcionadas.

Grupos experimentales

La asignación de los grupos se realizó al azar; el alojamiento fue de un animal por caja. Se formaron dos grupos, cada uno constituido por nueve ratas; uno, el grupo control, y el otro, tratado con dieta alta en sacarosa; en ambos grupos se realizaron mediciones en diferentes momentos del tiempo. En la Figura 6 se muestra la distribución de estos.

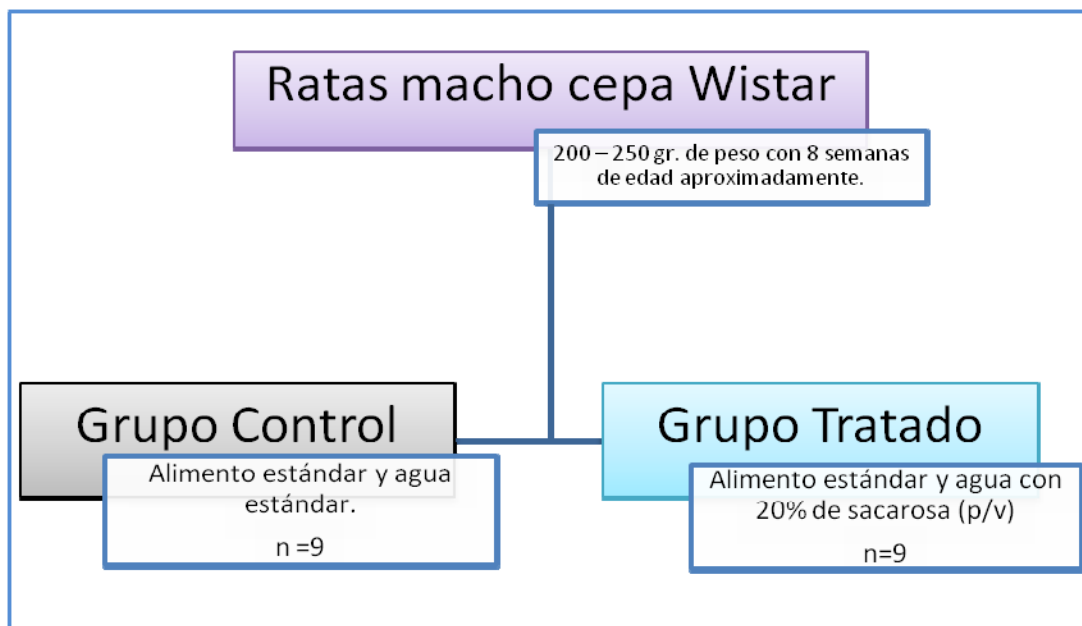


Figura 6. Grupos experimentales. El grupo control recibió agua y alimento sin ninguna modificación, mientras el grupo experimental recibió dieta alta en sacarosa al 20% (p/v).

La distribución de grupos se realizó de la manera anterior debido a que se ha encontrado que en este modelo de SM la patología se adquiere después de dos meses de tratamiento con dieta alta en sacarosa; por lo tanto, se busca realizar mediciones antes de que se adquiriera el síndrome para lograr evaluar cambios cognitivos y conductuales en los sujetos.

Método

Medición de ingesta de alimento y agua al día

Se midió a diario la cantidad que las ratas ingerían de alimento y agua para hacer la comparación entre la ingesta del grupo control y las ratas con dieta alta en sacarosa, también se midió el peso por semana que cada rata fue ganando con el paso del tiempo.

Cálculo de ingesta calórica

Este se realizó conociendo el valor del consumo calórico en gramos que proporciona el alimento (3.36 kcal/gr) en ambos grupos, y sumando en el grupo tratado el consumo calórico que proporciona el azúcar que ingirieron en el agua (4 kcal/gr). Posteriormente se obtuvo el porcentaje de consumo de proteínas, grasas y carbohidratos totales respectivamente.

Medición de la Composición Corporal

Esta medición se realizó con ayuda de un instrumento que utiliza el principio de impedancia, que describe las propiedades eléctricas pasivas de materiales biológicos de eventos fisiológicos. Por medio de dos electrodos se inyectó una corriente no mayor de 800 mA a una frecuencia de 5 y 50 kHz para excitar el tejido de la rata; con otros dos electrodos se mide la respuesta del tejido con un voltaje en forma sinusoidal a la misma frecuencia que la inyectada. Conocidos los valores de las resistencias extracelular y total de agua del cuerpo se obtiene el peso de: agua total corporal, masa libre de grasa, masa grasa y agua extracelular (Salazar, 2011).

Las ratas fueron privadas de agua una hora antes de realizada la medición, posteriormente se anestesiaron con pentobarbital según la dosis correspondiente para cada animal (50 mg/kg) de forma intraperitoneal para ser posteriormente instrumentadas con cuatro electrodos, que fueron colocados en la parte dorsal del animal de la siguiente manera:

- a) El electrodo de excitación indicado con color rojo fue colocado en la intersección de la línea imaginaria que va de una oreja a otra, con la línea que va de la punta de la nariz hacia la base la cola.
- b) El electrodo de medición indicado de color amarillo fue colocado a una distancia de 1 cm con respecto al electrodo rojo distalmente de la cabeza.
- c) El electrodo de excitación indicado de color azul se colocó en la intersección de la línea imaginaria que viene de la de la nariz a la cola, con la intersección que hacen los músculos del muslo.
- d) El último electrodo de color verde fue colocado a 1 cm de distancia del electrodo de color azul, distalmente de la cola.

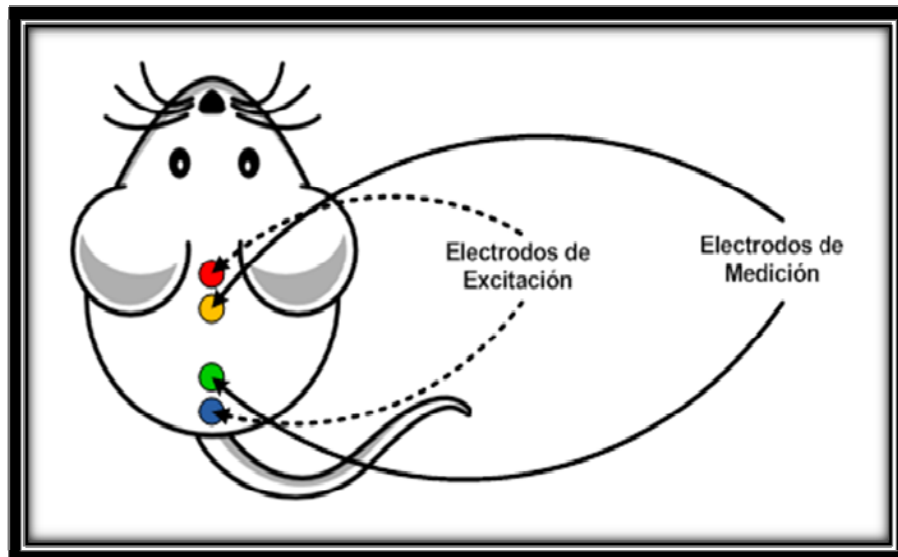


Figura 7. Implantación de electrodos en la ratona para medición de bioimpedancia. Modificado de Salazar (2011).

Esta medición fue obtenida cada semana desde iniciado el tratamiento de sacarosa.

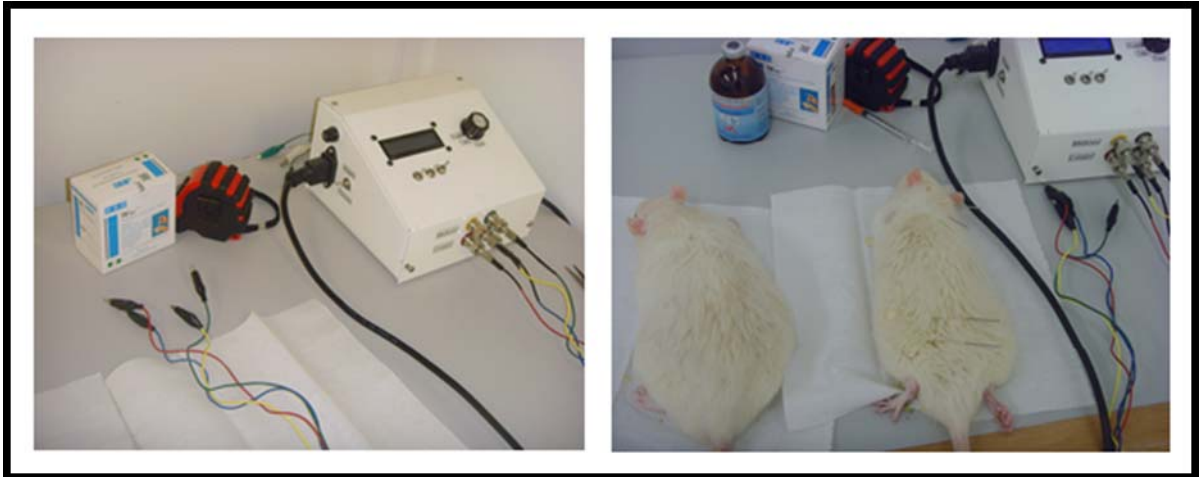


Figura 8. Medición de composición corporal por método de impedancia.

Al finalizar la medición, las ratas fueron colocadas de nuevo en su caja habitación con alimento y agua *ad libitum* para su recuperación.

Este aparato fue obtenido del departamento de ingeniería eléctrica, sección de Bioelectrónica del CINVESTAV unidad Zacatenco, a cargo del Dr. David Elías Viñas.

Medición de presión arterial

El procedimiento de medición de presión en la cola se realizó con el equipo CODA (non invasive blood pressure monitoring system) para obtener los niveles de presión sistólica sanguínea, presión diastólica sanguínea, frecuencia cardíaca, flujo y volumen sanguíneo. Los animales fueron habituados en un inmovilizador de acrílico en sesiones de 15 minutos diarios durante siete días, para evitar la mayor cantidad de movimiento posible al colocar los mangos de medición en cola. El promedio de cinco lecturas fue usado para obtener el valor de las medidas antes mencionadas. El criterio para evaluar las mediciones fue la comparación de éstas medidas con la presión del grupo control correspondiente. Estas mediciones fueron realizadas en el Departamento de Fisiología, en colaboración con la Dra. Luz Navarro y la Dra. Leticia Verdugo.

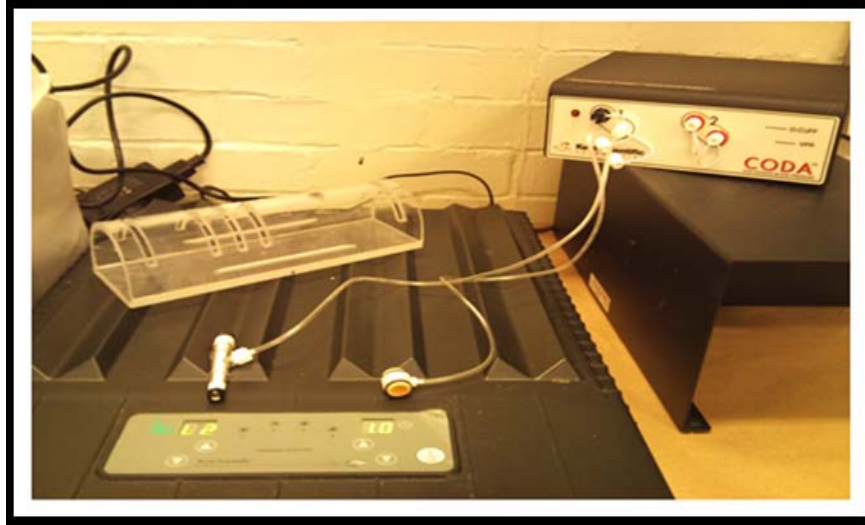


Figura 9. Medición de presión arterial con equipo CODA.

Prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal

Esta prueba refleja la acción de la insulina secretada por la estimulación de una carga de glucosa en el músculo y el tejido adiposo, además de la inhibición de la producción hepática de glucosa.

Al cumplirse el plazo de seis semanas de tratamiento, se puso a las ratas en ayuno por 16 horas, se retiró el *alimento standar chow* y el agua con sacarosa fue sustituida por agua simple. Los animales fueron anestesiados con pentobarbital administrado de forma intraperitoneal (50 mg/kg). A los animales se les administró una solución de glucosa (2 gr de glucosa/kg de peso corporal) de manera intraperitoneal. Se tomaron muestras de sangre periférica de la cola antes de la administración de glucosa (tiempo 0) e, inmediatamente después de ésta, se tomó una muestra a los 10, 20, 30, 60 y 120 minutos. Los valores de glucosa se obtuvieron mediante una tira reactiva y un glucómetro de la marca Keynote.

Medición de triglicéridos

Esta medición fue realizada por medio de una tira reactiva (Accutrend Triglicéridos) y un aparato llamado Accutrend Plus GCT, extrayendo sangre periférica de la cola de la rata, una gota fue suficiente para conocer el valor de TG.



Figura 10. Glucómetro Keynote para medición de glucosa y glucómetro Accutrend Plus GCT para medición de triglicéridos.

Pruebas de Insulina

Las ratas fueron privadas de alimento durante 12 horas, al igual que en las mediciones anteriores, se retiró el alimento y el agua con sacarosa fue sustituida por agua simple. La sangre fue extraída de la vena cava superior. Se utilizó el Kit ELISA para insulina. La sangre fue almacenada en tubos vacutainer con heparina, posteriormente se centrifugó a 2000 revoluciones por minuto durante 15 minutos para obtener el plasma, que fue almacenado en tubos eppendorf separados con su respectiva identificación, a -20°C para su análisis posterior.

Una parte de estos análisis fueron realizados en el laboratorio de la Dra. Hiriart en el Instituto de Fisiología Celular con el kit Mercodia Ultrasensitive Rat Insulin ELISA system, de Mercodia AB, Sylveniusgatan 8A, SE-754 50 Uppsala, Sweden. (Catalogue No. 10- 1137 -10; ALPCO). Otra parte de estas mediciones fueron realizadas en el laboratorio del Dr. Hong, en el CINVESTAV Sur, por medio del kit ALPCO (Rat) ELISA, Salem, NH 03079 (Catalogue No. 80- INSRT – E01, E10; ALPCO). Cada uno de los kits fue empleado de acuerdo con el procedimiento indicado en el manual.



Figura 11. Medición de Insulina por Kit ELISA.

Medición de memoria visuoespacial

Esta se evaluó con la aplicación del laberinto de Barnes, que está formado por una plataforma circular plana de 1.22 m de ancho y color blanco, con una altura de 1.40 m, acompañado de dos focos de luz blanca de 206 watts cada uno y una bocina que produce ruido blanco a una intensidad de 80 decibeles, la cual se ubica en el centro del laberinto a un metro de distancia hacia arriba del mismo; el objetivo de éste es mantener las condiciones de ruido en el ambiente controladas. La plataforma del laberinto cuenta con 18 agujeros circulares de 9.5 cm de diámetro en su periferia; en uno de estos hoyos se ubicó una caja de escape bajo el disco con 28 cm de largo por 12 de ancho, construida de material PVC y pintada de negro, la cual permitió al sujeto escapar de la situación aversiva a la que fue sometido en este paradigma. Los animales inician la exploración del laberinto desde un cilindro de salida localizado en el centro de la plataforma, que es retirado a través de un sistema de polea ubicado

en el exterior del laberinto, para evitar que el experimentador participe como señal visual.

Cuarto de experimentación

Se instalaron cortinas blancas de 1.40 m de ancho por 2.24 m de alto para formar una cámara cuadrada y colocar dentro el laberinto; a la vez se colocaron dos claves visuales (una cruz y un triángulo de color negro) equidistantes entre sí, a 1.30 m de altura del suelo y 30 cm de separación del laberinto, que ayudaron al sujeto a orientarse dentro del cuarto de experimentación.



Figura 12. Laberinto de Barnes y cuarto de experimentación en Laboratorio de Biofísica de Membrana y Células Troncales de la Facultad de Medicina.

Captura de ensayos

Las sesiones fueron registradas en línea a través de una cámara HD (Microsoft Life Cam HD – 6000) con ayuda de una computadora para su posterior análisis.

Procedimiento

Los roedores se habituaron al cuarto experimental durante un día y posteriormente, según el grupo de cada uno, los ensayos se realizaron de 16:00 a 18:00 horas en promedio, se entrenaron individualmente en el aprendizaje de la tarea de escape en el laberinto de Barnes mediante el siguiente protocolo:

- Día 1. Habitación

Los roedores fueron retirados de su caja en el bioterio y trasladados al laberinto, ubicado en el cuarto experimental. Se colocó a la rata en el centro del laberinto y enseguida se cubrió con un cilindro de color negro, con una altura de 30 cm por 22 de ancho. Después de que transcurrieron 10 segundos dentro de éste, la polea se alzó y el animal se introdujo en la caja de meta, ya sea orientándolo con la mano, jalándolo de la cola o trasladándolo con la mano por completo; una vez que el sujeto permaneció dentro de la caja de escape durante dos minutos, la rata se retiró de la caja de escape para ser llevada nuevamente a su caja de descanso.

- Días 2 a 5. Entrenamiento.

Veinticuatro horas después, los animales fueron retirados de su caja hogar para iniciar los ensayos de entrenamiento. Las ratas se ubicaron al centro del laberinto, enseguida se les colocó un cilindro negro para que permanecieran dentro de éste 10 segundos, para posteriormente retirarse por medio de una polea; enseguida se activó el ruido blanco para que el sujeto comenzara la exploración en el laberinto. El ensayo concluyó de dos maneras distintas, la primera fue cuando el animal encontró la caja de escape y en ese momento la luz y el ruido blanco se suspendieron; la rata tuvo que permanecer 10 segundos dentro de esta caja para dar por concluido el ensayo. La segunda opción para terminar, fue que la rata hubiera explorado durante 4

minutos como máximo dentro del laberinto y no pudiera encontrar la caja de escape, entonces el experimentador entró al laberinto y colocó a la rata dentro de la caja de escape para que permaneciera 10 segundos dentro de ésta, al igual que en la condición anterior. Al concluir el ensayo, se retiró al animal del laberinto y se le dejó descansar hasta el siguiente ensayo.

El procedimiento anterior se repitió con un intervalo de 15 min de diferencia entre ensayo y ensayo para cada rata, cuatro veces por día. Al finalizar cada ensayo el laberinto se limpió con una solución de alcohol al 20% (p/v) y agua destilada para eliminar rastros de olor; además, el laberinto se giró de forma azarosa para que la caja de escape no se colocara en el mismo hoyo para cada rata.

- *Día 6. Evaluación de MLP.*

Veinticuatro horas después del último día de entrenamiento, los animales fueron sometidos a la evaluación de MLP. Se siguió el mismo protocolo de los ensayos de entrenamiento anteriores, exceptuando el paso de colocar la caja de escape debido a que ésta se quitó durante esta evaluación. El sujeto tiene que lograr encontrarse con el hoyo de escape que le corresponde antes de 90 segundos; se cuantificaron las veces que la rata metió la cabeza en alguno de los hoyos, tomando como correctos los dos hoyos que se encontraban a la derecha o a la izquierda del que la rata aprendió anteriormente que se encontraba la caja de escape. Adicionalmente, el laberinto se dividió en cuatro cuadrantes, esto con el objetivo de cuantificar el tiempo de permanencia de la rata en el cuadrante con los hoyos correctos.

- *Día 7 a 11. Periodo de reposo.*

Durante este tiempo las ratas no fueron manipuladas experimentalmente, únicamente se les dejó con agua y alimento *ad libitum*.

- *Día 12. Evaluación de olvido.*

Al finalizar el periodo de reposo los animales fueron sometidos a la evaluación de olvido. Se siguió el mismo protocolo de la evaluación de MLP, es decir, el sujeto tuvo

que lograr encontrarse con el hoyo de escape que le corresponde antes de 90 segundos; se cuantificaron las veces que la rata metió la cabeza en alguno de los hoyos, tomando como correctos los dos hoyos que se encontraban a la derecha o a la izquierda del que la rata aprendió anteriormente que se encontraba la caja de escape; también se cuantificó el tiempo de permanencia en el cuadrante de los hoyos correctos.

- *Día 13 a 17. Periodo de reversión.*

El hoyo de escape de la rata fue invertido 180° para ser sometida a un nuevo aprendizaje en la búsqueda de la caja de escape; se siguió el mismo protocolo del periodo de entrenamiento durante cuatro días.

En las sesiones de entrenamiento se registró la latencia total de escape (duración del ensayo hasta que el animal llega a la caja meta o es depositado en ella) y el número de errores totales por ensayo (exploración en hoyos diferentes al hoyo donde se encuentra la caja meta). El procedimiento llevado a cabo se encuentra ilustrado en Tabla 3:

Tabla 3. Protocolo de entrenamiento en Laberinto de Barnes

Día	Procesos
1	Habitación
2 – 5	Aprendizaje (Fase de entrenamiento)
6	Ensayo de evaluación de Memoria a Largo Plazo (90 seg)
7 – 11	Periodo de Reposo (Sin Intervención Experimental)
12	Evaluación de olvido (90 seg)
13 – 17	Periodo de reversión (refuerzo, invirtiendo posición 180°)

Medición de ansiedad

Se evaluó mediante el LEC; éste es un modelo diseñado para medir ansiedad. El laberinto está construido de PVC color negro, cuenta con una altura de 50 cm y con cuatro brazos, dos abiertos y dos cerrados, unidos por un cuadrado central, los brazos abiertos miden 10 cm de ancho por 40 cm de largo con un borde de 5 mm de altura; los brazos cerrados, 10 cm de ancho por 40 cm de largo con una altura de 40 cm. Las ratas prefieren los brazos que están circundados por paredes altas, evitando la mayor parte del tiempo los brazos sin paredes debido a que están más iluminados, desprotegidos y que pueden dar sensación de vacío por la altura.

La primera vez que se coloca al animal en el aparato, éste explora todas las zonas, pero pasa la mayor parte del tiempo en brazos cerrados. La ansiedad incrementa cuando el animal en exposiciones posteriores pasa la mayor parte del tiempo en brazos abiertos e incrementa el número de entradas que realiza; cada ensayo tuvo una duración de 5 minutos.

Se colocó una cámara de video a 1 m de altura del laberinto con visibilidad a los cuatro brazos para grabar cada ensayo, 2 lámparas de 40 W de luz roja y una cortina de 2.40 m de largo por 1.45 m de ancho.



Figura 13. Laberinto Elevado en Cruz.

Las variables que se cuantificaron fueron:

- Entradas a Brazos Abiertos
- Entradas a Brazos Cerrados
- Porcentaje de tiempo de permanencia en Brazos Abiertos
- Porcentaje de tiempo de permanencia en Brazos Cerrados
- Marcadores etológicos

Con las variables anteriores es posible estimar si las ratas expuestas a esta prueba conductual manifiestan rasgos de ansiedad o no.

