



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**DETERIORO DEL APRENDIZAJE MOTOR POR
UNA DIETA ALTA EN SACAROSA EN RATA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A N:

Maricela Irel Martínez Huerta

Nayely Flores Fuentes



DIRECTOR DE TESIS: Dr. David E. García Díaz

REVISOR: Dr. Óscar Zamora Arévalo

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2019



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.

Agradecimientos

Esta tesis fue realizada en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina, de la Universidad Nacional Autónoma de México (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 IN216119), y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) (Proyecto No. 265635). Agradecemos al CONACyT la beca recibida (Número de registro: 26016 Nayely Flores Fuentes; 26017 Maricela Irel Martínez Huerta).

Reconocimientos

Se reconoce a la Dra. María De La Luz Navarro y la Dra. Leticia Verdugo de la Facultad de Medicina, en cuyos laboratorios se llevaron a cabo las mediciones de aprendizaje motor y presión arterial de los animales, respectivamente.

A Karina Bermeo, Héctor Castro, Valeria Hernández, Mauricio Aceves y Antonio Barajas, 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 y al auxiliar de laboratorio Luis Martínez por su valiosa colaboración en el cuidado de las ratas.

También se reconoce al Dr. Óscar Zamora, a la Dra. Carolina Escobar, a la Dra. Guadalupe Flores y a el Dr. Hugo Sánchez, miembros del sínodo, por sus valiosos comentarios que ayudaron al mejoramiento de esta tesis.

Finalmente al Dr. Isaac González, por su valiosa ayuda y asesoría con los análisis estadísticos y al Dr. Enrique Pinzón Estrada, Jefe del Bioterio de la Facultad de Medicina, por proporcionar a las ratas empleadas en este trabajo.

Agradecimientos personales

Maricela Irel Martínez Huerta

Agradezco inmensamente a la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Psicología por formarme y brindarme tanto en los últimos 9 años de mi vida, no sólo en el ámbito académico sino también por el enriquecimiento cultural y humano.

Agradezco especialmente al Dr. David E. García Díaz por permitirme formar parte del laboratorio y desarrollarme académicamente en el ámbito de la investigación, así como por cada oportunidad, guía, apoyo y la dedicación a este proyecto. De igual forma a Karina Bermeo y a Héctor Castro por toda la ayuda que nos brindaron, por sus valiosas aportaciones a este trabajo, los buenos momentos que pasamos (que de ninguna manera serán los últimos) y por su gran amistad. A Isabel, Luis, Elvira, Mauricio, Valeria y a todos los integrantes del laboratorio que siempre estuvieron dispuestos a ayudarnos.

A mi compañera de tesis Nayely Flores, por todo el tiempo y el esfuerzo dedicado a la escritura de este trabajo. Por todos los momentos que compartimos; en los que no faltaron las ganas de llorar, las bromas y sobre todo las risas. Gracias por convertirte en una gran amiga.

No me alcanzaría la vida para agradecer a mi madre Araceli Huerta, no habría logrado esto sino fuera por todo el amor, la confianza y el apoyo que me brindó. Fuiste y serás mi más grande motivación; tu ejemplo y determinación me acompañarán toda mi existencia. A mi hermano Ángel Martínez, por siempre estar cuando lo necesité, porque a pesar de no estar de acuerdo conmigo en muchas cosas no me dejó sola, me cuidó y me alentó a ser mejor cada día.

Doy gracias por haber conocido a la familia Pérez Gómez, por su apoyo incondicional e incluirme como un Pérez siendo Martínez. En especial a Bruno Pérez Gómez, nunca pensé que estaríamos juntos desde los 17 años y que nos acompañaríamos tanto tiempo, gracias por todo el amor y la paciencia; no cabe duda que muchas cosas no hubieran sido posibles sin ti, ojalá estemos juntos muchos años más. Particularmente agradezco a Mariana E. Gómez por su apoyo incondicional, la confianza que me otorgo y el inmenso cariño que me ofreció.