Los videos fueron vistos por observadores previamente entrenados, obteniendo un índice de concordancia de .92 en promedio para el laberinto de Barnes y de .89 para el LEC.

Análisis Estadístico

Los datos son reportados como el promedio \pm ES; la n indica el número de animales analizados. El valor estadístico de significancia para p es < 0.05 , y en el caso de las mediciones de área bajo la curva y la medición de insulina, el valor de la significancia se redujo ($p < 0.1$). El estudio estadístico entre grupos se realizó de acuerdo al objetivo que tuvo cada medición; para los casos que requirieron un análisis a través del tiempo fue aplicado análisis de varianza (ANOVA) de dos factores con medidas repetidas, asumiendo esfericidad o por el contrario, análisis multivariado si no cumplían con este criterio. Algunas mediciones fueron realizadas en un momento del tiempo, por lo cual se realizó ANOVA de un factor, asumiéndose homogeneidad de varianzas por la prueba de Levene o por el contrario, U de Mann-Whitney al obtener varianzas diferentes. (SPSS Inc., versión 20 y Origin Lab versión 8.0 para Windows).

VIII. RESULTADOS

En este trabajo la sección de resultados fue dividida en dos partes; en la primera se abarcaron los resultados obtenidos de diversas mediciones metabólicas, éstas fueron realizadas con el fin de estimar el estado de diversos componentes del SM y, de esta manera, sustentar que la dieta alta en sacarosa generó cambios a este nivel.

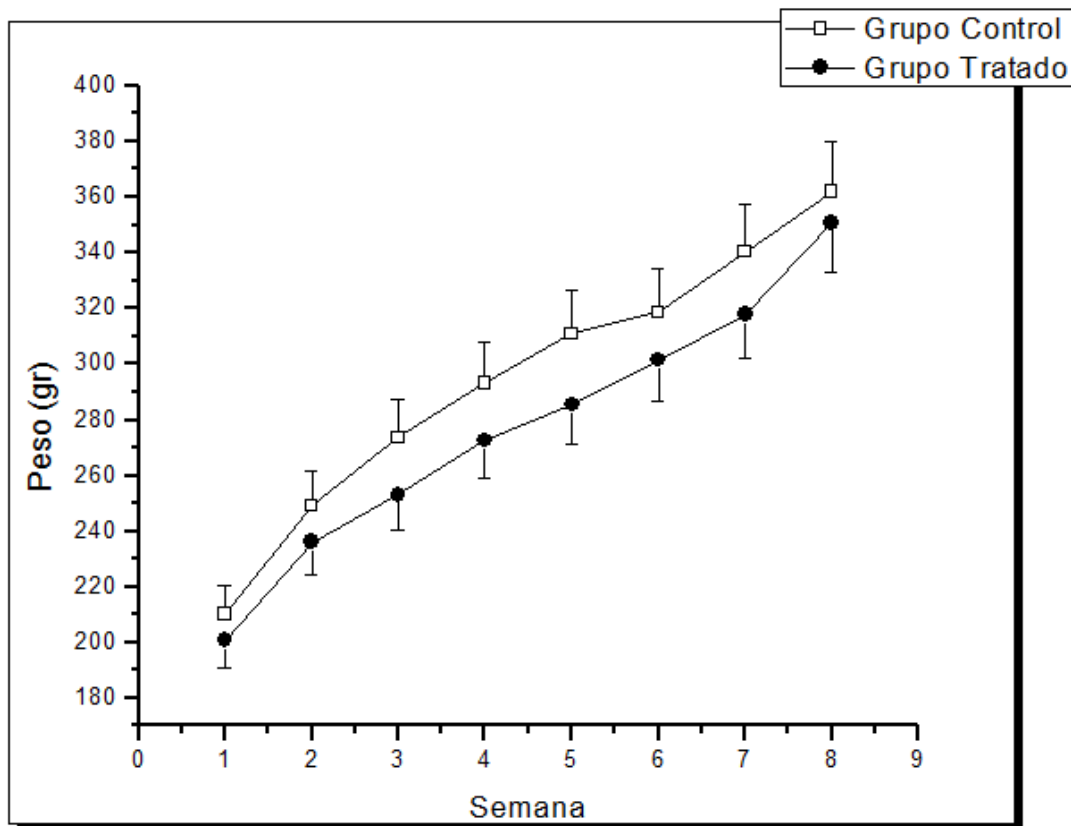
Posterior a estas mediciones, se inició con la segunda parte, que se destinó a explorar cambios cognitivos en las ratas bajo estas condiciones por medio de dos paradigmas conductuales; después de comprobar que las ratas tuvieron alteraciones a nivel metabólico, se evaluó la repercusión a nivel cognitivo, que es el principal foco de atención en este trabajo.

PRIMERA PARTE: CAMBIOS METABÓLICOS

El primer marcador que se analizó fue el peso corporal de ambos grupos a lo largo del tiempo, debido a que la primer pregunta que se formuló respecto al tratamiento con sacarosa fue explorar si las ratas del grupo tratado modificaron esta medida; para responder a esta pregunta, se midió el peso una vez por semana de las ratas de los dos grupos a lo largo de ocho semanas.

Peso Corporal

Con el propósito de conocer el curso temporal del peso en ambos grupos, las ratas se pesaron a partir de las ocho semanas de edad, finalizando a las 16 semanas. Las ratas del grupo control iniciaron con un peso promedio de 210 ± 10.5 gr, mientras que el grupo tratado con un promedio de 200.7 ± 10 gr de peso, esta diferencia fue analizada por medio de ANOVA de dos factores con medidas repetidas. La diferencia no fue estadísticamente significativa entre la interacción tiempo tratamiento ($p > 0.05$); sin embargo, se obtuvo un efecto significativo del factor tiempo ($p < 0.05$), ya que al finalizar las ocho semanas, el grupo control obtuvo un promedio de 361.9 ± 18 gr, mientras que el grupo tratado obtuvo 350.8 ± 17 gr de peso. En la Gráfica 1 se muestra la evolución temporal del peso corporal en ambos grupos a lo largo de ocho semanas.



Gráfica 1. Evolución del peso corporal durante 8 semanas. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$.

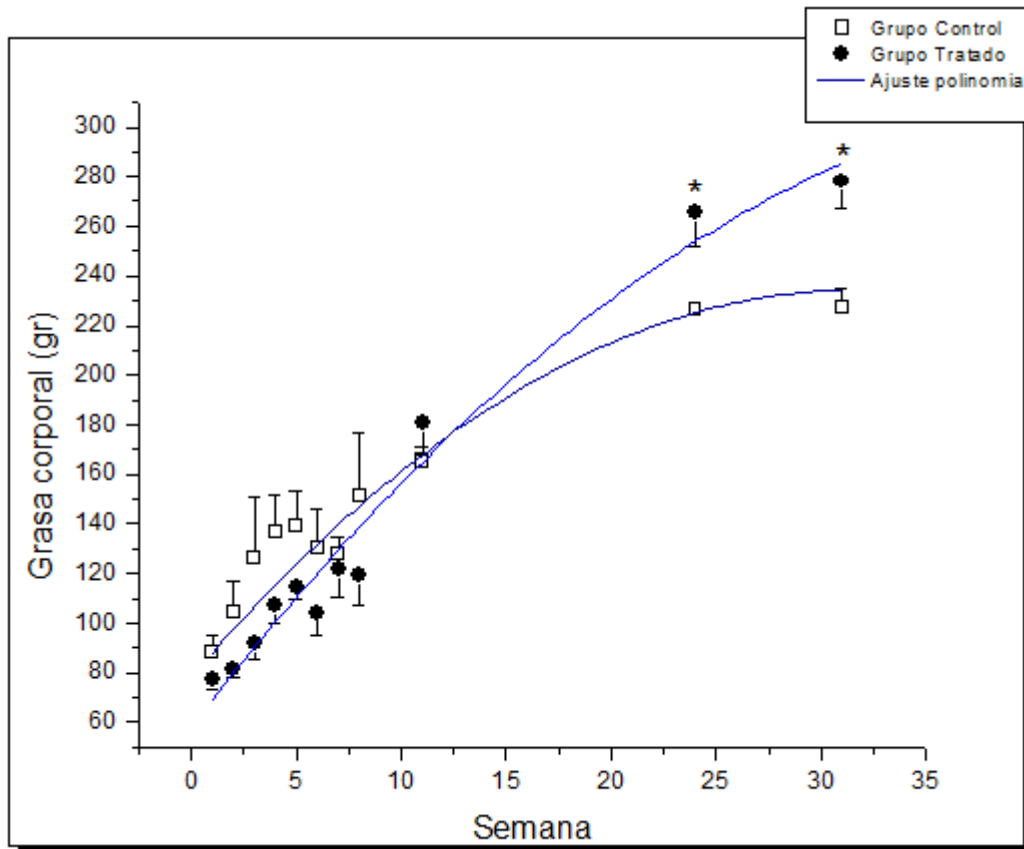
Se puede observar que el peso incrementó de manera gradual en ambos grupos y, por lo tanto, que el consumo de agua con sacarosa en el grupo tratado no impactó en su peso corporal total.

Este resultado abrió la posibilidad de explorar si a pesar de que el peso en ambos grupos incrementó sin obtener diferencias significativas, hubiera cambios en la proporción entre grasa corporal y peso del tejido magro. Por esta razón, la siguiente medición realizada se basó en obtener el peso de grasa que conformó al organismo en los dos grupos, y al mismo tiempo, obtener el peso que ocupó el tejido magro. Ambas mediciones fueron obtenidas por la técnica de bioimpedancia, útil para estimar la composición corporal de un organismo *in vivo*; el primer componente que fue cuantificado pertenece a la grasa corporal total.

Composición corporal

Con el objetivo de conocer los valores de grasa a través del tiempo, se midió una vez por semana la proporción de este componente en ambos grupos, desde la primera hasta la octava de tratamiento. Esta evaluación se realizó de la semana ocho a la dieciséis de edad. Aunado a estas evaluaciones, se realizó la medición de otro grupo de ratas a las 11, 24 y 31 semanas de tratamiento con sacarosa, esto con el objetivo de seguir la evolución de la cantidad de grasa acumulada en ratas con tratamiento de sacarosa (20% p/v).

El peso de grasa corporal promedio a lo largo de las ocho semanas para el grupo tratado fue de 140 ± 6 gr, mientras que en el grupo control fue de 147 ± 2 gr. Los valores de grasa entre ambos grupos fueron analizados por medio de ANOVA de dos factores con medidas repetidas, en el cual el grupo control muestra una tendencia a la estabilización en la grasa corporal entre la semana 24 y 31, mientras que en las ratas tratadas con sacarosa esta tendencia continúa con un crecimiento sostenido aun después de la semana 24 ($F= 5.263, gl = 1, 8; p < 0.05$) y la semana 31 ($F= 9.097, gl = 1, 7; p < 0.05$). Esta tendencia en el curso temporal de la grasa corporal se ilustra en la Gráfica 2 a lo largo de 31 semanas en el grupo control y el grupo tratado.

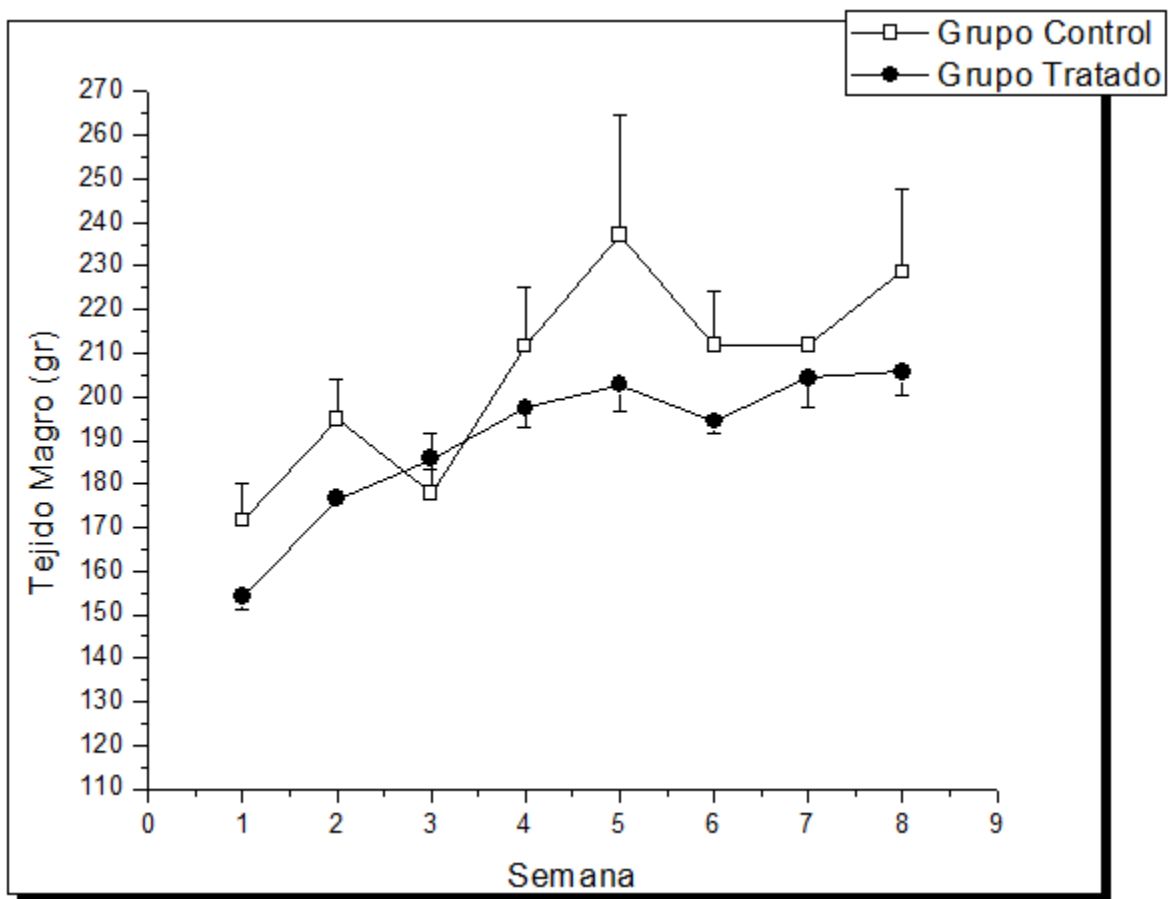


Gráfica 2. Medición de grasa corporal por método de impedancia. Los datos representan el promedio \pm ES. $n=3$ para los puntos entre la semana 1 y 8, y $n=6$ para los puntos entre la semana 11 y 31 $*p < 0.05$. Se realizó un ajuste de curva polinomial con la ecuación $y = 58.4 + 10.9*x^1 + -0.11*x^2$ para el grupo tratado, mientras que para el grupo control el ajuste se realizó con la siguiente ecuación $y = 78.6 + 9.8*x^1 + -0.15*x^2$.

Globalmente, los resultados obtenidos muestran que el peso de grasa corporal en las ratas del grupo tratado es mayor comparado con las ratas control. La tendencia de su crecimiento en el tiempo fue más ostensible cuando los datos experimentales se ajustaron a una curva con una ecuación de polinomio. Para el grupo tratado se obtuvo un coeficiente de regresión alto ($r = 0.96$), al igual que para el grupo control ($r = .98$), lo cual muestra que la bondad de ajuste para ambas curvas fue alto y creciente.

En el punto experimental de la semana seis se observó un decremento en el peso de grasa; esto debido a que las ratas de ambos grupos fueron ayunadas para la prueba de tolerancia a la glucosa. Asimismo, se obtuvieron los valores del peso de tejido magro, con el objetivo de saber qué proporción del peso total de los animales pertenecía a este componente.

El grupo de animales tratados, obtuvo un promedio de 190 ± 6 gr de tejido magro, comparado con el grupo control que obtuvo un promedio de 205 ± 8 gr; esta diferencia fue analizada por medio de ANOVA de dos factores con medidas repetidas; por lo tanto, no se revelaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$) (Gráfica 3).



Gráfica 3. Peso de tejido magro en 8 semanas. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=3$.

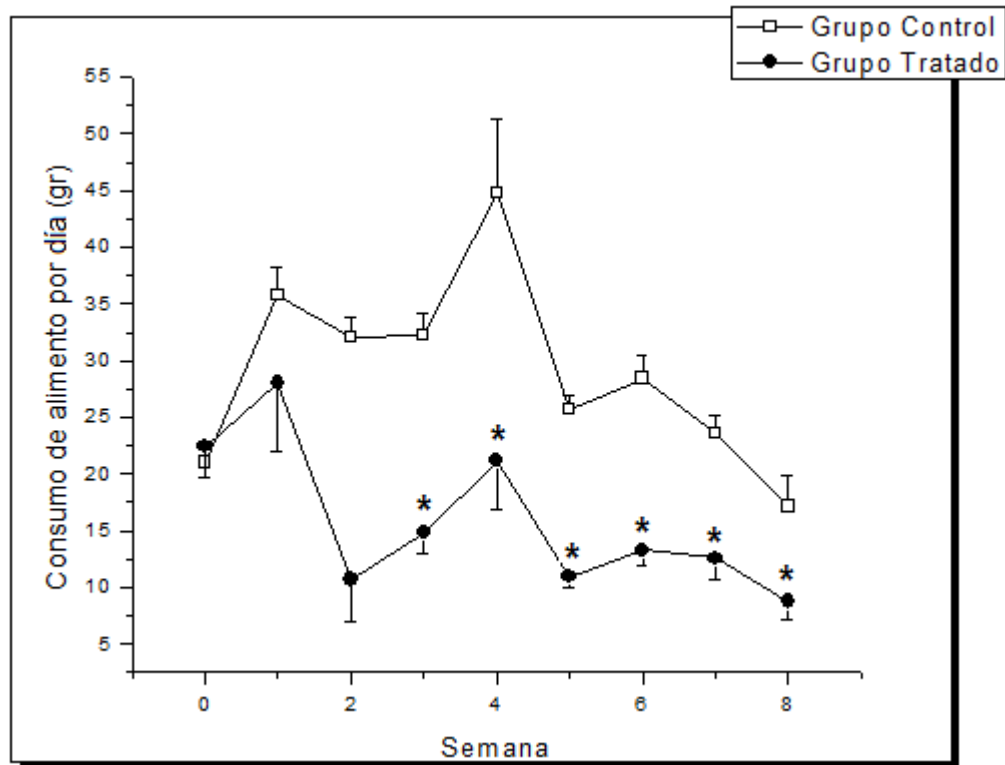
El peso de tejido magro en el grupo tratado no sufrió modificaciones a pesar de la dieta con sacarosa a través del tiempo. Se puede observar que el peso de este tipo de tejido es similar en ambos grupos.

El análisis de la composición corporal del organismo respecto al peso total y el tipo de tejido, no reveló diferencias entre ambos grupos. Estos resultados abrieron la posibilidad de explorar si existían cambios en la ingesta de alimento y agua de ambos grupos en estas condiciones.

Ingesta de alimento y agua al día

Con el fin de determinar si el tratamiento alto en sacarosa modificó el consumo de alimento y agua en el grupo tratado, se cuantificaron ambos parámetros en los dos grupos a lo largo de ocho semanas de tratamiento. Este conteo inició una semana antes de empezar el tratamiento en las ratas del grupo tratado, con el fin de medir si ambos grupos iniciaron con similar consumo de alimento y agua. Ambos grupos iniciaron con esta medición a las 7 semanas de edad y concluyeron a las 16 semanas.

En cuanto a la ingesta de alimento, se observó que el grupo tratado consumió antes del inicio del tratamiento con sacarosa una cantidad similar de alimento; posterior al inicio de éste, su consumo fue de menor cantidad de alimento *chow* ($gl = 1, 16; p < 0.05$) comparado con el grupo control. El alimento se cuantificó diariamente y de este consumo, se obtuvo el promedio de los siete días de la semana. Se observó que el promedio del consumo de alimento en el grupo tratado fue de 15.02 ± 2 gr, mientras que en el grupo control fue 29.97 ± 2 gr. Estos datos fueron analizados por medio de ANOVA de dos factores con medidas repetidas, lo cual reveló una diferencia significativa del factor tiempo, además del efecto significativo de la interacción tiempo tratamiento, resultando mayor consumo de alimento en el grupo control desde la tercera semana ($p < 0.05$). El curso temporal del consumo de alimento se ilustra en la Gráfica 4. En ésta se representan los valores de consumo hasta la octava semana de tratamiento; en la última semana la cuantificación fue sólo de tres días.



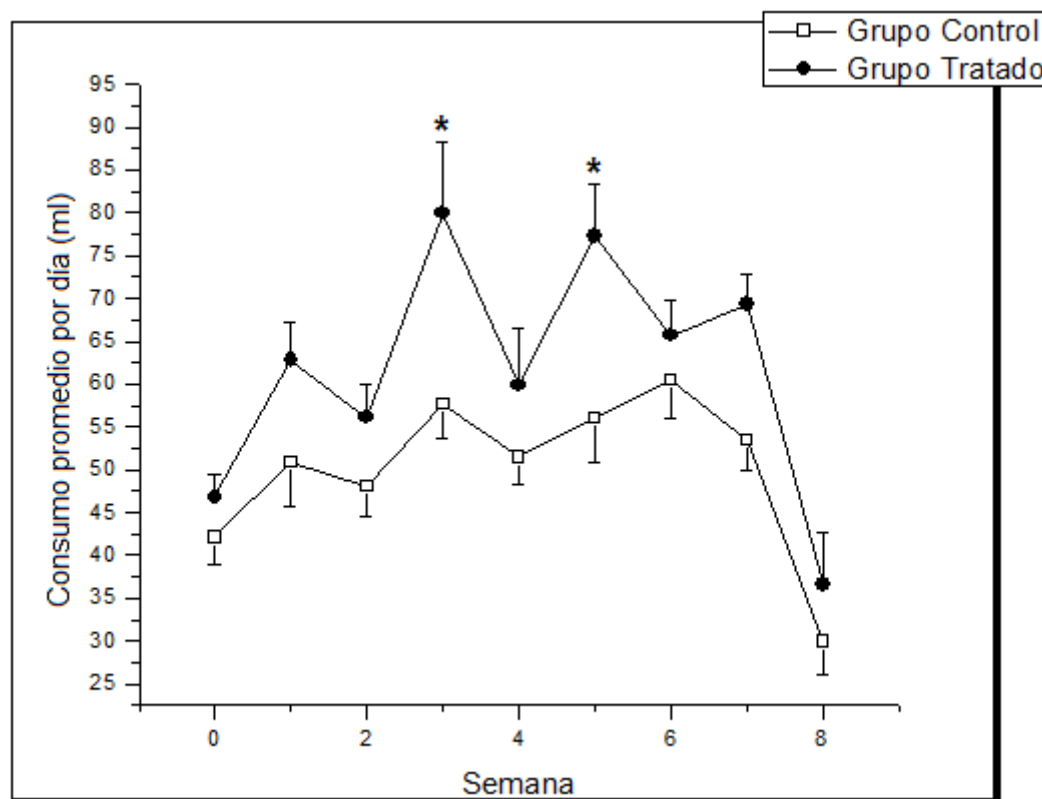
Gráfica 4. Consumo promedio de alimento al día en 8 semanas por grupo. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$. * $p < 0.05$ respecto del grupo control.

Como puede observarse en la gráfica, el grupo tratado con dieta alta en sacarosa obtuvo promedios más bajos en su consumo de alimento a lo largo de ocho semanas, la reducción en su dieta *chow* fue marcada a partir de la tercer semana de tratamiento, continuando esta tendencia hasta la octava semana.

Esta observación es consistente con el hecho de que los animales en condiciones de dieta con sacarosa (20% p/v) reducen su ingesta de alimento. Asimismo, dicha observación abrió la posibilidad de que el consumo de agua estuviese cambiando en las mismas condiciones.

Por lo tanto, en la siguiente medición se buscó también cuantificar si hubo diferencias en la ingesta de agua del grupo tratado debido al efecto de la sacarosa; este parámetro también fue medido en ambos grupos a lo largo de ocho semanas.

Se observó que ambos grupos iniciaron con un consumo similar de agua; posteriormente el grupo tratado obtuvo promedio mayor en su consumo de agua en dos semanas, ($F= 17.824, gl = 1, 16; p < 0.05; F= 7.969, gl = 1, 16; p < 0.05$ respectivamente) comparado con el grupo control; esta diferencia fue analizada por medio de ANOVA de dos factores con medidas repetidas. El agua fue cuantificada a diario en ambos grupos, obteniendo después el promedio de consumo por grupo en cada semana. El grupo tratado consumió mayor cantidad de agua al día (60.52 ± 7.3 ml), comparado con el grupo control (48.43 ± 5.7 ml). Esto arrojó una diferencia significativa del factor tiempo, y además mostró un mayor consumo de agua en el grupo tratado con sacarosa ($p < 0.05$). En la Gráfica 5 se muestra el curso temporal del consumo de agua en ocho semanas de tratamiento.



Gráfica 5. Consumo de ingesta de agua al día en 8 semanas. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$. * $p < 0.05$ respecto del grupo control.

En la gráfica puede observarse tendencia de mayor consumo de agua en el grupo tratado, principalmente en la tercera y quinta semana de tratamiento con sacarosa.

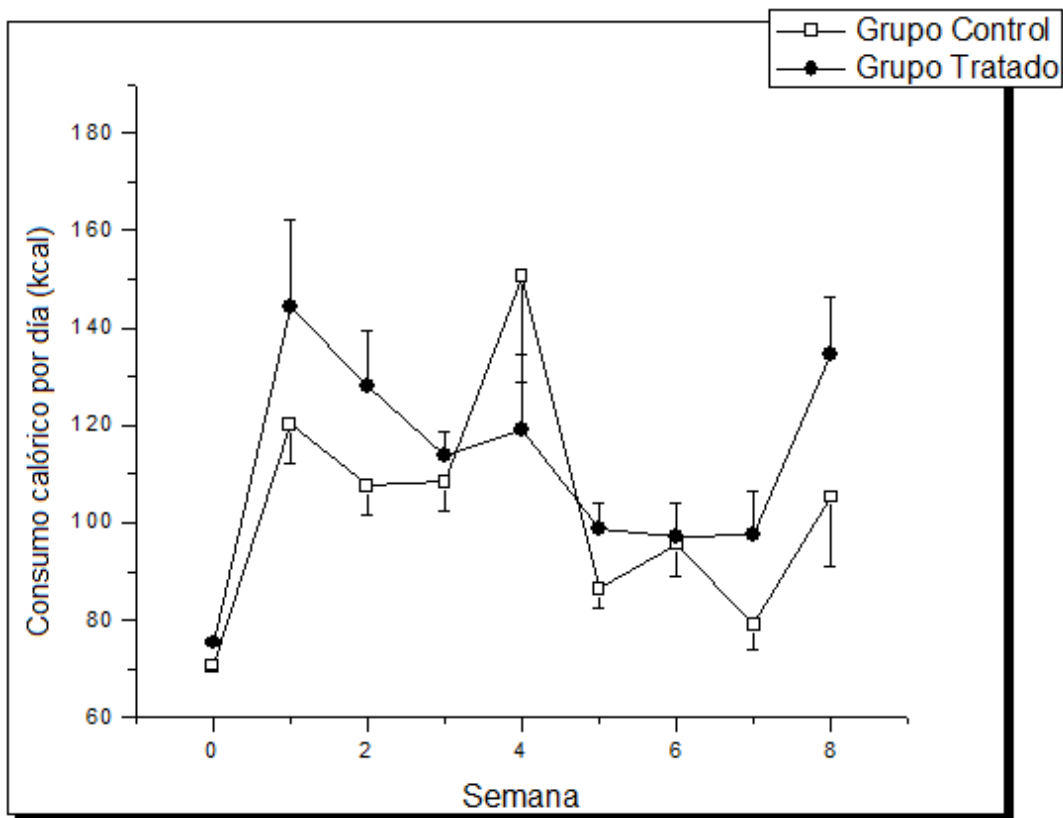
Una vez que se obtuvieron los valores de ingesta que ambos grupos tuvieron en alimento y agua, se abrió la pregunta de si existían diferencias en el consumo calórico total que proporcionaron ambas dietas; por un lado la dieta *chow* más agua simple del grupo control, y por el otro, la dieta con alimento *chow* más el agua con sacarosa administrada en el grupo tratado.

Por lo tanto, en la siguiente medición se buscó determinar si existían diferencias en la cantidad de calorías proporcionadas por ambas dietas en los dos grupos.

Consumo calórico

Con el fin de obtener el consumo calórico en ambos grupos, se cuantificaron las calorías proporcionadas por la dieta *chow* en el grupo control; mientras que en el grupo tratado, se hizo la suma de calorías proporcionadas por el alimento y el agua con sacarosa. Esta cuantificación fue realizada desde una semana antes del inicio del tratamiento de sacarosa en el grupo tratado y fue analizada por medio de ANOVA de dos factores con medidas repetidas.

Se observó, que el promedio de ingesta calórica en ambos grupos en la semana cero fue similar; al inicio del tratamiento alto en sacarosa, el grupo control consumió 100.68 ± 9.9 kcal, mientras que en el grupo tratado obtuvo un consumo de 105.95 ± 10 kcal en promedio. Este cálculo no reveló diferencias significativas en ninguna de las semanas para ningún grupo ($p > 0.05$). En la siguiente gráfica se muestra el curso temporal del consumo calórico en el grupo control y en el grupo tratado durante ocho semanas (Gráfica 6).



Gráfica 6. Consumo de calorías por día en 8 semanas. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$.

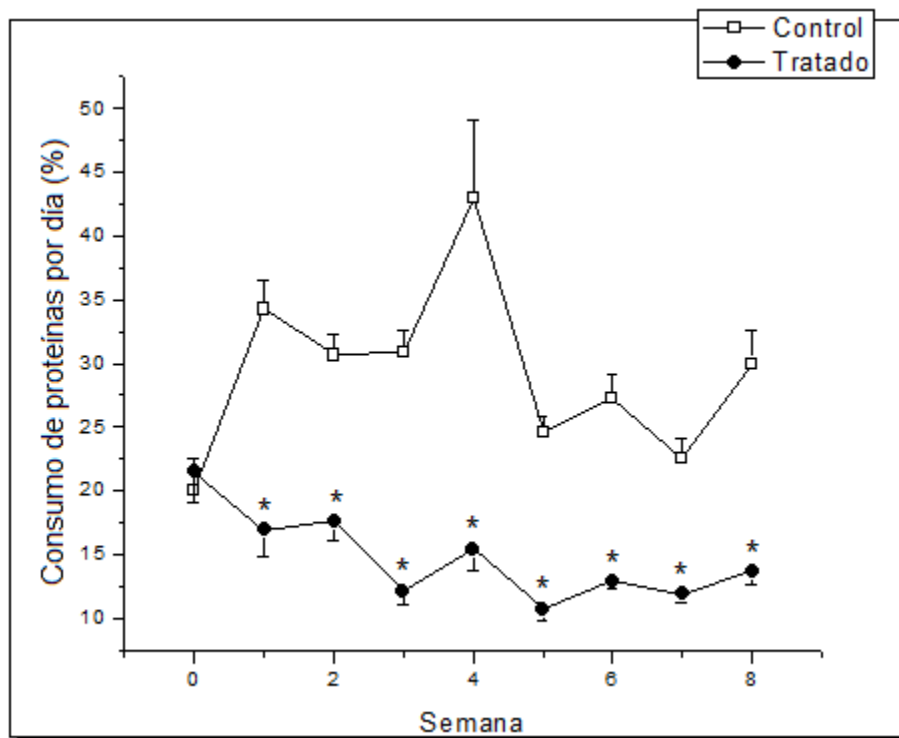
Se observó que a lo largo de ocho semanas de tratamiento, no se presentaron diferencias en la ingesta calórica total entre ambos grupos de ratas. Estas observaciones abrieron la posibilidad de explorar si la distribución nutrimental ingerida por ambos grupos estuviera cambiando en estas condiciones. Por lo tanto, la siguiente medición que se realizó tuvo el propósito de separar la proporción de nutrientes que ambas dietas brindaron.

El alimento ingerido por las ratas consta de proteínas, grasas y carbohidratos; sin embargo, el grupo tratado obtuvo una fuente extra de este último nutriente, la cual provino de la sacarosa en el agua.

El porcentaje consumido de proteínas durante las ocho semanas de tratamiento, fue cuantificado en ambos grupos, con el objeto de saber si la dieta alta en sacarosa realizó alguna modificación en el grupo tratado. Esta cuantificación y las del resto de

nutrientes, iniciaron una semana antes de empezar el tratamiento, para medir si ambos grupos de ratas iniciaban con un consumo similar; además, fueron analizados por medio de ANOVA de dos factores con medidas repetidas.

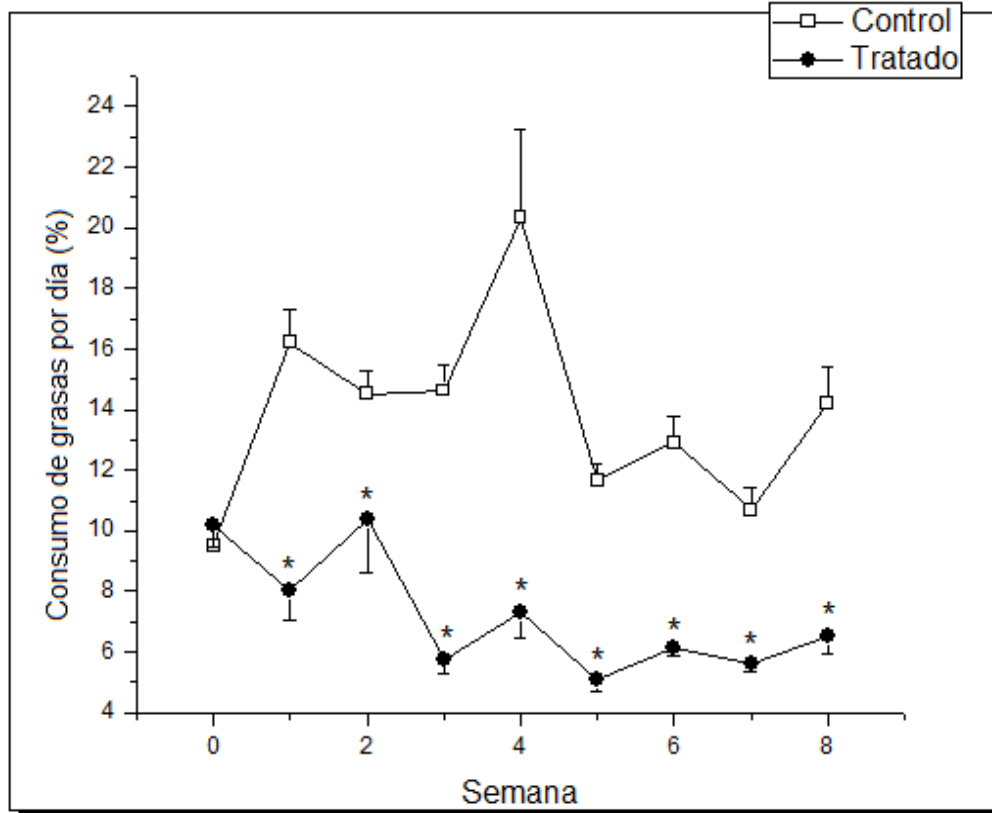
Ambos grupos obtuvieron valores parecidos durante la semana cero en el consumo de proteínas. El grupo control mostró mayor consumo de este nutriente a lo largo de ocho semanas ($gl = 1, 16; p < 0.05$) comparado con el grupo tratado. En promedio, las ratas del grupo control consumieron alrededor del $28.7 \pm 2.8\%$ de proteínas, mientras que el grupo tratado obtuvo un consumo del $14.4 \pm 1\%$ en proteínas. Este resultado reveló que el grupo tratado con sacarosa consumió menor cantidad de proteínas durante ocho semanas, además del efecto significativo del factor tiempo y del factor tiempo tratamiento ($p < 0.05$). En la Gráfica 7 se muestra el porcentaje promedio de consumo proteico en ambos grupos a lo largo de ocho semanas.



Gráfica 7. Porcentaje del consumo de proteínas en 8 semanas. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$. * $p < 0.05$ respecto del grupo control.

Se observa que las ratas del grupo tratado consumieron menor porcentaje de proteínas a lo largo de ocho semanas; este resultado se debe a que el grupo tratado consumió menores cantidades de alimento, siendo ésta la única fuente disponible para proveer este nutrimento. Este cambio fue observado desde la primera hasta la octava semana de tratamiento (Gráfica 4). Siguiendo con este análisis, se calculó si existían diferencias en las grasas proporcionadas por las dos dietas en ambos grupos.

El grupo control obtuvo mayor porcentaje de consumo en grasa ($gl = 1, 16; p < 0.05$) comparado con el grupo tratado durante ocho semanas. Estas diferencias pueden ser debido a la reducción de ingesta de alimento en el grupo tratado durante las ocho semanas de ingesta del agua con sacarosa. El grupo control obtuvo un mayor promedio en el porcentaje de su ingesta de grasa (13.5 ± 1.3), comparado con el grupo tratado (7 ± 0.6) en el que fue menor. Esto reveló una diferencia significativa en el consumo de grasa entre ambos grupos, derivado del factor tiempo tratamiento, además del factor tiempo ($p < 0.05$). En la Gráfica 8 se muestra el porcentaje de consumo promedio de grasa en ambos grupos durante ocho semanas.



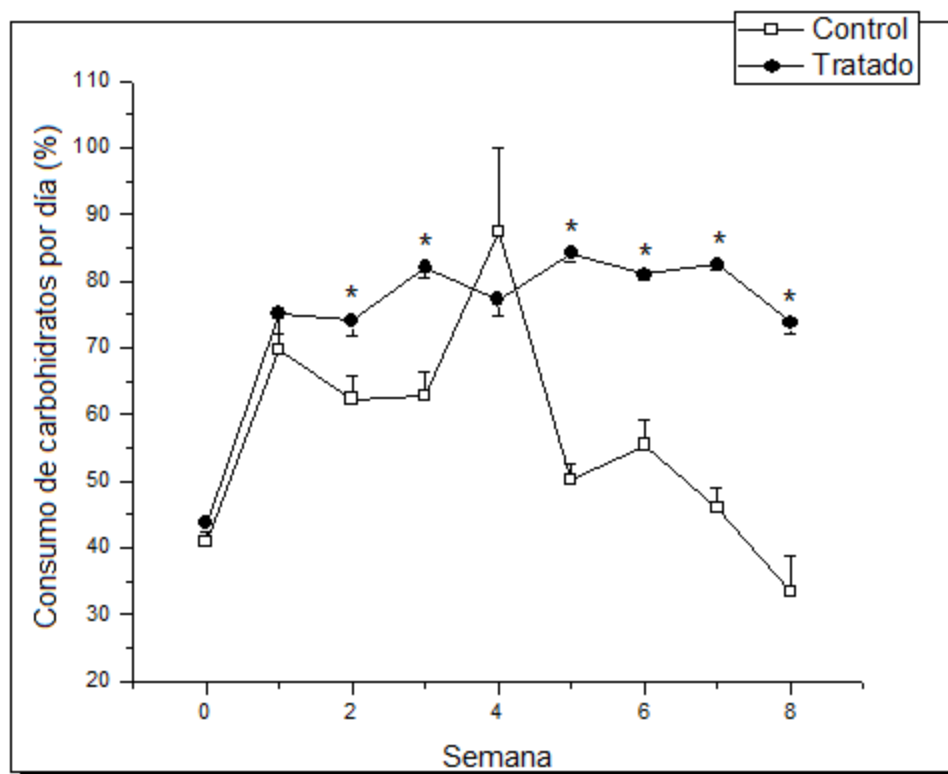
Gráfica 8. Porcentaje del consumo de grasa en 8 semanas. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$. * $p < 0.05$ respecto del grupo control.

Las ratas del grupo tratado consumieron un porcentaje menor de grasa, iniciando con este patrón de ingesta desde la primera semana de tratamiento, comparado con el grupo de ratas control, las cuales consumieron porcentaje mayor.

Una vez que se determinó el porcentaje de proteínas y grasas consumidas, se calculó el porcentaje de carbohidratos consumidos por ambos grupos, con el fin de saber si el tratamiento con sacarosa del grupo tratado modificó el porcentaje de ingesta de este nutriente en las ratas tratadas.

Ambos grupos obtuvieron valores similares en la semana cero en el consumo de carbohidratos, mostrando así que no hubo diferencias entre ambos grupos de ratas antes de iniciado el tratamiento. El grupo tratado consumió un porcentaje mayor de

carbohidratos en seis semanas de tratamiento ($gl = 1, 16; p < 0.05$) comparado con el grupo control. Se observó que el promedio del consumo de carbohidratos en el grupo tratado fue de $78.73 \pm 1.4\%$, mientras que en el grupo control fue $58.39 \pm 5.7\%$. Esto reveló una diferencia significativa, de un consumo mayor de carbohidratos en el grupo tratado, dada por el factor tiempo y tiempo tratamiento ($p < 0.05$). El curso temporal de porcentaje del consumo de carbohidratos se ilustra en la Gráfica 9. En ésta se representan los valores de consumo hasta la octava semana de tratamiento en ambos grupos.



Gráfica 9. Porcentaje de consumo de carbohidratos. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$. * $p < 0.05$ respecto del grupo control.

El incremento en el consumo de carbohidratos en las ratas tratadas se debe a que, además del alimento, la solución con sacarosa al 20% (p/v) proporcionó cantidad mayor de este nutriente; además se aprecia que la ingesta de este nutriente, sigue un curso temporal estable desde la primer semana de tratamiento, mientras que en el

grupo control, se observa una disminución gradual en su consumo, excepto en la cuarta semana; esto se debió a que el consumo de alimento fue dos veces mayor en el grupo control durante esa semana.

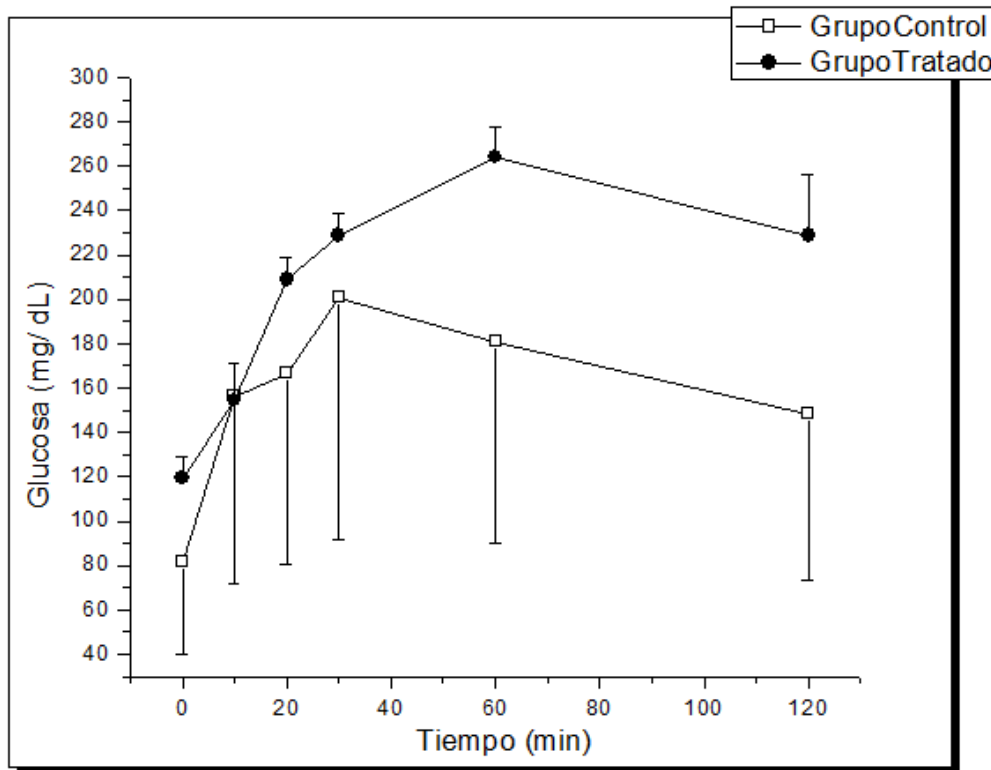
Ya conocidas las medidas de composición corporal e ingesta en ambos grupos, se evaluaron también algunos criterios metabólicos, esto con el objetivo de obtener una estimación del estado metabólico de los animales en estas condiciones. Estas mediciones fueron realizadas a la sexta semana de tratamiento y 14 semanas de edad debido a que, según este modelo de SM, las ratas sometidas a dieta con sacarosa desarrollan al menos tres de los criterios establecidos para el diagnóstico de esta patología a las ocho semanas de la ingesta de agua con sacarosa (20% p/v); por lo tanto, a las sexta semana las ratas tratadas podrían iniciar manifestaciones que tiendan al desarrollo de SM. El primer criterio que se evaluó fue la curva de tolerancia a la glucosa.

Curva de tolerancia a la glucosa

Con el objeto de medir la acción de la insulina secretada después de la estimulación de una carga de glucosa, se realizó la prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal, a las seis semanas de tratamiento. Ambos grupos contaban con 14 semanas de edad al realizar esta evaluación. Las ratas fueron ayunadas previamente durante 16 horas, pasado este lapso de tiempo, se registró el valor basal de glucosa y, posteriormente, se registraron cinco puntos más a lo largo del tiempo, hasta los 120 minutos posteriores a la administración de la carga de glucosa; estos valores fueron analizados por medio de ANOVA de una vía.

El valor basal del grupo tratado con dieta alta en sacarosa fue más elevado (119.66 ± 9.6 mg/dL) comparado con el grupo control (82 ± 41 mg/dL). El máximo punto glucémico en el grupo tratado fue observado a los 60 minutos con un valor de 264.33 ± 9 mg/dL, mientras que en el grupo control su máximo punto glucémico fue observado en el minuto 30 con un valor de 200.66 ± 109 mg/dL. Esta medición no reveló diferencias significativas entre ambos grupos a nivel de $p < 0.05$. En la

siguiente gráfica se muestra la curva de tolerancia a la glucosa de ambos grupos (Gráfica 10).



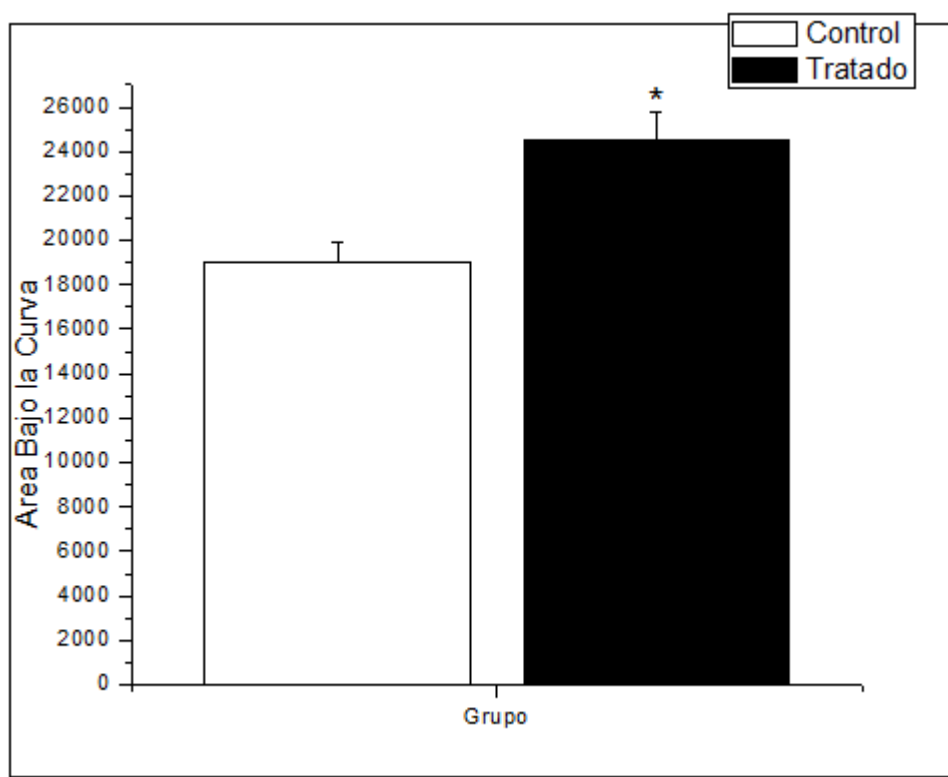
Gráfica 10. Curva de tolerancia a la glucosa. Grupo control y grupo tratado 6 semanas. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=3$.

En la gráfica se observa que los niveles de glucosa a lo largo del tiempo son más altos en el grupo tratado y que tiene un comportamiento cinético diferente comparado con el grupo control.

Asimismo, se calculó el área bajo la curva que arrojó la prueba de tolerancia a la glucosa en cada grupo, a fin de obtener de manera indirecta la sensibilidad a la insulina en cada grupo, o su recíproca, la resistencia a la insulina, que tiene un mayor valor clínico.

El valor del área bajo la curva fue analizado por medio de ANOVA de una vía, en el grupo tratado se obtuvo un valor de $24,541.6 \pm 1227$ mg.min/dL, mientras que en el

grupo control se obtuvo un valor de $18,981.6 \pm 949$ mg.min/dL. El área bajo la curva no reflejó diferencias significativas entre ambos grupos a nivel de $p < 0.05$; sin embargo, de manera análoga a la curva de tolerancia a la glucosa, la diferencia estadísticamente significativa pudo observarse a nivel de $p < 0.1$. La Gráfica 11 ilustra el área bajo la curva del grupo control y el grupo tratado.



Gráfica 11. Área bajo la Curva. Grupo control y grupo tratado 6 semanas. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=3$. * $p < 0.1$

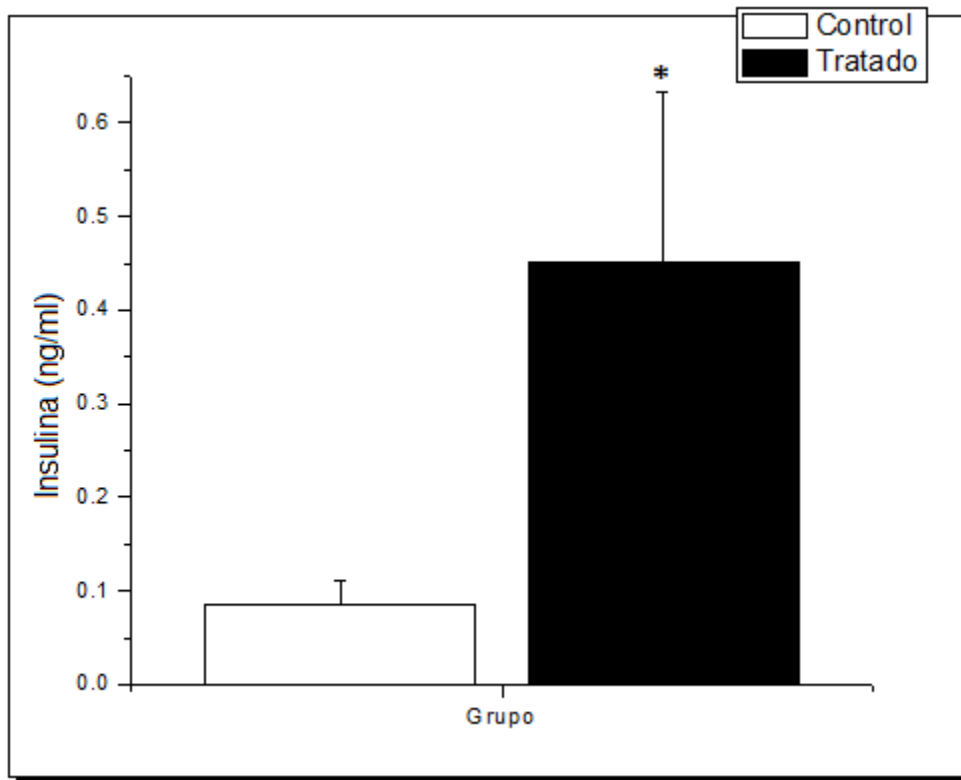
El resultado que observamos en la gráfica ilustra que la sensibilidad a la insulina, o su recíproco, la resistencia a la insulina, en el grupo tratado está disminuida, comparado con el grupo control. Esta reducción se ha asociado con el consumo de sacarosa en la dieta del grupo tratado, la cual produce incrementos en los niveles de glucosa en sangre e incrementos en los niveles de insulina.

Ambos resultados, abrieron la posibilidad de explorar de manera directa la concentración de insulina en ambos grupos, ya que si los niveles de glucosa y el área bajo la curva en el grupo con tratamiento de sacarosa resultaron mayores, posiblemente también la concentración de esta hormona.

Niveles de Insulina

Se cuantificaron los niveles de insulina, con el objeto de ver reflejada la acción del páncreas en ambos grupos. Este parámetro, a diferencia de los otros metabólicos, fue evaluado a las ocho semanas de tratamiento, debido a que fue necesario finalizar las pruebas de aprendizaje y memoria antes de que las ratas fueran sacrificadas por la extracción de sangre de la vena cava que se requiere para esta prueba. Ambos grupos de ratas contaban con 16 semanas de edad.

Los valores de insulina fueron analizados por medio de ANOVA de una vía. El grupo tratado mostró mayor concentración de insulina ($F = 1.669$; $gl = 1, 4$; $p < 0.5$). Las ratas del grupo control obtuvieron un valor promedio de $0.08452 \mu\text{g/L}$, mientras que el grupo tratado obtuvo un promedio de $0.45189 \mu\text{g/L}$ de insulina. Estos resultados no revelaron diferencia significativa entre ambos grupos al nivel de $p < 0.05$; sin embargo, de manera análoga a las mediciones de tolerancia a la glucosa y área bajo la curva, la diferencia estadísticamente significativa pudo observarse a nivel de $p < 0.1$



Gráfica 12. Medición de insulina. Grupo control y grupo tratado 8 semanas. Los datos representan el promedio \pm ES, $n = 2$ para el grupo control y $n=3$ para el grupo tratado. $*p < 0.1$ respecto del grupo control.

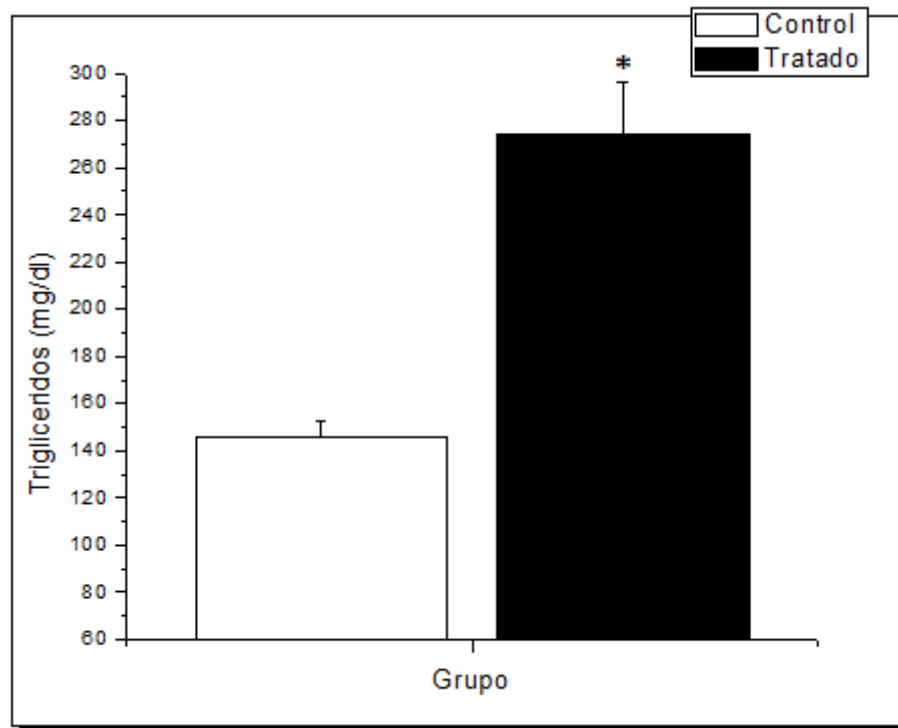
En la gráfica se puede observar que la concentración de insulina fue mayor en el grupo tratado desde la sexta semana de tratamiento, lo cual refleja una respuesta disminuida de los tejidos periféricos a la acción de esta hormona, dato que es consistente con la aparición de resistencia a la insulina. El nivel de significancia fue menor para esta prueba, debido a la relevancia que tiene los niveles de insulina en el SM, ya que se ha propuesto que la resistencia a la insulina suele ser el tronco común entre los factores de riesgo que se encuentran asociados en el diagnóstico de esta patología. Los datos expuestos en la Gráfica 12 son consistentes con los resultados previamente expuestos del incremento en los niveles de glucosa en la curva de tolerancia, que a su vez se derivó en el aumento del área bajo la curva del grupo tratado.

Otro de los criterios establecidos para el diagnóstico del SM, es el incremento en el nivel de TG, por lo tanto, también fue cuantificado.

Nivel de triglicéridos

A fin de determinar el nivel de TG en ambos grupos, se realizó la cuantificación de este tipo de lípidos a las seis semanas de tratamiento y 14 semanas de edad. Los valores fueron analizados por medio de ANOVA de una vía.

El grupo tratado obtuvo mayor nivel de TG ($F = 30.989$; $gl = 1, 4$; $p < 0.05$). El grupo control obtuvo un promedio de 145.66 ± 7 mg/dL, mientras que el grupo tratado obtuvo 274.33 ± 21 mg/dL a las seis semanas de tratamiento con sacarosa. Esto reveló una diferencia significativa, de una concentración mayor de TG en el grupo tratado ($p < 0.05$). El nivel de TG se ilustra en la Gráfica 13. En ésta se representan los valores de concentración en ambos grupos a la sexta semana de tratamiento.



Gráfica 13. Nivel de Triglicéridos. Grupo control y grupo tratado por 6 semanas. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=3$. * $p < 0.05$ respecto del grupo control.

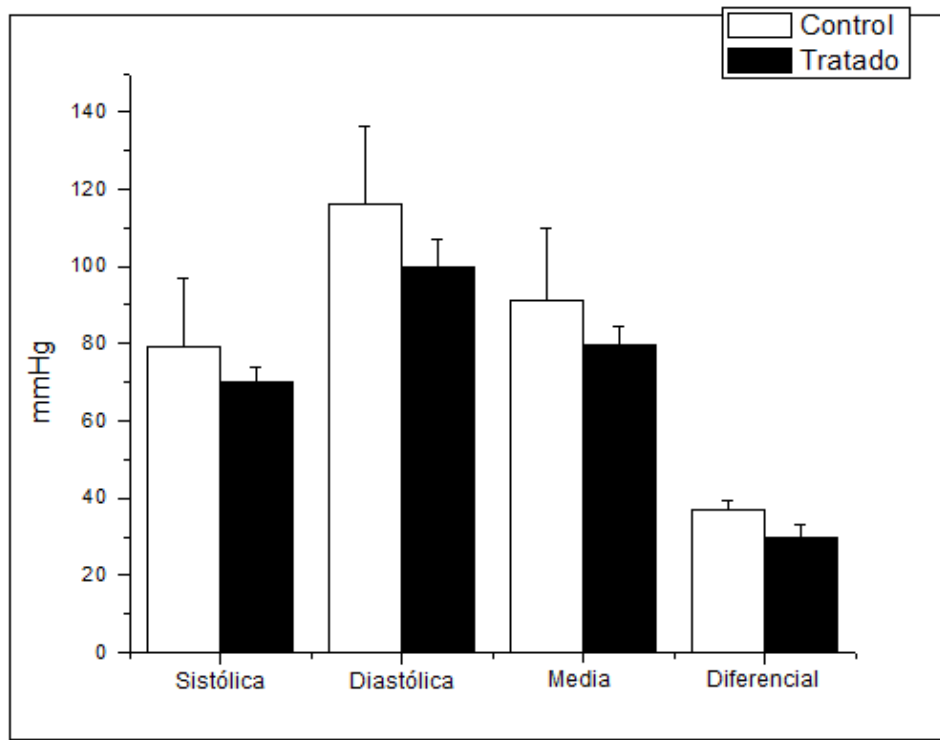
Se observó que el grupo tratado presentó una concentración mayor de TG; este resultado revela que desde las seis semanas de tratamiento y previo a adquirir al menos tres de los criterios de diagnóstico para SM, las ratas sometidas a ingesta con sacarosa (20% p/v), son positivas a este criterio.

Dado que otro de los criterios para el diagnóstico de SM es tener hipertensión, se buscó explorar los cambios en diversos parámetros que subyacen a la presión arterial, como son: la presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, volumen y flujo sanguíneo, para medir si existían cambios a este nivel en las ratas tratadas con dieta alta en carbohidratos. Estos componentes en la presión sanguínea fueron evaluados a la sexta semana de tratamiento y 14 semanas de edad. Las ratas se condicionaron en un inmovilizador una semana antes de realizar esta evaluación para evitar movimiento durante la misma.

Presión arterial y frecuencia cardíaca

Con el objeto de obtener los valores de presión en los dos grupos de ratas, se sometieron a una medición no invasiva de presión arterial; todos los datos referentes a presión arterial fueron analizados por medio de U de Mann-Whitney.

En el grupo control se obtuvo una presión arterial media de 91.1 ± 18 mm Hg, mientras que en el grupo tratado su valor fue 79.6 ± 4 mm Hg. Se calculó también la presión diferencial, el valor en el grupo control fue de 37 ± 2 mm Hg, y en el grupo tratado de 29.5 ± 3 mm Hg. No se obtuvieron diferencias entre ambos grupos ($p < 0.05$). La Gráfica 14 muestra las medidas de presión arterial en ambos grupos.



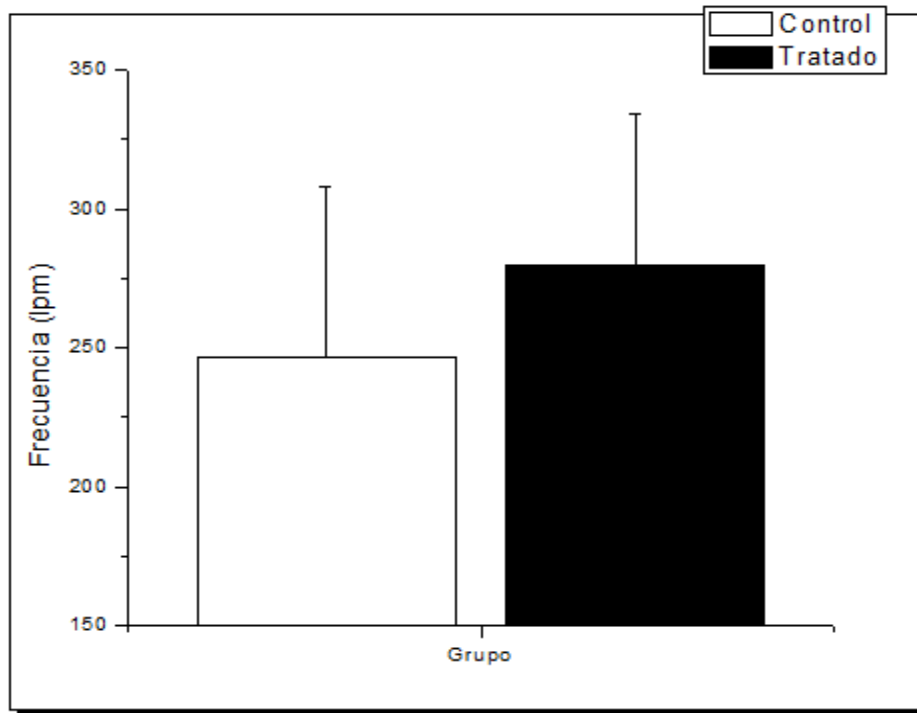
Gráfica 14. Medidas de presión arterial. Grupo control y grupo tratado por 6 semanas. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=3$.

En la gráfica se puede observar que el promedio del grupo control es ligeramente más alto en los cuatro marcadores de presión arterial, sin revelar diferencias entre estos ($p < 0.05$). El marcador de presión arterial diferencial no es mayor al 50% de la presión arterial sistólica en ninguno de los dos casos. En estas condiciones, las ratas tratadas con sacarosa no presentan incremento en ninguno de los marcadores de presión arterial antes mencionados.

A su vez, también fueron cuantificados tres parámetros más, la frecuencia cardiaca, el flujo y el volumen sanguíneo.

Con el objetivo de explorar la actividad cardiaca que tenían en promedio ambos grupos de ratas, fue medida la frecuencia cardiaca.

En el grupo control el promedio fue de 246.2 ± 62 latidos por minuto (lpm), mientras que en el grupo tratado fue de 279.6 ± 54 lpm. No se reflejaron diferencias en este marcador ($p > 0.05$). En la Gráfica 15 se muestra la frecuencia cardiaca de ambos grupos.



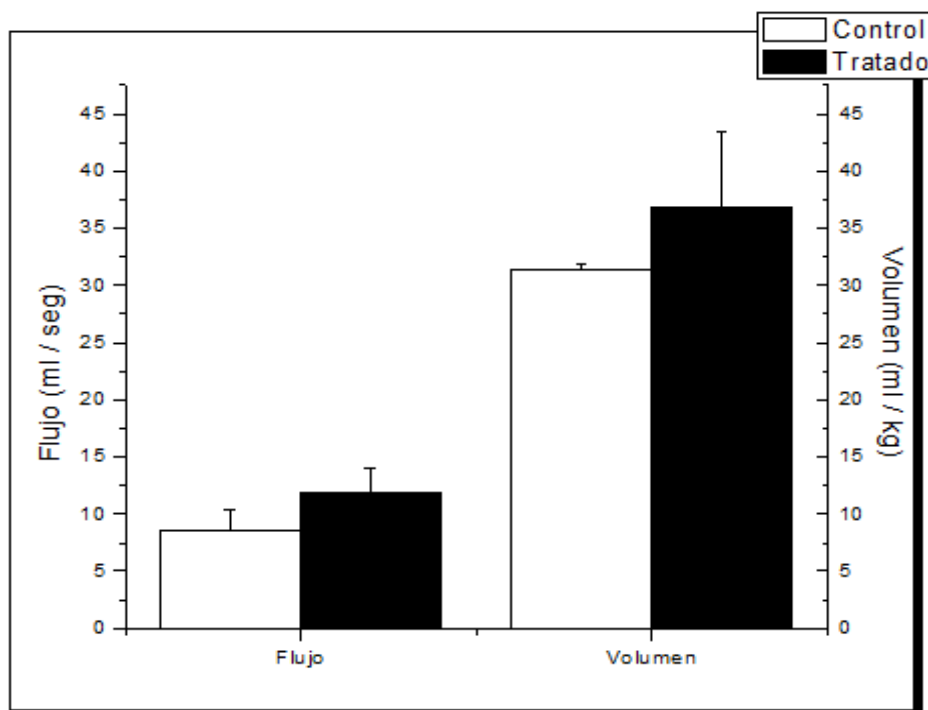
Gráfica 15. Frecuencia Cardíaca. Grupo control y grupo tratado por 6 semanas. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=3$.

Se observa que en el grupo tratado la frecuencia cardiaca promedio muestra un ligero incremento respecto del grupo control.

Finalmente, para completar las medidas en este criterio, se obtuvo el valor del flujo y el volumen sanguíneo; el primero con el fin de calcular la cantidad de sangre que atraviesa la sección de un punto dado de la circulación (en este caso la cola de la rata) en un periodo determinado de tiempo, mientras que el segundo para estimar la cantidad de sangre por unidad de masa.

Respecto al flujo sanguíneo, el grupo tratado presentó un promedio de 11.9 ± 1 ml/seg, mientras que en el grupo control fue de 8.6 ± 1 ml/seg. En el volumen, el

grupo tratado obtuvo un promedio de 36.7 ± 6 ml/kg, en el control se obtuvo un promedio de $31.4 \pm .3$ ml/kg. No se presentaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$). En la Gráfica 16 se muestran ambos parámetros para cada uno de los grupos.



Gráfica 16. Medidas de flujo y volumen sanguíneo. Grupo control y grupo tratado por 6 semanas. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=3$.

Se presentaron ligeros incrementos de ambos marcadores promedio en el grupo tratado con sacarosa, aun cuando estas diferencias no fueron estadísticamente significativas respecto del grupo control.

Del total de las evaluaciones metabólicas realizadas en ambos grupos, se observaron cambios significativos en la cuantificación de TG, de insulina y la tendencia del incremento en grasa corporal, además de incrementos en los niveles de glucosa, flujo y volumen sanguíneo. Todas estas mediciones indican una alta probabilidad de que el grupo tratado con sacarosa, pudiera presentar al finalizar las ocho semanas de tratamiento más de tres criterios de diagnóstico para SM, por lo

tanto, se puede concluir que las ratas en tratamiento no contaban aún con esta patología, sin embargo, se puede apreciar que su tendencia era la adquisición de la misma en caso de prolongar el tratamiento por varias semanas.

SEGUNDA PARTE: CAMBIOS COGNITIVOS

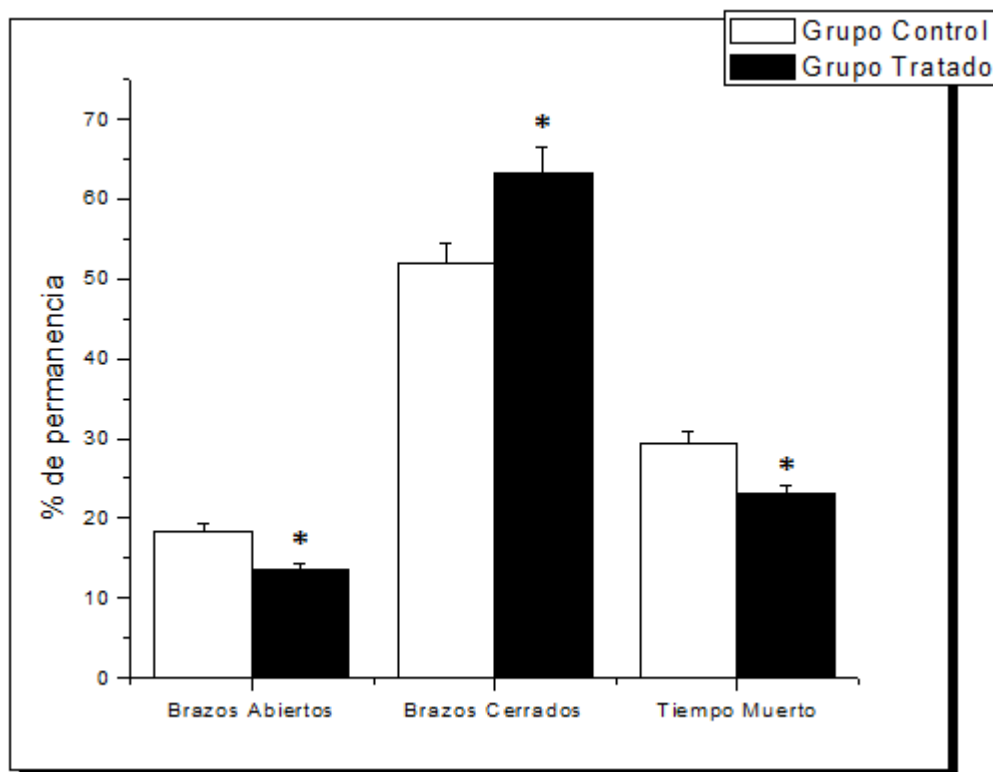
El sistema nervioso coordina las funciones de la totalidad del organismo, dado que todos sus elementos en la forma como están organizados, dan origen a diferentes dominios emocionales (por ejemplo la ansiedad) y cognitivos (como el aprendizaje y la memoria); ambos dominios se originan a partir de transformaciones llevadas a cabo por el sistema nervioso. Partiendo del principio en el cual se enuncia que el sustrato biológico es inherente a la conducta, es importante conocer las alteraciones que producen estímulos endógenos y exógenos al organismo en las respuestas dadas por éste. Un ejemplo de cambios en el funcionamiento del organismo es el SM, debido a que las alteraciones que produce este síndrome a nivel metabólico tienen un impacto a nivel de sistema nervioso, que a su vez se traduce en cambios cognitivos; por esta razón, las siguientes mediciones efectuadas en este trabajo se realizaron con el objetivo de explorar cambios de orden conductual en las ratas con tratamiento de sacarosa (20% p/v).

El primer campo explorado en las ratas tratadas por seis semanas, fueron sus niveles de ansiedad mediante el LEC.

Medición de Ansiedad

Con el fin de conocer los niveles de ansiedad, ambos grupos fueron sometidos al paradigma conductual de LEC. Los grupos contaban con seis semanas de tratamiento y 14 semanas de edad. Se cuantificó, primero, el tiempo que las ratas pasaron en los brazos del laberinto y, posteriormente, se realizó un análisis etológico.

Respecto al tiempo de permanencia en BA y BC, el grupo tratado paso mayor porcentaje del tiempo total de la prueba en BC (190 ± 9 seg), comparado con el grupo control (156 ± 7 seg); además de menor porcentaje del tiempo total en brazos abiertos. Estas diferencias fueron analizadas por medio de ANOVA de una vía, que reflejó mayor nivel de ansiedad en el grupo tratado con sacarosa por seis semanas ($F = 4.552$; $gl = 1, 16$; $p < 0.05$), comparado con el grupo control. En la Gráfica 17 se desglosa el tiempo invertido por cada grupo de ratas en BA, BC y el tiempo muerto (tiempo que el animal pasa en el cuadrado central del laberinto).



Gráfica 17. Porcentaje de permanencia en brazos del Laberinto Elevado en Cruz. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$. * $p < 0.05$ respecto del grupo control.

Se observa que las ratas del grupo tratado obtuvieron un porcentaje mayor en el tiempo que pasaron en BC, este es un indicador de ansiedad de acuerdo con este paradigma conductual.

A su vez, posterior a esta evaluación, fueron analizados diferentes rasgos etológicos, los cuales también son marcadores conductuales que evalúan ansiedad en ratas.

Con el fin cuantificar si las ratas presentaban marcadores etológicos que apuntaran a mayores niveles de ansiedad, se analizó la sumatoria de entradas en BA y BC en el laberinto, los bolos fecales que las ratas arrojaron durante los cinco minutos de la prueba, el número de acicalamientos de hocico, levantamiento e inmovilidad en ambos grupos de ratas; esto fue evaluado con observadores previamente entrenados y por medio de ANOVA de una vía.

Las ratas del grupo tratado obtuvieron resultados significativos en el marcador de inmovilidad ($F = 4.552$; $gl = 1, 16$; $p < 0.05$). En el grupo tratado fue presentado este marcador, mientras que en el grupo control estuvo ausente. En la Tabla 4 se muestran los marcadores etológicos evaluados por grupo.

Tabla 4. Marcadores etológicos en Laberinto Elevado en Cruz. Los datos representan la frecuencia de aparición de la conducta. $n=9$. $*p < 0.05$ respecto del grupo control.

Marcador etológico	Grupo control	Grupo tratado
Entradas BA	5.4 ± 1	4.1 ± .8
Entradas BC	9.7 ± .7	9.7 ± 1
Bolos Fecales	2.1 ± .6	1 ± .4
Acicalamiento de hocico	2 ± .6	3.3 ± .8
Levantamiento	11.6 ± 2.5	16.9 ± 1
Inmovilidad	0	0.7 ± .3 *

Se observó que en el grupo tratado, además de inmovilidad, presentó mayor número de veces la conducta de levantamiento, además de una reducción en la sumatoria de entradas a los brazos del laberinto, lo que se relaciona con menor exploración por

parte de las ratas de este grupo durante la ejecución de esta prueba. Las ratas del grupo tratado tuvieron mayores indicadores de ansiedad comparadas con el grupo control.

Posterior a la medición de ansiedad, se evaluó aprendizaje y memoria en el laberinto de Barnes, iniciando a la sexta semana de tratamiento con sacarosa en el grupo tratado y finalizando en el inicio de la octava semana, ya que la duración del protocolo abarcó 17 días.

Los animales siguieron estrategias similares de búsqueda en la ejecución del laberinto de Barnes durante ambas fases del protocolo experimental, es decir, en adquisición y en reversión, para encontrar el agujero de escape. Este análisis de secuencias en la estrategia espacial empleada por las ratas, comprueba que para la resolución de esta tarea se usaron mecanismos de memoria para ubicarse en el espacio. En la Figura 14 se muestran las estrategias espaciales más utilizadas por las ratas de ambos grupos.

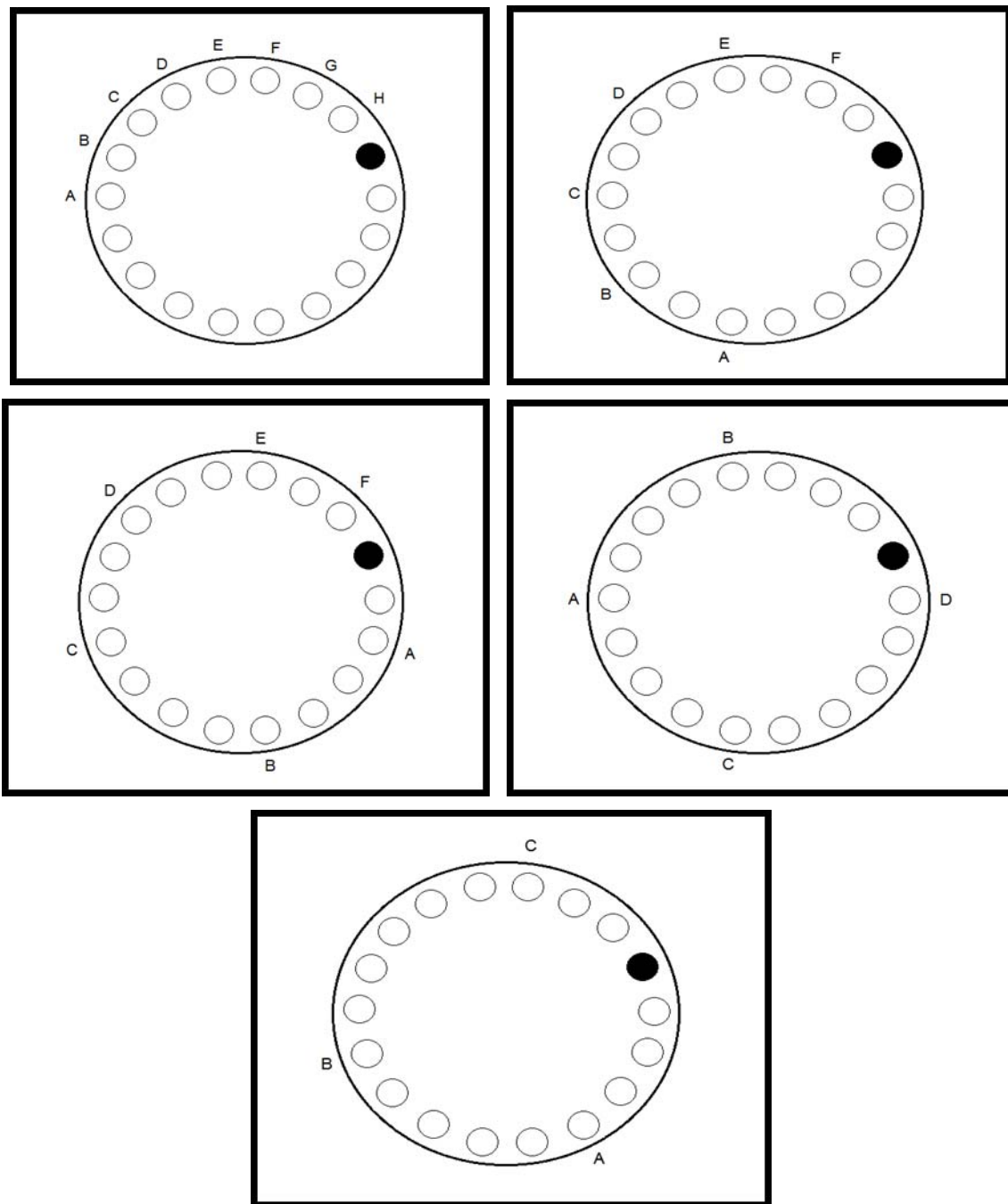


Figura 14. Estrategias espaciales empleadas en la ejecución de la tarea del laberinto de Barnes. La secuencia de visita en los agujeros se marca con las letras del abecedario, ubicando como objetivo el agujero marcado en color negro.

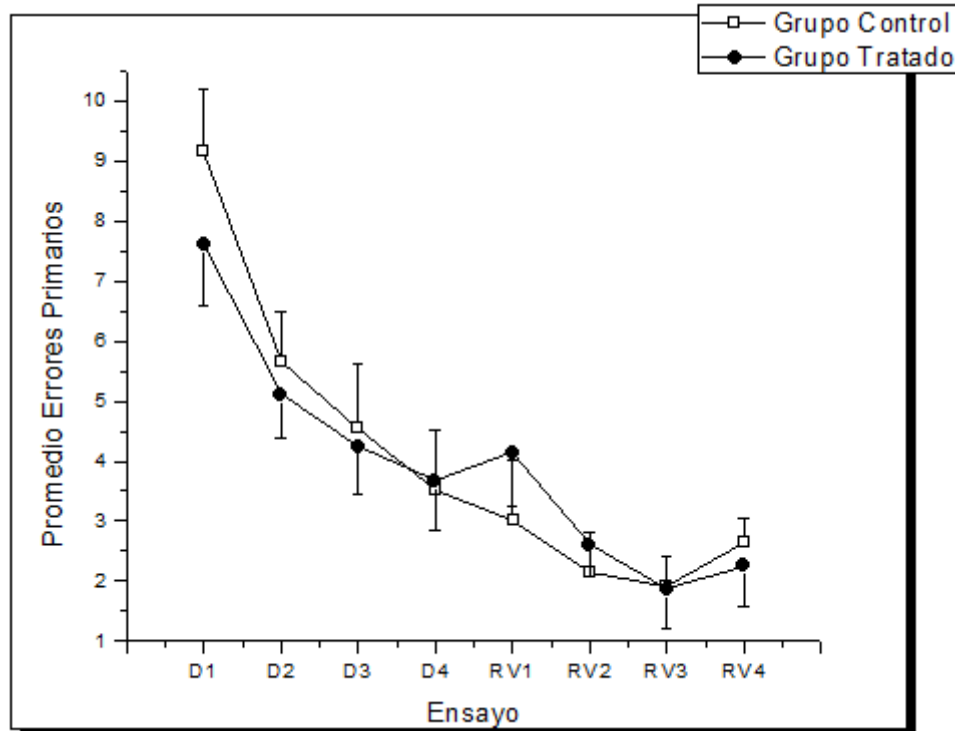
Obtenidas las estrategias empleadas por los animales, se evaluaron también cuatro parámetros más (errores primarios, errores totales, latencia primaria y latencia total), que nos permitieron cuantificar dos parámetros conductuales más, el aprendizaje y la memoria, por medio del paradigma del laberinto de Barnes.

El número de errores que cometieron los sujetos experimentales, nos permite evaluar si existe aprendizaje y memoria, ya que conforme los ensayos y la exposición a la resolución de la tarea del laberinto avanza, el número de errores cometidos debe disminuir en condiciones normales. Se evaluaron dos tipos de errores, primarios y totales.

Errores Primarios

Con el objetivo de conocer el número de errores primarios que cometió cada uno de los sujetos experimentales, se cuantificó el número de agujeros visitados por la rata antes de encontrarse por primera vez con su hoyo de escape durante cada ensayo. Cada ensayo estuvo conformado por cuatro sesiones, una cada 15 minutos, el registro de cada ensayo fue el promedio de las cuatro sesiones en cada grupo.

Durante la fase de adquisición, el grupo de ratas tratadas obtuvo un promedio menor en su número de errores (7.6 ± 1), comprado con el grupo control (9.1 ± 1). El curso temporal de la fase de adquisición se dio con la reducción del número de errores en ambos grupos; al final de esta fase ambos grupos obtuvieron un promedio similar de errores, $3.5 \pm .09$ en el grupo control y 3.6 ± 0.8 en el grupo tratado. En el periodo de reversión, al cambiar el hoyo de escape 180° , las ratas del grupo tratado contaban con siete semanas de ingesta de sacarosa y 15 semanas de edad; en esta fase se observó el resultado contrario, las ratas del grupo tratado obtuvieron mayor número de errores ($4.1 \pm .8$) comparado con el grupo control ($3 \pm .9$). Estos resultados fueron analizados por medio de ANOVA de una vía, no revelaron diferencias significativas en el número de errores primarios obtenidos entre ambos grupos ($p > 0.05$). En la Gráfica 17 se muestra el curso temporal de los ensayos de la fase de adquisición y la fase de reversión en ambos grupos.



Gráfica 17. Medición de errores primarios en la prueba de Laberinto de Barnes. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$.

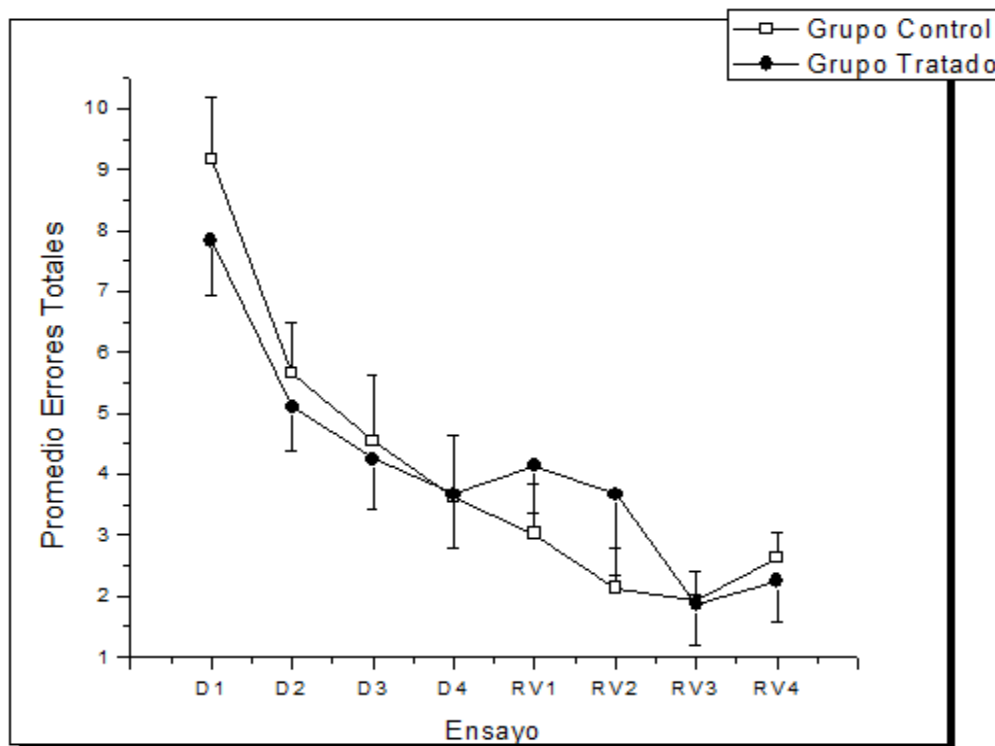
En este parámetro se observó una curva normal de aprendizaje en la fase de adquisición en ambos grupos. En la fase de reversión el grupo tratado incrementó su número de errores primarios comparado con el control.

Posterior a la evaluación de errores primarios, se evaluaron los errores totales, en los que, a diferencia de los primarios, se cuantificó el número de veces que las ratas siguieron explorando y asomando la cabeza por los diferentes hoyos del laberinto, a pesar de haber encontrado ya su agujero de escape.

Errores Totales

Con el propósito de conocer si existieron diferencias en este marcador de aprendizaje y memoria entre ambos grupos, se obtuvo el promedio de las cuatro sesiones a las que fueron sometidos ambos grupos en cada día de ensayo.

El promedio de errores en el grupo tratado fue menor ($7 \pm .8$) comparado con el grupo control (9 ± 1). El curso temporal en la fase de adquisición en ambos grupos fue el decremento en errores, obteniendo una curva de aprendizaje. En el día cuatro, ambos grupos obtuvieron un promedio similar de errores (3.6 ± 1). En el periodo de reversión, las ratas contaban con siete semanas de tratamiento y 15 semanas de edad. El grupo tratado obtuvo un mayor promedio de errores ($4 \pm .7$) comparado con el grupo control ($3 \pm .8$). Estos resultados fueron analizados por medio de ANOVA de una vía, no se revelaron diferencias significativas en ambos grupos ($p > 0.05$). En la siguiente gráfica se muestra el curso temporal de los ensayos en ambos grupos durante la ejecución de la tarea del Laberinto de Barnes.



Gráfica 18. Medición de errores totales en la prueba de Laberinto de Barnes. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$.

Se observa que en la fase de adquisición cada grupo obtuvo una curva de aprendizaje respectivamente, ya que el número de errores disminuyó con el paso de

los ensayos en ambos grupos. En el periodo de reversión se observa la curva de aprendizaje en el grupo control, sin embargo, en el grupo tratado el número de errores totales no disminuyó en los ensayos RV1 y RV2, es decir, que a pesar de que las ratas de este grupo encontraban su hoyo de escape, no se introducían en éste y seguían explorando. Ambos grupos incrementaron su número de errores en el último día de ensayo en la fase de reversión.

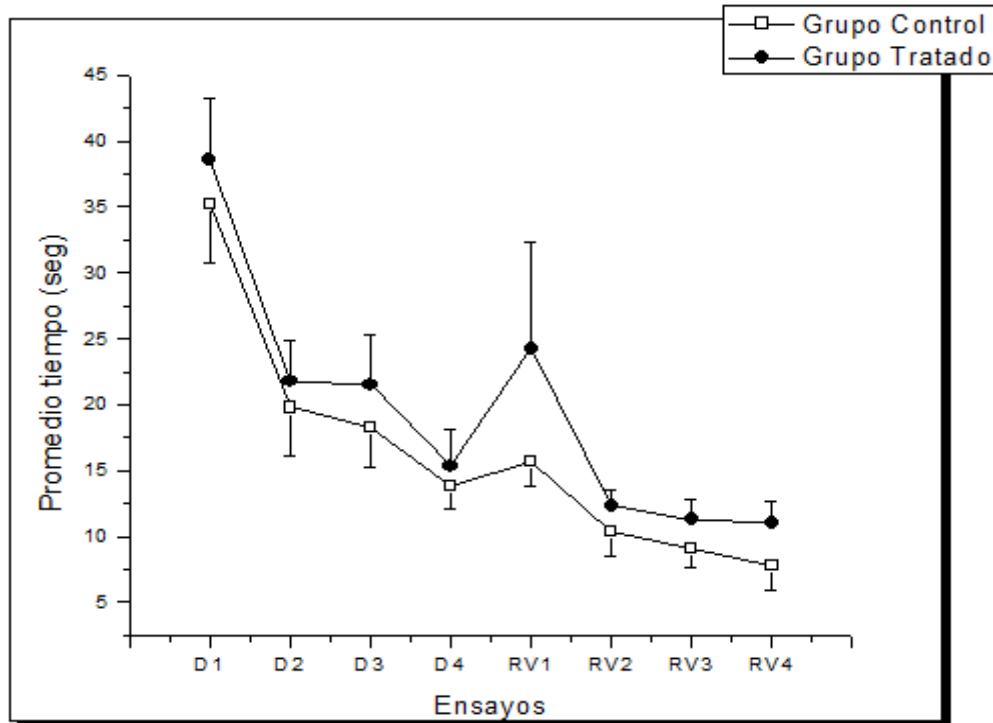
Con los resultados obtenidos en el número de errores, se abrió la posibilidad de explorar otro indicador de aprendizaje y memoria en este paradigma; este es el tiempo que las ratas invierten en la búsqueda del agujero de escape; esta medida se denomina latencia. La latencia es dividida en dos tipos, latencia primaria y latencia total.

Latencia Primaria

Con el objetivo de cuantificar el tiempo que las ratas emplearon desde el inicio de la sesión hasta su encuentro por primera vez con el hoyo de escape, se cuantificó la latencia primaria.

En la fase de adquisición se observa que el grupo tratado inicia con mayor promedio de tiempo de exploración (38 ± 4 seg) comparado con el grupo control (35 ± 4 seg). La tendencia del grupo tratado a obtener un promedio ligeramente más alto durante la fase de adquisición se mantiene a lo largo de los cuatro días. En ambos grupos se observó una curva de aprendizaje respectivamente, debido a que conforme pasan los ensayos, el tiempo invertido en la búsqueda del agujero de escape disminuye. En la fase de reversión, al girar el agujero de escape 180° , las ratas tratadas contaban con siete semanas de tratamiento y 15 semanas de edad. Se obtuvo un promedio mayor en el grupo tratado (24 ± 8 seg), comparado con el grupo control (15 ± 1 seg). En ambos grupos se observó una curva de aprendizaje, ya que al igual que en la fase de adquisición, el tiempo invertido fue disminuyendo con el paso de los ensayos. Estos resultados fueron analizados por medio de ANOVA de una vía, no se revelaron

diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$). En la Gráfica 19 se muestra el curso temporal de los ensayos del protocolo de ambos grupos.



Gráfica 19. Medición de latencia primaria en la prueba de Laberinto de Barnes. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$.

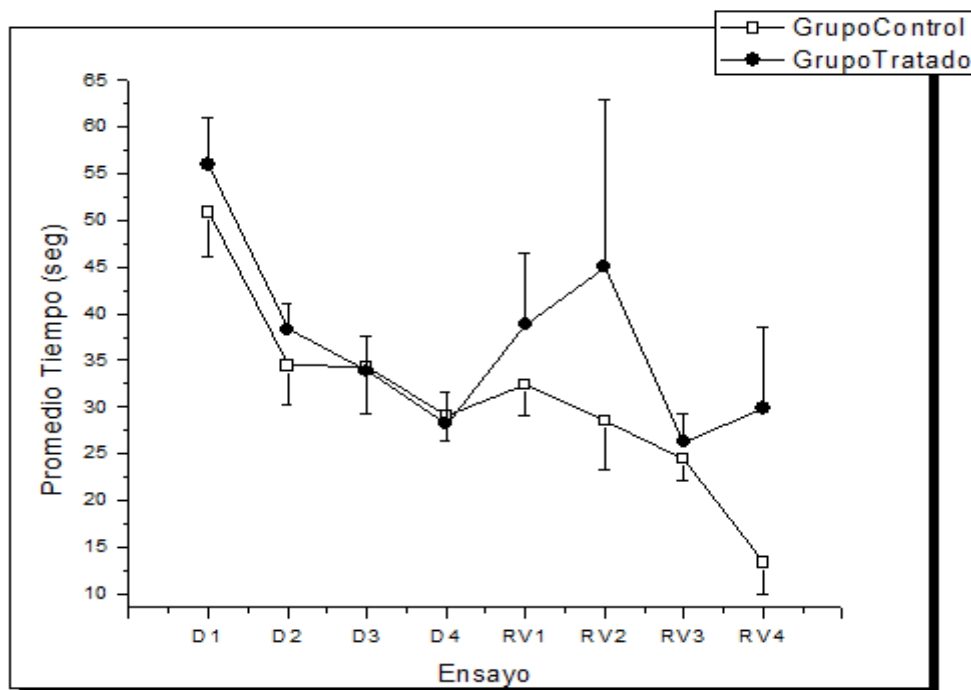
Se observa que la tendencia del grupo tratado es ocupar mayor tiempo en la exploración del laberinto; esta tendencia se refleja tanto en la fase de adquisición como en la fase de reversión. Al girar el agujero de escape en la segunda fase del grupo tratado, se observa que invirtieron más tiempo en encontrarse con el agujero de escape, posteriormente éste disminuyó. Asimismo, se abrió la posibilidad de conocer los valores obtenidos en la latencia total.

Latencia Total

Con el fin de medir el tiempo invertido en concluir la tarea del Laberinto de Barnes, es decir, cuantificar el tiempo desde el inicio del ensayo hasta que la rata se

introdujera en el agujero de escape y permaneciera 10 segundos, se cuantificó la latencia total.

El tiempo que usaron las ratas del grupo tratado fue mayor (56 ± 5 seg), comparado con el grupo control (50 ± 4 seg), durante la primera fase de la tarea de este paradigma. En la fase de reversión, las ratas del grupo tratado contaban con siete semanas de tratamiento con sacarosa y 15 semanas de edad. El promedio del grupo tratado también fue mayor (38 ± 7 seg), comparado con el grupo control (32 ± 3 seg). Estos resultados fueron analizados por medio de ANOVA de una vía, no revelaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$). En la siguiente gráfica se muestra el curso temporal de los ensayos en el laberinto de Barnes para cada grupo en ambas fases (Gráfica 20).



Gráfica 20. Medición de latencia total en la prueba de Laberinto de Barnes. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$.

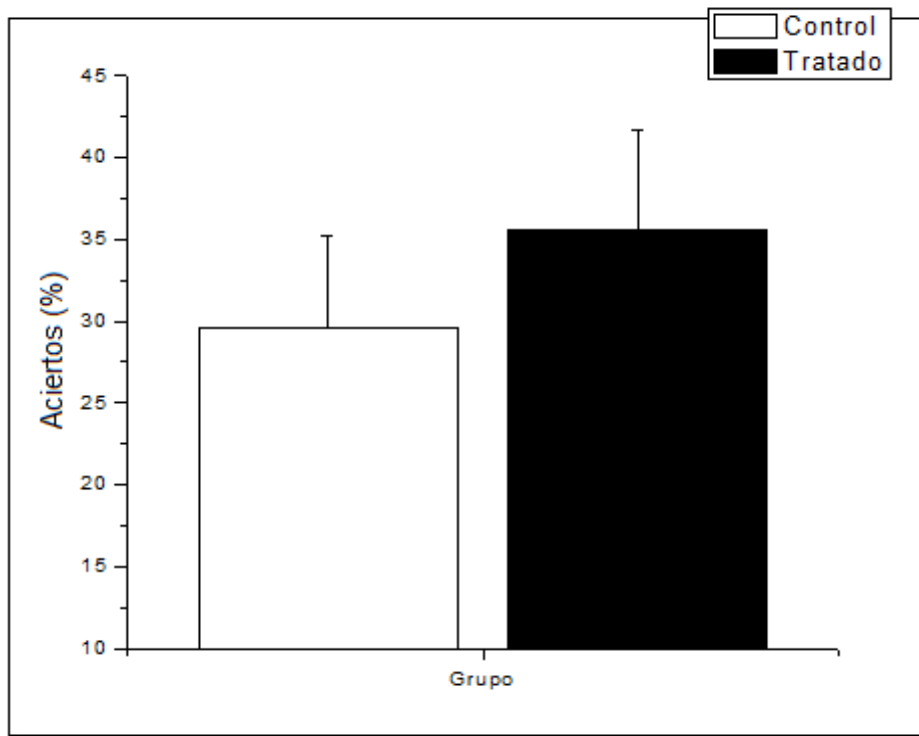
Se observa que en la fase de adquisición el tiempo invertido por el grupo tratado es mayor en el día uno y dos, posteriormente el promedio de los dos grupos es similar. En esta fase ambos grupos obtuvieron una curva de aprendizaje, ya que el tiempo invertido disminuyó conforme pasaron los ensayos; sin embargo, en el periodo de reversión, se observa que el grupo tratado disminuyó progresivamente el tiempo invertido en encontrar el agujero de escape, pero en el grupo tratado no se observó el mismo comportamiento, además de permanecer una tendencia de mayor tiempo invertido. No se observó curva de aprendizaje en el grupo tratado en latencia total, este resultado se debió a que las ratas a pesar de encontrar el agujero de escape no se metían en éste o no pasaban diez segundos dentro del mismo y continuaban su exploración.

A su vez, mediante este protocolo también fue posible la evaluación de dos procesos que subyacen al aprendizaje y la memoria, se evaluó MLP, proceso en el cual se requiere de la evocación de información para resolver una tarea, y olvido durante una exploración de 90 segundos sin la caja de escape. Se obtuvo el porcentaje de veces que el sujeto acertó en el hoyo en el que previamente aprendió que se situaba su caja de escape, primero se evaluó MLP.

Memoria a Largo Plazo (MLP)

Con el objetivo de cuantificar el número de aciertos como indicador de retención para medir MLP en ambos grupos de ratas, se calculó el porcentaje de aciertos obtenidos en cada grupo. A menor número de aciertos, menor retención y a mayor número de aciertos mayor retención.

El grupo control obtuvo un promedio de $29.6 \pm 5\%$ de aciertos en la ejecución de esta medición, mientras que el grupo tratado obtuvo $35.5 \pm 6\%$ de aciertos. No se revelaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$), los datos fueron analizados por medio de ANOVA de una vía. En la siguiente gráfica se muestra la cuantificación de este tipo de proceso (Gráfica 21).



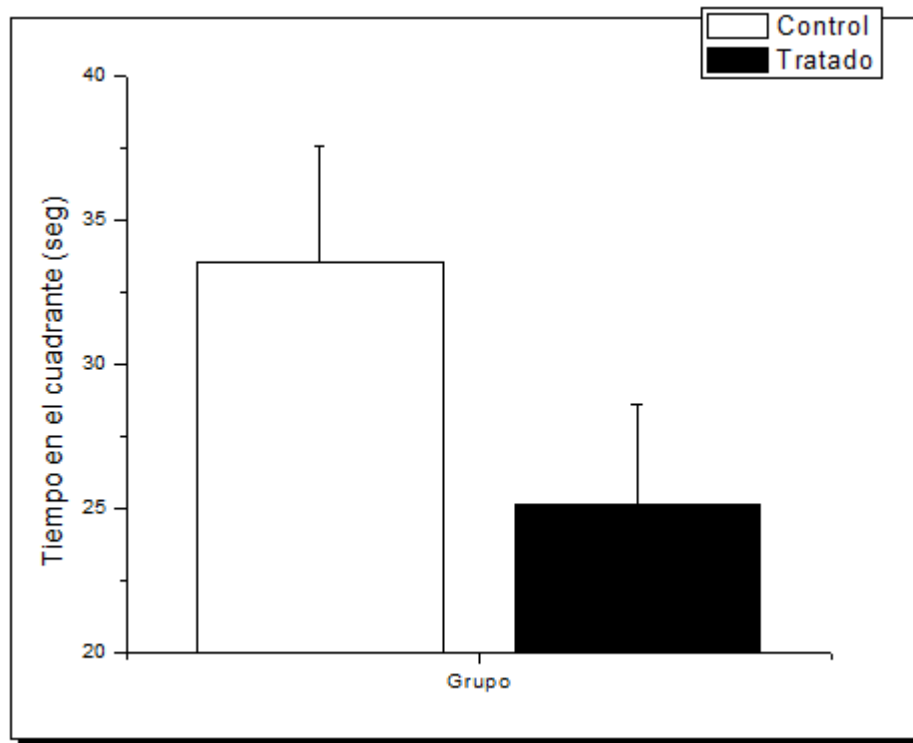
Gráfica 21. Medición de aciertos en evaluación de memoria a largo plazo. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$.

Se aprecia que el grupo tratado obtuvo un porcentaje mayor de aciertos en esta medición. Asimismo otro indicador durante la medición de este tipo de memoria, es el tiempo empleado en buscar el hoyo correcto. El laberinto fue dividido en cuatro cuadrantes con el fin de cuantificar también el tiempo que las ratas estuvieron realizando exploración en el cuadrante correcto.

Con el objetivo de obtener la latencia en el cuadrante correcto como indicador de retención en la evaluación de MLP, se midió el tiempo que las ratas exploraron en el cuadrante en el que previamente aprendieron a localizar el hoyo de escape.

El grupo de ratas tratadas pasó menor tiempo de exploración en el cuadrante correcto (25.1 ± 3 seg), comparado con el grupo control que obtuvo mayor tiempo en este cuadrante (33.5 ± 4 seg). No se revelaron diferencias significativas entre ambos

grupos ($p > 0.05$), los datos fueron analizados por medio de ANOVA de una vía. En la siguiente gráfica se muestra la cuantificación de este tipo de proceso (Gráfica 22).



Gráfica 22. Medición de latencia de memoria a largo plazo. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$.

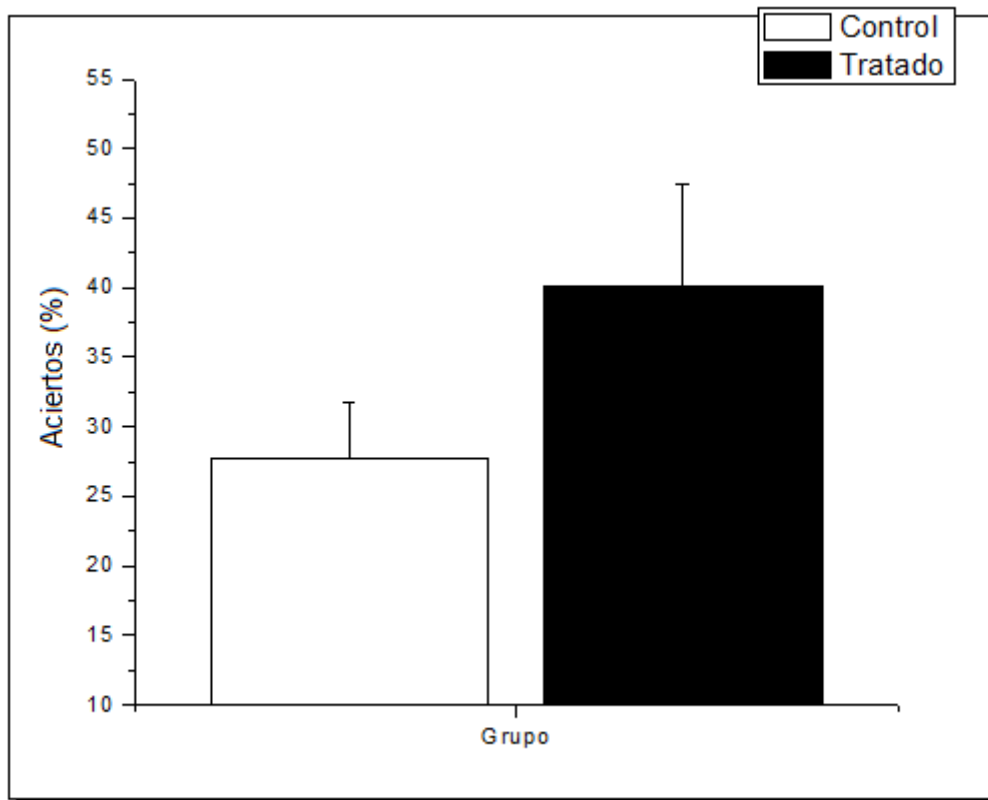
En la gráfica puede observarse que el grupo tratado emplea menor cantidad de tiempo en el cuadrante correcto para el encuentro con la caja de escape, lo cual puede indicar menor retención en la tarea de Barnes.

Pasados cinco días de reposo, lapso en el que ambos grupos estuvieron sin manipulación experimental, se evaluó de nuevo el porcentaje de aciertos que obtuvieron ambos grupos al explorar en el laberinto de Barnes durante 90 seg, con lo cual fue posible medir olvido.

Olvido

En esta evaluación, se cuantificó el porcentaje de aciertos que ambos grupos obtuvieron con el fin de evaluar la eficacia de retención en estas condiciones como indicador de olvido. Esta evaluación fue realizada al inicio de las 7 semanas de tratamiento y 15 semanas de edad.

El promedio del porcentaje de aciertos del grupo control fue de $27.6 \pm 4\%$, mientras que en el grupo tratado fue de $40 \pm 7\%$ de aciertos. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ($p > 0.05$), estos resultados fueron analizados por medio de ANOVA de una vía. En la Gráfica 23 se muestra el porcentaje de aciertos en la evaluación de olvido en ambos grupos.

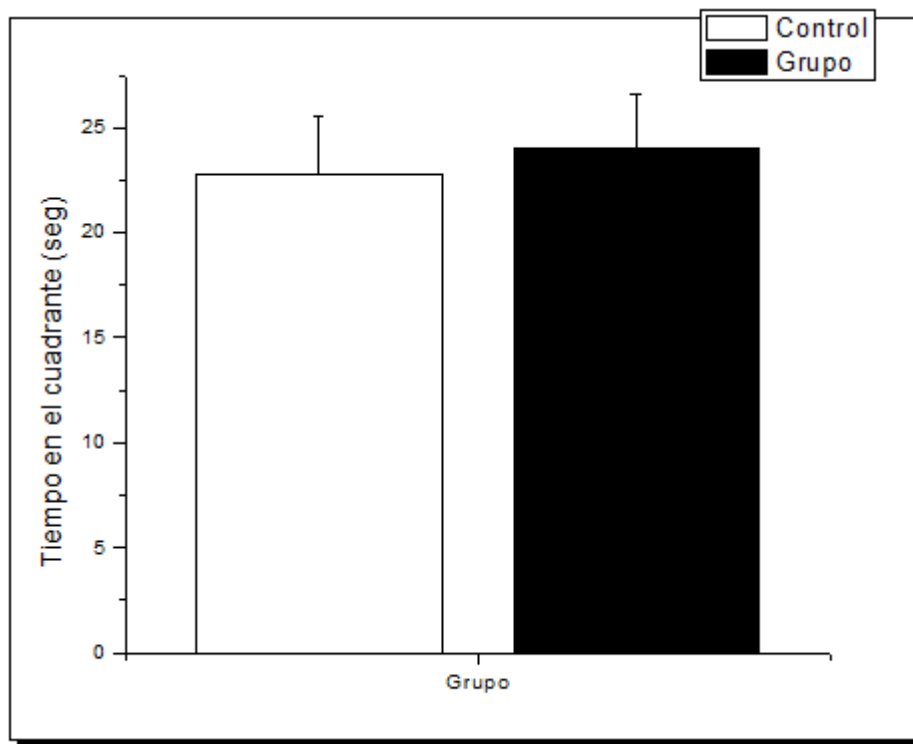


Gráfica 23. Evaluación de olvido. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$.

En esta gráfica se puede observar un porcentaje mayor de aciertos en el grupo tratado con sacarosa. Asimismo, se cuantificó el tiempo que las ratas permanecieron en el cuadrante del hoyo correcto durante la búsqueda de la caja de escape.

Con el objetivo de conocer el tiempo de estancia que las ratas pasaron en el cuadrante correcto durante la evaluación de olvido, y de esta manera obtener este lapso como un indicador más de retención, se cuantificó este tiempo.

El grupo de ratas tratadas permanecieron alrededor de 24 ± 2 seg en el cuadrante correcto, mientras que el grupo control permaneció 22.7 ± 2 seg en promedio; por lo tanto, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos ($p > 0.05$), los resultados fueron analizados por medio de ANOVA de una vía. En la Gráfica 24 se muestra el porcentaje de aciertos en la evaluación de olvido en ambos grupos.



Gráfica 24. Medición de latencia en evaluación de olvido. Los datos representan el promedio \pm ES, $n=9$.

Se puede observar que no hay diferencias en el tiempo empleado en el cuadrante correcto entre ambos grupos de ratas.

En la cuantificación de aciertos, tanto en MLP como en olvido, las ratas tratadas obtuvieron un promedio ligeramente mayor; sin embargo, en la cuantificación del tiempo empleado por cuadrante, se observó que durante la medición de MLP las ratas del grupo control permanecieron mayor tiempo en el cuadrante correcto comparado con el grupo tratado. Estos resultados pueden ser debidos a que las ratas del grupo tratado metían por completo la cabeza dentro del agujero del laberinto durante la exploración, mientras que las ratas control no empleaban esta estrategia.

De esta forma, los resultados a nivel cognitivo muestran que las ratas del grupo tratado cursan con indicadores de ansiedad desde la sexta semana de tratamiento, mientras que los cambios en el tiempo de ejecución del laberinto de Barnes se reflejan a partir de la séptima semana de tratamiento. Por lo tanto, existen cambios a nivel cognitivo que aparecen antes de que se integre el SM, y que pueden servir como indicadores tempranos de la adquisición de este padecimiento. Estos indicadores pueden ser la base para diseñar programas de salud de fácil aplicación y detección de poblaciones en riesgo.

IX. Discusión

El cerebro responde a las señales del estado de nutrientes en circulación y realiza ajustes en consecuencia a la ingesta de alimentos; además, recibe información de almacenes periféricos de adipocitos. En condiciones normales el cerebro detecta el estado energético periférico y responde con la regulación del equilibrio entre la ingesta de energía, el gasto y almacenamiento con el fin de mantener el peso dentro de un margen estrecho (Routh, 2010), aunque existen patologías en las cuales este mecanismo homeostático se encuentra alterado, por ejemplo, en el SM.

El SM ha incrementado a lo largo de los últimos años; una posible explicación es el estilo de vida, que juega un papel importante en el mantenimiento de la función neural a lo largo de la vida del individuo. La mayoría de las sociedades industrializadas han optado por un consumo alto en grasas y azúcares que pueden

contribuir al deterioro cognitivo (Molteni, Barnard, Ying, Roberts & Gómez-Pinilla, 2002). El consumo de dieta alta en sacarosa genera un fracaso en la regulación de ingesta y gasto energético por parte del organismo, además de cambios en diferentes zonas cerebrales involucradas con la ingesta de alimentos (Kanoski & Davidson, 2011).

1. Ingesta alta en carbohidratos y memoria espacial

A lo largo de la historia, se han asociado dos regiones del hipotálamo con la conducta de ingesta: el área lateral y el núcleo ventromedial. Se ha pensado que ambas regiones controlan el hambre y la saciedad respectivamente, una sería el acelerador y otra el freno. En este esquema, se proponía que la lesión en hipotálamo lateral hacía que los animales dejaran de comer o beber; por el contrario, la estimulación de esta zona producía la conducta de comer, beber o ambas. Por otra parte, las lesiones del núcleo ventromedial del hipotálamo provocaban una alimentación excesiva que desembocaba en obesidad, mientras que la estimulación eléctrica suprimía la ingesta (Carlson, 2006); también se ha mostrado evidencia de la participación de otras áreas del hipotálamo, como son el área dorsomedial, la paraventricular y, recientemente, del núcleo arcuato (Routh, 2010). Actualmente se sabe que el hipotálamo no es la única estructura involucrada en la regulación homeostática del organismo, ya que ésta supone el trabajo coordinado de otras estructuras cerebrales interconectadas, incluyendo la amígdala y el tallo cerebral, además de circuitos relacionados con recompensa (como el que incluye núcleo acumbens), que son importantes para la regulación de ingesta y el peso corporal (Routh, 2010).

Algunas de las estructuras antes mencionadas pertenecen al sistema límbico, que es un conjunto de estructuras cerebrales interconectadas que controlan la motivación y la emoción. Este sistema está formado por los núcleos anteriores del tálamo, amígdala, hipocampo, corteza límbica y partes del hipotálamo, así como a sus haces de fibras de conexión (Carlson, 2006). Algunas de estas estructuras que conforman al sistema límbico, son susceptibles de sufrir alteraciones debido al impacto que tienen cierto tipo de dietas; por ejemplo, el alza en la ingesta de carbohidratos y su

relación con la aparición de patologías que involucran el hipocampo. El alza en la ingesta de este nutriente produce el incremento en el peso corporal debido a fallas en esta estructura, con alteración en tareas dependientes de hipocampo en ratas a las cuales se les administró dieta alta en sacarosa, específicamente en tareas de memoria espacial, como en el laberinto acuático de Morris en el que se afecta el aprendizaje en la localización de plataforma, además de fallas en procesos de retención; éste último proceso es evaluado quitando la plataforma de escape del laberinto, para así cuantificar el porcentaje de tiempo que la rata pasa en el cuadrante correcto (Kanoski *et al*, 2011), proceso análogo que fue realizado en el presente estudio por medio del laberinto de Barnes en la medición de MLP y olvido. En los resultados aquí expuestos, se puede apreciar que las ratas tratadas pasan menor tiempo de exploración en el cuadrante correcto durante la evaluación de MLP; sin embargo, en la evaluación de olvido, la tendencia es igual entre ambos grupos de ratas. La cuantificación de aciertos durante ambos procesos, arrojó que las ratas tratadas con sacarosa tienen un puntaje mayor; este resultado puede ser debido a que la estrategia de exploración en el grupo de ratas tratadas y el grupo control son diferentes, ya que las ratas del grupo tratado asoman la cabeza mayor cantidad de veces comparado con el grupo control de manera aleatoria a lo largo del laberinto; por lo tanto, pasan menor cantidad de tiempo en el cuadrante correcto. Se han encontrado también déficits en otro tipo de paradigmas conductuales con dieta alta en carbohidratos en tareas de memoria espacial y memoria de trabajo, como en el laberinto radial y laberinto en T (Kanoski *et al*, 2011).

El grupo de ratas que fueron evaluadas en el presente trabajo mostraron una tendencia a una mayor ingesta de carbohidratos proporcionados por el agua con sacarosa (20% p/v) desde la segunda semana de tratamiento, además de continuar con esta tendencia a lo largo de las semanas de tratamiento; ¿por qué las ratas del grupo tratado consumieron mayor cantidad de carbohidratos? Una posibilidad es que, además del alimento, las ratas tratadas obtuvieran una fuente extra de este nutriente, proveniente del agua con sacarosa; esto coincide con que este grupo de animales disminuyó la ingesta de proteínas y grasas, como se muestran también los resultados de Stranahan (Stranahan *et al*, 2008). Este resultado concuerda con

resultados por parte de otros grupos de trabajo en los cuales utilizando el mismo modelo para generar SM, se observó el incremento en el consumo de este nutriente por parte del grupo sometido a ingesta de sacarosa, comparado con el grupo control (Larqué *et al*, 2011).

En este trabajo, durante las pruebas de memoria espacial se observó una tendencia al incremento en la latencia de exploración por parte del grupo tratado con sacarosa en la fase de reversión de esta tarea; esto se puede deber a que la dieta alta en carbohidratos repercute en el funcionamiento del hipocampo, generando fallas apenas perceptibles en tareas de aprendizaje y memoria del laberinto de Barnes a las siete semanas de tratamiento con sacarosa; lo cual podría explicar que los cambios en esta tarea, y en las evaluaciones de MLP y olvido, sean discretos; estos resultados coinciden con el trabajo de Kanoski (Kanoski, 2011); también se ha mostrado que una ingesta prolongada de este nutriente genera fallas más acentuadas en la ejecución de este tipo de pruebas (Ross, Bartness, Mielke & Parent, 2009; Valladolid-Aceves *et al*, 2011).

2. Incremento de grasa corporal y memoria espacial

Se ha mostrado que la dieta alta en carbohidratos activa una respuesta lipogénica del tejido hepático, contribuyendo a la obesidad debido a la expansión del tejido graso. El coactivador transcripcional PGC-1 β , miembro de la familia PGC-1, es importante en la medición de factores metabólicos; se ha observado que al sobre-expresar PGC-1 β se induce la expresión hepática de varias enzimas lipogénicas implicadas en la síntesis *de novo* de ácidos grasos y otros lípidos. La lipogénesis *de novo* es la vía metabólica por la cual se sintetizan los ácidos grasos a partir de carbohidratos en exceso; estos ácidos grasos pueden entonces ser incorporados en TG para el almacenamiento de energía (Strable & Ntambi, 2010). Por medio de esta vía es que se puede explicar el incremento del nivel de TG en las ratas con dieta alta en sacarosa en el presente estudio, ya que desde la sexta semana de la exposición

de este carbohidrato por parte del grupo tratado, se obtuvieron incrementos en este marcador metabólico.

La síntesis de TG después de una carga alta de carbohidratos puede conducir a un aumento en la síntesis y secreción de LDL, éstas al entrar en circulación pueden sufrir hidrólisis dentro de los capilares, de los cuales el tejido adiposo y el músculo son los tejidos primarios. Los ácidos grasos libres pueden ser reesterificados y almacenados en TG o se pueden oxidar para obtener energía (Strable *et al*, 2010), este mecanismo puede contribuir al incremento de grasa corporal y a la vez, en cambios en procesos de memoria; sin embargo, se ha mostrado también que los déficits en una tarea espacial ocurren antes de un aumento significativo de peso; esto sugiere que pueden existir diferencias en la ejecución de una tarea espacial sin cambios en este componente (Kanoski *et al*, 2011); esta observación es consistente con las ratas tratadas en este trabajo con dieta alta en carbohidratos, ya que no se observó un aumento significativo de peso a lo largo de ocho semanas de tratamiento; sin embargo, se apreciaron tendencias a alteraciones en la memoria que se vieron reflejadas a partir de la séptima semana de tratamiento con sacarosa.

Al proveer a las ratas del grupo tratado de una dieta alta en carbohidratos, como se realizó en este trabajo, el primer cambio esperado fue que las ratas de este grupo incrementaran su peso corporal con el paso del tiempo; sin embargo, este cambio no fue observado en este grupo, ¿por qué no se dio un cambio en el peso corporal total, a pesar de la ingesta alta en carbohidratos? Algunos hallazgos muestran que el peso corporal no se diferencia en ratas control y ratas con acceso *ad libitum* de azúcar, ya que son capaces de regular su consumo calórico y compensar el exceso de energía obtenida a partir de menor ingesta del alimento *chow* (Avena, 2012). Además, hallazgos reportados por Kosari (Kosari, Badoer, Nguyen, Killcross & Jenkins, 2012), muestran que en las primeras semanas de ingesta de grasa o carbohidratos no se generan cambios en el peso; sin embargo, al seguir el curso temporal de esta medición, se observa que después de la quinta semana, las ratas del grupo tratado con dieta compuesta por carbohidratos, generan tendencia al incremento de peso. Estos datos son consistentes con las mediciones de conducta de ingesta de agua y

alimento reportadas en este trabajo, debido a que las ratas con ingesta de agua con sacarosa bajaron su consumo de alimento *chow*; esto se dio probablemente como respuesta de un mecanismo de regulación homeostático para evitar el exceso de calorías, que a su vez contribuyó a que no se observaran diferencias en el peso corporal a lo largo de ocho semanas de tratamiento con sacarosa.

Es posible que al inicio las ratas tratadas con sacarosa tengan un mecanismo de regulación homeostático que les permita equilibrar las calorías que proporciona la ingesta de carbohidratos; sin embargo, con el paso del tiempo, este mecanismo tiende a alterarse, incrementando tanto el peso corporal total como la grasa; esta última se mostró en el presente trabajo gracias a la medición de grasa corporal realizada por la técnica de bioimpedancia. Este resultado coincide con mediciones del IMC y del tejido graso visceral, observando incrementos a lo largo del tiempo (Kosari *et al*, 2012), además de repercusión en tareas de memoria, promoviendo un declive cognitivo (Sabia *et al*, 2012).

3. *La latencia como Indicador de Memoria Espacial*

La latencia es un indicador que nos ayuda a estimar la eficacia del aprendizaje y la memoria mediante curvas de aprendizaje, en condiciones normales, se espera que conforme avanza el número de ensayos en alguna tarea, el tiempo empleado para resolverla sea menor.

El laberinto de Morris es otro paradigma empleado también en la medición de memoria espacial, al igual que el laberinto de Barnes. Una de las características de este paradigma es que, además de otros marcadores, la latencia funciona como uno de los principales indicadores de aprendizaje y memoria. Se ha encontrado que las ratas con dieta alta en calorías, ya sea por grasa o por carbohidratos, aumentan la latencia de encuentro con la plataforma de escape en este laberinto (Stranahan *et al*, 2008; Pathan, Gaikwad, Viswanad & Ramarao, 2008; Molteni *et al*, 2002).

Las ratas evaluadas en este trabajo por medio del laberinto de Barnes, presentaron incrementos en el tiempo de exploración durante la semana siete de tratamiento, en la cual se ejecutó el periodo de reversión, sin aparecer curvas de aprendizaje tanto en latencia primaria como en latencia total por parte del grupo tratado, estos resultados coinciden con Molteni y cols (Molteni *et al*, 2002), quienes muestran que la latencia después del consumo alto en azúcar refinada durante ocho semanas, perjudica la latencia de exploración para encontrar la plataforma de escape en el laberinto de Morris, esto fue evaluado en la última semana de este tipo de ingesta; por lo tanto, los resultados aquí expuestos coinciden con este trabajo, debido a que los cambios obtenidos en la curva de aprendizaje de la latencia, se observan al final de la séptima semana.

Kanoski y Davidson (Kanoski *et al*, 2010), en un grupo de ratas sometidas al consumo de una dieta alta en energía por tan solo 72 horas, observaron una tendencia a cometer un mayor número de errores en una tarea de memoria espacial comparado con el grupo control. También se evaluó la memoria que no dependía de claves espaciales en el mismo grupo de ratas tratadas y se mostró que los resultados obtenidos no fueron diferentes del control. Ambos hallazgos sugieren que una dieta alta en carbohidratos genera alteraciones casi inmediatas en tareas dependientes de hipocampo, ya que las diferencias en las señales no espaciales aparecieron hasta después de los 60 días de la ingesta. Con estos hallazgos, se reafirma la idea de que el hipocampo es susceptible de tener alteraciones en tiempos relativamente cortos con este tipo de ingesta, mostrando tendencia a fallas en tareas dependientes de esta estructura como se muestra en este trabajo, ya que la latencia en la séptima semana de tratamiento mostró una tendencia al incrementó en el grupo de ratas tratado con sacarosa.

Se ha propuesto que el consumo de azúcar disminuye la plasticidad neuronal por medio de la disminución de los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BNDF por sus siglas en inglés) (Molteni *et al*, 2002; Stranahan *et al*, 2008; Kanoski *et al*, 2011). Esta neurotrofina juega un papel crucial en la vitalidad y función neural, por ejemplo, la actividad neural regula la síntesis, secreción y acción de BDNF; ésta

a su vez, facilita la eficacia sináptica y la plasticidad neural, que es una capacidad crítica para compensar desafíos de un medio cambiante. La simple adquisición de una tarea de memoria espacial, incrementa los niveles de BDNF en el hipocampo, mientras que los animales que presentan decremento en la expresión de esta neurotrofina muestran déficits en el aprendizaje y la memoria (Molteni *et al*, 2002).

BDNF afecta la plasticidad neural por medio de moléculas tales como: sinapsina I, crecimiento asociado a proteína 43 (GAP-43), y 'cAMP response element-binding (CREB, por sus siglas en inglés), necesarias para el buen funcionamiento de la actividad sináptica; todas estas proteínas decremantan junto con los niveles de BDNF al consumir una dieta alta en azúcar refinada desde las ocho semanas de ingesta; sin embargo, CREB no mostró niveles más bajos en este tiempo, solo disminuyó en pruebas de ratas con ingesta más prolongada. Se ha mostrado que altos niveles de BDNF correlacionan con un decremento en la latencia empleada en la ejecución del laberinto de Morris, a mayores niveles de BDNF, menor latencia para la llegada a la plataforma de escape (Molteni *et al*, 2002).

De esta manera, la ingesta alta en carbohidratos y/o grasas, además de otros factores, generan pérdida de la homeostasis entre consumo y gasto calórico, lo cual repercute en el funcionamiento de otros sistemas del organismo. En etapas tempranas de este consumo, se ha mostrado que incrementan los niveles de estrés oxidativo (Tozuca *et al*, 2010; Gómez-Pinilla, 2008) y la expresión de citoquinas (Dinel *et al*, 2011); además, hay una disminución de la biogénesis mitocondrial (Tozuca *et al*, 2010), un proceso que compromete el funcionamiento adecuado de las células en la regulación de sus funciones vitales. Estos tres procesos, impactan en los niveles de expresión de BDNF, específicamente en una estructura primordial en procesos de aprendizaje y memoria, ésta es el hipocampo. La reducción en la expresión de BDNF da lugar a modificaciones en algunas proteínas que coordinan el buen funcionamiento a nivel sináptico, lo cual repercute en procesos de plasticidad, que a su vez, generan cambios en la cognición.

El glutamato es un neurotransmisor que se ha relacionado con fenómenos de aprendizaje y memoria. Se ha sugerido que la ingesta alta en calorías produce

deficiencia en los transportadores glutamatérgicos, lo cual desemboca en un incremento de este neurotransmisor en el espacio sináptico; éste fenómeno a su vez, genera menor número de receptores NMDA (*N*-metil *D*-aspartato) postsinápticos; a pesar de que se desconoce el mecanismo de acción, existen modificaciones en esta vía (Valladolid-Aceves *et al*, 2011).

Por otro lado, el consumo prolongado en este tipo de ingesta, da lugar a modificaciones en las hormonas que están encargadas de modular la conducta de ingesta y otros procesos, lo cual se ha relacionado con el desarrollo del SM. Esta patología genera cambios en el funcionamiento de diferentes estructuras que coordinan habilidades cognitivas importantes para la supervivencia del organismo. Aún no se conoce el mecanismo de acción directo por el cual el SM altera la cognición.

En la Figura 15 se ilustran algunos de los efectos propuestos a corto plazo (marcado por flechas azules) y a largo plazo (marcado con flechas rojas) de la ingesta alta en carbohidratos y/o grasas; además de su repercusión en el desarrollo de alteraciones a nivel cognitivo.

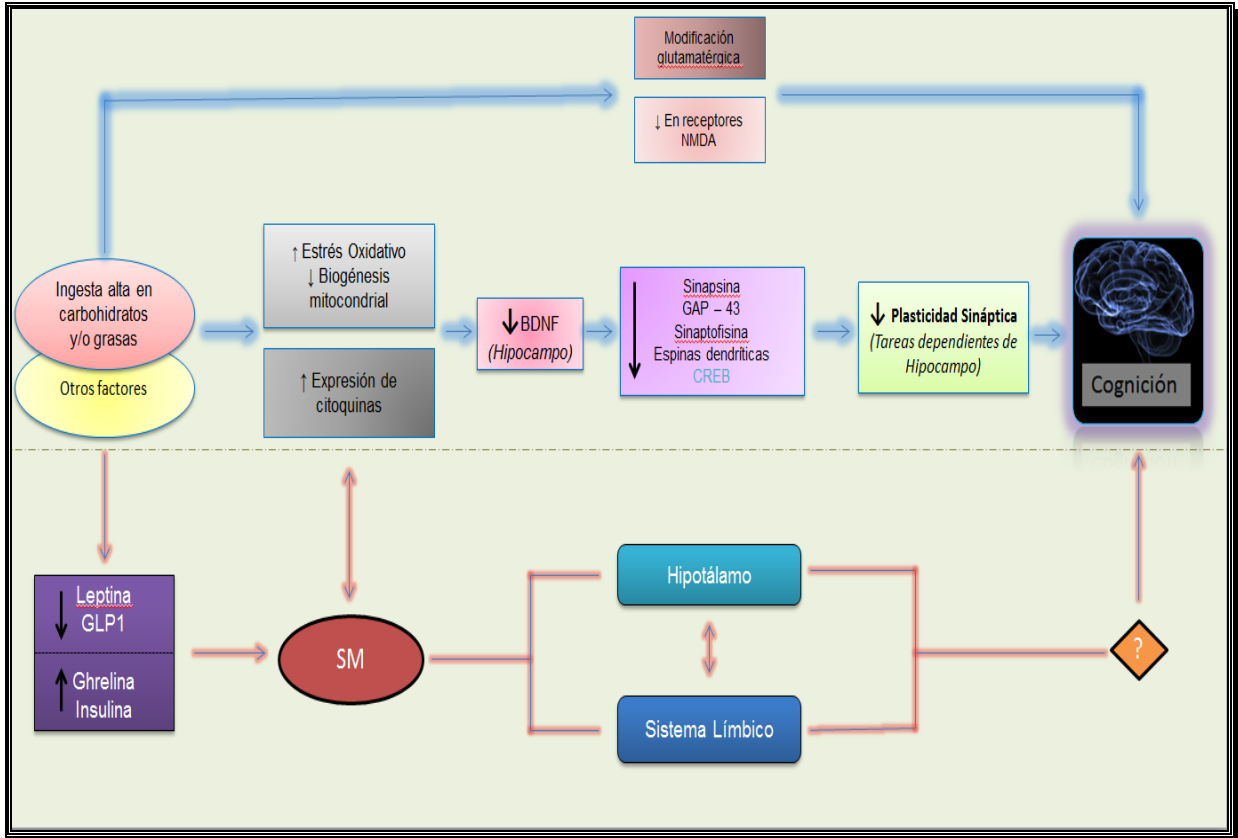


Figura 15. Efectos de la ingesta alta en carbohidratos y/o grasas sobre la cognición.

Por otro lado, Stranahan (Stranahan *et al*, 2008), mostró que la dieta alta en carbohidratos genera reducción de la densidad de espinas dendríticas en CA1 y sinaptofisina, además de exhibir decremento en la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés); éste es el modelo celular del aprendizaje y la memoria. También encontraron que la dieta alta en carbohidratos no generaba muerte neuronal, más bien realizaba modificaciones en la eficacia sináptica.

En el presente trabajo, se pudieron observar tendencias en la modificación de la latencia en la ejecución del laberinto de Barnes, sobre todo en la séptima semana de tratamiento, la cual no mostró una curva de aprendizaje por parte del grupo tratado. Estos resultados pueden deberse a la interacción en la reducción de BDNF y las moléculas dependientes de éste para una buena función sináptica, debido a que la dieta alta en sacarosa pudo haber realizado cambios a nivel molecular, que

comenzaran a cambiar el desempeño en el aprendizaje y la memoria del laberinto de Barnes debido probablemente al tiempo de tratamiento, ya que entre más prolongada resulte la ingesta alta en carbohidratos el daño generado será mayor.

4. Ansiedad y Memoria Espacial

La ansiedad es un estado emocional que está controlado por determinados circuitos neuronales, se ha involucrado a estructuras como la amígdala y sistemas neuronales que motivan y refuerzan la búsqueda de alimento; estos sistemas se traslapan con los asociados al abuso de drogas (Bocarsly, Berner, Hoebel & Avena, 2011). Se ha mostrado además, que la amígdala puede influir en el procesamiento de la información hipocampal; se ha descrito que altos niveles de ansiedad y estrés bajan el rendimiento en memoria declarativa (Smith & Kosslyn, 2008).

Se sugiere también que la ingesta de azúcar induce cambios de comportamiento (como ansiedad y diversos indicadores en LEC, así como etológicos), alteraciones en la dopamina y en sistemas opioides, que son similares, aunque en menos magnitud, a los que se observan en adicción de drogas (Bocarsly *et al*, 2011; Wang, Godar, Billington & Kotz, 2009). La dopamina influye en los sistemas de recompensa, condicionamiento, hábitos, motivación, funciones ejecutivas y memoria (Kandel Schwartz, 1997); por lo tanto, los niveles en este neurotransmisor son importantes para un buen funcionamiento en el comportamiento del organismo.

Se han descrito algunas alteraciones en los niveles de este neurotransmisor en la obesidad, que es uno de los marcadores del diagnóstico de SM, ya que existe evidencia de que el incremento en los niveles de este neurotransmisor repercute en una baja de receptores para éste, debido a que interviene en propiedades motivacionales no hedónicas de los alimentos y requerimientos calóricos, que influyen además en la ingesta compulsiva de alimentos por parte del organismo (Volkow, Wang, Fowler, Tomasi & Baler, 2012).

El grupo de ratas tratado en este trabajo presentó mayores niveles de ansiedad a las seis semanas de tratamiento con sacarosa al ser sometidas a LEC, manifestando menor exploración, mayor permanencia en brazos cerrados y marcadores etológicos que correlacionan con ansiedad, durante la ejecución de esta tarea; esto puede ser debido a la relación que existe entre la ingesta de azúcar que se proporcionó a las ratas y la activación de vías similares a las que se generan en ingesta de drogas, como se sugiere en los trabajos anteriores; además, el incremento en los niveles de ansiedad y su repercusión en la memoria declarativa, dentro de la cual se encuentra la memoria espacial se pueden observar más acentuados dependiendo del tiempo de ingesta de azúcar (Bocarsly *et al*, 2011).

Se ha mostrado que el SM conlleva a cambios en los niveles de ansiedad (Dinel *et al*, 2011); sin embargo, no se había realizado una medición de la misma durante el establecimiento de esta patología; por lo tanto, se puede sugerir que los niveles de ansiedad incrementan desde antes de la instalación del SM, haciéndolo un marcador conductual temprano en la aparición del mismo, este cambio puede ser debido a la relación que existe entre el estado de ansiedad y la elevación en la expresión de citoquinas, que de hecho, es un marcador metabólico en este síndrome (Dinel *et al*, 2011).

5. Los cambios metabólicos condicionan cambios cognitivos

El metabolismo es un mecanismo que resulta indispensable para obtener, gracias a los alimentos, materiales para construcción y combustible del organismo. En el SM, como su nombre lo indica, existen alteraciones en este mecanismo a varios niveles, uno de ellos es la dislipidemia. Se ha asociado a la trigliceridemia como la dislipidemia principal en el SM; además, se ha descrito que perjudica el aprendizaje y la memoria en tareas de aprendizaje espacial y emocional (Farr *et al*, 2008; Ross *et al*, 2009; Dinel *et al*, 2011). Se ha asociado con alteraciones a nivel sináptico en la potenciación a largo plazo dada la participación de los receptores NMDA, afectando la potenciación a largo plazo e incrementando el estrés oxidativo (Farr *et al*, 2008). También se ha observado que el aumento en los niveles plasmáticos de TG inhibe el transporte de leptina de la barrera hematoencefálica, disminuyendo la transmisión

sináptica del hipocampo y afectando el rendimiento en tareas dependientes de éste (Grillo *et al*, 2011).

En este trabajo, se identificó que a las seis semanas de tratamiento con dieta alta en sacarosa, las ratas tratadas modificaron sus niveles de TG mostrando así un marcado incremento de los mismos; además, conlleva a consecuencias en procesos de aprendizaje y memoria; por lo tanto, los cambios observados en el laberinto de Barnes pueden estar mediados por la participación de la alteración en los niveles de éste componente.

Otro de los criterios medidos en este trabajo fue la presión arterial, que fue cuantificada a las seis semanas de tratamiento con sacarosa. No se presentaron cambios en las mediciones de este marcador; se ha descrito que estos cambios pueden comenzar a observarse a las ocho semanas de la ingesta de dieta alta en carbohidratos (Larqué *et al*, 2011; Kosari *et al*, 2012).

Se ha descrito también que los alimentos altos en carbohidratos modifican el índice glucémico y alteran el comportamiento cinético de la curva de glucosa desde las 8 semanas de tratamiento (Basciano, Federico & Khosrow, 2005; Larqué *et al*, 2011; Kosari *et al*, 2012;). En el presente trabajo se encontró incremento en el nivel de glucemia después de un ayuno de 16 horas en las ratas con ingesta de sacarosa, además de diferencias en el comportamiento cinético de la curva de glucosa del grupo tratado y aumento de su área bajo la curva; lo cual puede sugerir que se encuentren alteraciones discretas desde antes de establecido el SM.

Se ha propuesto a la alteración en los niveles de insulina como uno de los principales precursores del SM debido a que es la responsable de la regulación de procesos metabólicos esenciales para la supervivencia y el buen funcionamiento del organismo. El flujo elevado de fructosa en el hígado, que es el principal órgano capaz de metabolizar este hidrato de carbono simple, perturba el metabolismo de la glucosa y sus vías de absorción; además conduce a una tasa significativamente mayor de las de lipogénesis *de novo* y de síntesis de TG, impulsado por el alto flujo de glicerol y las porciones que se almacenan de TG. Estos trastornos metabólicos parecen

subyacer a la inducción de RI, que se observa comúnmente con la alimentación alta en sacarosa; ésto genera una profunda dislipidemia metabólica, lo que parece resultar de la sobreproducción hepática e intestinal de partículas aterogénicas lipoproteínicas (Basciano *et al*, 2005).

En el presente trabajo, se encontró que existe diferencia en los niveles de insulina a las ocho semanas de tratamiento con sacarosa, lo cual coincide con estudios realizados por Larqué y cols (Larqué *et al*, 2011), donde se presentan cambios en esta hormona generando hiperinsulinemia, que se asocia a su vez con obesidad e incremento en la probabilidad de alteraciones en la memoria (Molteni *et al*, 2002; Pathan *et al*, 2008).

Las manifestaciones dadas en el SM se han asociado a respuestas con el paso de la edad, sin embargo, se desarrollan con el establecimiento de las mismas desde una edad temprana. Se trata de una predisposición peligrosa, que se exagera con las tendencias actuales del estilo de vida, como el consumo excesivo en carbohidratos, sobre todo en azúcar refinada y grasas (Basciano *et al*, 2005).

El consumo de una dieta alta en calorías, ya sea por medio de carbohidratos, grasas o ambos, genera cambios moleculares y estructurales, que pueden ser la causa de las alteraciones observadas en pacientes que empiezan a tener alguno de los criterios de SM o que ya adquirieron por completo este padecimiento. Debido a que el SM se ha convertido en una pandemia a nivel mundial, resulta relevante encontrar marcadores tempranos que eviten la instalación absoluta de este síndrome y desencadene enfermedades y alteraciones cognitivas más severas.

Es un hecho, que el cerebro genera y coordina gran parte de la regulación del metabolismo en un organismo; sin embargo, es importante también conocer cómo los nutrientes repercuten en el funcionamiento de esta estructura, y las modificaciones que pueden generar en la función neural y la plasticidad sináptica que se traduce al no encontrarse en condiciones óptimas, en fallas de procesos cognitivos fundamentales para la supervivencia del organismo, como son el aprendizaje y la memoria.

X. CONCLUSIONES

- ❖ Las ratas tratadas con una dieta alta en carbohidratos disminuyeron su ingesta de proteínas y grasas. No presentaron incremento en su peso corporal total a la octava semana de tratamiento.
- ❖ La grasa corporal incrementó en las ratas expuestas al consumo de azúcar, mientras que este componente se estabilizó en las ratas que no fueron tratadas.
- ❖ Los cambios metabólicos que se establecieron antes de la aparición del SM, son: el incremento en el nivel de TG, el incremento en los niveles de insulina y las alteraciones en la curva de tolerancia a la glucosa.
- ❖ La ansiedad incrementó en las ratas tratadas con sacarosa, antes del establecimiento del SM.
- ❖ Las ratas tratadas con sacarosa tardaron más tiempo en adquirir una tarea conductual dependiente de hipocampo.
- ❖ La latencia en la ejecución del laberinto de Barnes aumentó alrededor de la séptima semana de tratamiento, dado que no se generó curva de aprendizaje en este tiempo.
- ❖ En las ratas tratadas con sacarosa se identificaron marcadores conductuales tempranos en la instalación del SM.

Referencias

1. Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria. Estrategia contra el sobrepeso y la obesidad (2010). Recuperado de <http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/programas/Acuerdo%20Original%20con%20creditos%2015%20feb%2010.pdf>
2. Akbaraly, T.N., Kivimaki M., Shipley M.J., Tabak A.G., Jokela M. (2010). Metabolic Syndrome over 10 years cognitive functioning in late midlife. *Diabetes Care*, 33(1), 84 - 89. doi: 10.2337/dc09-1218.
3. Baddeley, A. (2003). Working Memory: Looking Back and Looking Forward. *Neuroscience*, 4, 829 - 839. doi:10.1038/nrn1201
4. Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, 63, 1 - 29. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100422
5. Bantle, J.P. (2009). Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. *The Journal of Nutrition*, 1263S – 1268S. doi:10.3945/jn.108.098020.
6. Basciano, H., Federico, L., Khosrow, A. (2005). Fructose, insulin resistance, and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism*, 2 (5), 1 - 14.
7. Bermúdez-Rattoni, F., Fernández-Ruíz, J. (2008). Clasificación de la Memoria. En Bermúdez-Rattoni, F. & Prado-Alcalá, R. (2° ed). Memoria: dónde reside y cómo se forma (pp. 11 - 26). México: Trillas.
8. 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*, 865 - 872. doi:10.1016/j.physbeh.2011.05.018
9. Barret, E. J. (2012). The endocrine pancreas. En Boron, W., Boulpaep, E. (2° Ed), *Medical Physiology* (pp. 1074 - 1093). Philadelphia: Saunders, ELSEVIER.

10. Brown, C.D., Higgins, M., Donato, K., Rohde, F.C., Garrison, R., Obarzanek, E., Ernst, N.D., Horan, M. (2000). Body Mass Index and the Prevalence of Hypertension and Dyslipidemia. *Obesity Research*, 8, 605 - 619.
11. Carlson, N.R. (2006). Conducta de ingesta. En Carlson, N.R., Fisiología de la conducta, 8ª Ed, (pp. 411 – 451). Madrid: Pearson.
12. Chance, P. (2001). Aprendizaje y Conducta. 3ª Ed. México: El manual Moderno.
13. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico, (2002). *Revista Mexicana de Cardiología*, 13 (1), 4 - 30. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2002/h021a.pdf>
14. Dash, P.K., Moore, A.N., Kobori, N., Runyan, J.D. (2011). Molecular activity underling working memory. *Learning & Memory*, 14, 554 - 563. doi:10.1101/lm.558707
15. Davidson, T.L., Kanoski, S.E., Chan, K., Clegg, D.J., Benoit, S.C., Jarrard, L.E. (2010). Hippocampal lesions impair retention of discriminative responding based on energy state cues. *Behavioral Neuroscience*. 124(1): 97 - 105. doi: 10.1037/a0018402.
16. Dinel, A.L., André, C., Aubert, A., Ferreira, G., Layé, S., Castanon, N. (2011). Cognitive and emotional alterations are related to hippocampal inflammation in a mouse model of metabolic syndrome. *Public Library of Science ONE*, 6(9): e24325. doi:10.1371/journal.pone.0024325
17. Fadel, J.R., Jolival, C.G., Reagan, L.P. (2013). Food for thought: The role of appetitive peptides in age-related cognitive decline. *Ageing Research Reviews* <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2013.01.009>
18. Farr, S.A., Yamada, K.A., Butterfield, D.A., Abdul, H.M., Xu, L., Miller, N.E., Banks, W.A., Morley, J.E. (2008). Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment. *Endocrinology*, 149, 2628 - 2636. doi: 10.1210/en.2007-1722
19. Fellmann, L., Nascimento, A.R., Tibirica E., Bousquet, P. (2012). Murine models for pharmacological studies of the metabolic syndrome. *Pharmacol. Ther.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.11.004>

20. Frisardi, V., Solfrizzi, V., Seripa, D., Capurso, C., Santamato, Sancarolo, D., Vendemiale, G., Pilotto, A., Panza, F. (2010). Metabolic- cognitive syndrome: a cross - talk between metabolic syndrome and Alzheimer´s disease. *Ageing Research Reviews*, 9, 399 - 417. doi:10.1016/j.arr.2010.04.007
21. Gilbert, P., Brushfield, A. (2009). The Role of the CA3 Hippocampal Subregion in Spatial Memory: A Process Oriented Behavioral Assessment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33 (5), 774 - 781. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.03.037.
22. Goldbacher, E.M., Matthews, K.A. (2007). Are psychological characteristics related to risk of the metabolic syndrome? A review of the literature. *Annals of Behavioral Medicine*, 34, 240 – 252.
23. Gómez, C., Saldivar-González, J.A., Rodríguez, R. (2002). Modelos animales para el estudio de la ansiedad: una aproximación crítica. *Salud Mental*, 25 (1), 14 - 24.
24. Gómez-Pinilla, F. (2008). Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nature Reviews*, 9, 568 - 578. doi:10.1038/nrn2421
25. González-Yañez M.G.E., Madero-Fernández del Castillo, M.A., Martínez-Ordaz, V.A., Serrano-Gallardo, L.B. (2010). Insulina, leptina, y grado de resistencia a la insulina en niños escolares con y sin obesidad. *Revista de Especialidades Medico Quirúrgicas*; 15 (4), 196 - 203.
26. Grillo, C.A., Piroli, G.G., Kaigler, K.F., Wilson S.P., Wilson M.A., Reagan L.P. (2011). Downregulation of hypothalamic insulin receptor expression elicits depressive - like behaviors in rats. *Behavioural Brain Research*, 222, 230 – 235. doi:10.1016/j.bbr.2011.03.052
27. Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Bairey-Merz, C.N., Brewer, H.B., Clark, L.T., Hunninghake, D.B., Pasternak, R.C., Smith, S.C., Stone, N.J. (2004). Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Journal American College of Cardiology*, 44, 720 - 732. doi:10.1016/j.jacc.2004.07.001

28. Grundy, S.M. (2012). Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal American College of Cardiology*, 59, 635 - 643.
doi:10.1016/j.jacc.2011.08.080
29. Halley, C.E., Borges, G., Talavera, J.O., Orozco, R., Vargas-Alemán, C., Huitrón-Bravo, G., Díaz-Montiel, J.C., Castañón, S., Salmerón, J. (2007). Body Mass Index and the Prevalence of Metabolic Syndrome among Children and Adolescent in Two Mexican Populations. *Journal of Adolescent Health*, 40 (6), 521 - 526. doi:10.1016/j.jadohealth.2006.12.015
30. Harrison, F.E., Hosseini, A.H., McDonald, M.P. (2009). Endogenous anxiety and stress responses in water maze and Barnes maze spatial memory task. *Behavioral Brain Research*, 198 (1), 247 - 251. doi:10.1016/j.bbr.2008.10.015.
31. International Diabetes Federation. Fact sheet: impaired glucose tolerance (IGT), (2011). <http://www.idf.org/fact-sheets/impaired-glucose-tolerance>
32. Kandel, E., Schwartz, J.J. (1997). Aprendizaje y memoria. En Kandel, E., Schwartz, J. J., *Neurociencia y Conducta*, (pp 695 - 713). Madrid: Prentice Hall.
33. Kanoski, S.E., Davidson, T.L. (2011). Western diet consumption and cognitive impairment: Links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiology & Behavior*, 103, 59 – 68. doi:10.1016.j.physbeh.2010.12.003
34. Kimokoti, R.W., Gona, P., Zhu, L., Newby, P.K., Millen, B.E., Brown, L.S., D'Agostino, R.B., Fung, T.T. (2012). Dietary patterns of women are associated with incident abdominal obesity but not metabolic syndrome. *Journal of Nutrition*, 142, 1720 - 1727. doi:10.3945./jn.112.162479.
35. Kosari, S., Badoer, E., Nguyen, J., Killcross, S., Jenkins, T. (2012). Effect of western and high fat diets on memory and cholinergic measures in the rat. *Behavioural Brain Research*, 235, 98 - 103.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.017>
36. Larqué, C., Velasco, M., Navarro-Tableros, V., Duhne, M., Aguirre, J., Gutiérrez-Reyes, G., Moreno, J., Robles-Díaz, G., Hong, E., Hiriart, M. (2011). Early Endocrine and Molecular Changes in Metabolic Syndrome Models.

International Union of Biochemistry and Molecular Biology, 63 (10), 831 - 839.
DOI: 10.1002/iub.544

37. Mantha, L., Palacios, E., Deshaies, Y. (1999). Modulation of triglyceride metabolism by glucocorticoids in diet - induced obesity. *American Journal Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 277, R455 - R464.
38. Martin, S.J., Clark, R.E. (2007). The rodent hippocampus and spatial memory: from synapses to systems. *Cellular and molecular life science*, 1 - 31. DOI 10.1007/s00018-007-6336-3
39. Martínez, A. (2011). *Síndrome Metabólico, su reversibilidad y características en un modelo animal*. Tesis de Maestría. Recuperada de BIDI UNAM.
40. Molteni, R., Barnard, R.J., Ying, Z., Roberts, C.K., Gómez-Pinilla, F. (2002). A high - fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain - derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience*, 112 (4), 803 – 814.
41. Olaiz-Fernández, G., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Rojas, R., Villalpando-Hernández, S., Hernández-Ávila, M., Sepúlveda-Amor, J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2006). Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
42. Pathan, A.R., Gaikwad, A.B., Viswanad, B., Ramarao, P. (2008). Rosiglitazone attenuates the cognitive deficits induced by high diet feeding in rats. *European Journal of Pharmacology*, 589, 176 - 179. doi:10.1016/j.ejphar.2008.06.016
43. Pintana, H., Apaijai, N., Pratchayasakul, W., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S.C. (2012). Effects of metformin on learning and memory behaviors and brain mitochondrial functions in high fat diet induced insulin resistant rats. *Life Sciences*, 91, 409 - 414. doi:org/10.1016/j.lfs.2012.08.017
44. Puche, R. (2005). Índice de masa corporal y los razonamientos de un astrónomo. *Medicina (Buenos Aires)* 65, 361 - 365.
45. Râikkönen, K., Matthews, K.A., Kuller, L.H. (2002). The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism*, 51 (12), 1573 - 1577. doi:10.1053/meta.2002.36301

46. Reaven, G.M. (2005). The insulin resistance syndrome: Definition and dietary approaches to treatment. *Annual Review of Nutrition*, 25, 391 - 406. doi: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132155
47. Rojas, R., Aguilar-Salinas, C.A., Jiménez-Corona, A., Shamah-Levy, T., Rauda, J., Ávila-Burgos, L., Villalpando, S., Lazcano Ponce, E. (2010). Metabolic syndrome in Mexican adults. Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública de México*, 52, S11 - S18.
48. Ross, A.P., Bartness, T.J., Mielke, J.G., Parent, M.B. (2009). A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92, 410 - 416. doi:10.1016/j.nlm.2009.05.007
49. Routh, V.H. (2010). Glucose sensing neurons in the ventromedial hypothalamus. *Sensors*. 10, 9002 - 9025. doi:10.3390/s101009002
50. Rutter, K., Hennoste, L., Wars, L.C., Cornish, B.H., Thomas, B. J. (1998). Bioelectrical impedance analysis for the estimation of body composition in rats. *Laboratory Animals*, 32, 65 - 71.
51. Sabia, S., Kivimaki, M., Shipley, M.J., Marmot, M.G., Singh-Manoux, A. (2009). Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: the Whitehall II Cohort Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 601 - 607.
52. Salazar, A.J.A. (2011). *Diseño y construcción de un sistema de impedanciometría para la determinación de grasa corporal en ratas de laboratorio*. Tesis de Maestría. Departamento de Ingeniería Eléctrica, CINVESTAV. México, D.F.
53. Saltiel, A., & Kahn, R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414, 799 - 806.
54. Schacter, D.L., Chiao J.Y., Mitchell, J.P. (2003). The seven sins of memory. Implications for self. *Annals New York Academic of Sciences*, 1001, 226 – 239. doi: 10.1196./annals.1279.012
55. Schellinck, H.M., Cyr, D.P., Brown, R.E. (2010). How many ways can mouse behavioral experiments go wrong? Confounding variables in mouse models of neurodegenerative diseases and how to control them. In H. Jane Brockmann,

- editor: *Advances in the Study of Behavior*. Vol 41, Burlington: Academic Press, pp 255 – 366. doi: 10.1016/S0065-3454(10)41007-4
56. Sharma, S., Rakoczy, S., Brown-Borg, H. (2010). Assessment of spatial memory in mice. *Live Science*, 87, 521 – 536. doi:10.1016/j.lfs.2010.09.004
57. Smith, E.E., Kosslyn, S.M. (2008). *Procesos cognitivos: modelos y bases neurales*. 2° Ed. Madrid: Pearson.
58. Sinitskaya, N., Gourmelen, S., Schuster-Klein, C., Guardiola-Lemaitre, G., Pévet, P., Challet, E. (2007). Increasing the fat - to - carbohydrate ratio in a high – fat diet prevents the development of obesity but not a prediabetic state in rats. *Clinical Science*, 113, 417 - 425. doi:10.1042/CS20070182
59. Spritzer, D.M., Daviau, E.D., Coneeny, K.M., Engelman, M.S., Prince, T.W., Rodriguez-Wisdom, N.K. (2011). Effects of testosterone on spatial learning and memory in adult male rats. *National Institutes of Health Public Access*, 59(4), 484 - 496. doi:10.1016/j.yhbeh.2011.01.009.
60. Strable, M.S., Ntambi, J.M. (2010). Genetic control of de novo lipogenesis: role in diet - induced obesity. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 45(3), 199 - 214. doi:10.3109/10409231003667500.
61. Stranahan, A.M., Norman, E.D., Lee, K., Cutler, R.G., Telljohann, R.S., Egan, J.M., Mattson, M.P. (2008). Diet - induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle - aged rats. *Hippocampus*, 18, 1085 - 1088. DOI 10.1002/hipo.20470
62. Tozuca, Y., Kumon, M., Wada, E., Onodera, M., Mochizuki, H., Wada, K. (2010). Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochemistry International*, 57, 235 - 247. doi:10.1016/j.neuint.2010.05.015
63. Tytmonas, G. (2006). El aumento en el índice de masa corporal y obesidad abdominal en el desarrollo del síndrome metabólico. *Medicina (Kaunas)*, 42(2), 123 - 129.
64. Valladolid-Aceves, I., Merino, B., Principato, A., Fole, A., Barbas, C., Lorenzo, M.P., García, A., Del Olmo, N., Ruiz-Gayo, Cano, V. (2011). High – fat diets induce changes in hippocampal glutamate metabolism and neurotransmission.

- American Journal Physiology Endocrinology and Metabolism*, E396 - E402.
doi:10.1152/ajpendo.00343.2011.
65. Valladolid-Acebes, I., Stucchi, P., Cano, V., Fernández-Alfonso, M.S., Merino, B., Gil-Ortega, M., Fole, A., Morales, L., Ruíz Gayo, M., Del Olmo, N. (2011). High - fat diets impair spatial learning in the radial - arm maze in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 95, 80 - 85.
doi:10.1016/j.nlm.2010.11.007
66. Vinik, A. (2005). The metabolic basis of atherogenic dyslipidemia. *Clinical Cornestone*, 7 [2/3], 27 - 35.
67. Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Tomasi, D., Baler, R. (2012). Food and drug reward: overlapping circuits in human obesity and addiction. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 11, 1 - 24.
68. Walf, A., & Frye, C. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety – related behavior in rodents. *Nature*, 2 (2), 322 - 328.
69. Wang, C., Godar, R.C., Billington, C.G., Kotz, C.M. (2009). Chronic administration of brain-derived neurotrophic factor in the hypothalamic paraventricular nucleus reverses obesity induced by high-fat diet. *American Journal Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 298, R1320 - R1332. doi:10.1152/ajpregu.00844.2009
70. Yaffe, K., Kanaya, A., Lindquist, K., Simonsick, E., Harris, T., Shorr, R., Tylavsky, F., Newman, A. (2004). The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*, 292(18), 2237 - 2242.