A la Dra. Maura Ramírez, quien me apoyo mucho durante el final de la carrera y me ayudo a ser una mejor estudiante, ella quien representa para mí una de las mejores académicas y personas que he conocido. Le debo mi interés y amor por la neuropsicología.

A todos mis amigos Néstor Vega, Karen Garcés, Robinson García, Andrea Ojeda, Jessica Corona, Erika Hernández, Cristopher Mercado y Jessica Soto que me llenaron de agradables momentos, me acompañaron y desearon éxito siempre. Agradezco también a mis compañeros y amigos del museo UNIVERSUM, con quienes divulgue el amor por la ciencia (especialmente por las neurociencias), siempre ocuparán un lugar especial en mi memoria.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Psicología por la formación académica recibida, por las enseñanzas dentro y fuera del aula, y porque estudiar en esta institución me ha permitido crecer como profesionista y como persona.

También agradezco al Dr. David García por darme la oportunidad de formar parte del laboratorio, por su apoyo y aportaciones académicas en la realización de este proyecto, así como su enseñanza y consejo que contribuyeron a mi formación profesional y personal. A Karina Bermeo y Héctor Castro por el apoyo, conocimiento y comentarios otorgados a lo largo del desarrollo de esta tesis, sus aportaciones permitieron enriquecer este trabajo; por permitirme conocerlos fuera del ámbito profesional, así como por los momentos compartidos. A Isabel Arenas, Elvira González y a todos los miembros del laboratorio por el apoyo brindado, por su actitud y amabilidad que hicieron de mi estancia una experiencia agradable.

A mi compañera de tesis, Irel Martínez, por todos los momentos de risa, alegría, frustración, desánimo, en fin, por cada logro y derrota que tuvimos que pasar a lo largo de este trayecto; estoy muy agradecida de haberlo compartido contigo. ¡Lo logramos!

A mi familia, especialmente a mis padres, Gerardo Flores y Susana Fuentes, quienes me han acompañado toda mi vida, de los cuales he aprendido mucho y a quienes amo inmensamente. Gracias por el sacrificio, el apoyo y todo el amor que me han brindado, el camino no ha sido sencillo pero gracias a ustedes estoy concluyendo una etapa importante en mi vida. Asimismo, agradezco a mi hermana Marlene Flores por el amor, el cariño, y por siempre estar a mi lado en los buenos y malos momentos. A Magda Flores, por apoyarme siempre en todos los sentidos y por amarme tanto, no tengo palabras para agradecer todo lo que ha hecho por mí. En general, agradezco a mis abuelos, tíos, primos, sobrinos por brindarme su apoyo en cada momento de mi vida y por su amor incondicional.

A mis amigos, Alan Silva, Mayola Álvarez, Miguel Martiñón, Dulce González, Alison García, Sofía Rodríguez, Gloria Orta y Melissa Arizmendi, por su amistad, por todos los momentos

compartidos y por permanecer conmigo después de todo este tiempo. De manera especial le agradezco a Ali, Dulce, Sofi, Gloria y Meli por su apoyo a lo largo de esta etapa, por sus palabras de aliento, por las dudas resueltas, por los comentarios de la tesis y por no permitir que me rindiera; en estos últimos meses me han enseñado que a pesar de la distancia la esencia de nuestra amistad sigue intacta, he aprendido mucho de cada una de ellas y estoy muy agradecida de que sean parte de mi vida.

A mis amigos de la universidad, principalmente Christopher Mercado, Jessica Soto, Jessica Corona, Erika Hernández y Fabiola Ortiz, gracias por el apoyo y las palabras de ánimo otorgadas a lo largo de esta etapa; por su amistad y por acompañarme un tiempo en la trayectoria de nuestra formación profesional.

Índice

Resumen.....	9
I. Introducción.....	11
II. Antecedentes.....	12
1) Dieta alta en sacarosa.....	12
2) Modelos animales con una dieta alta en sacarosa.....	13
3) Alteraciones en hipocampo derivadas de una dieta alta en sacarosa.....	16
4) El cuerpo estriado y el aprendizaje motor.....	19
III. Planteamiento del problema.....	23
IV. Hipótesis.....	24
V. Objetivos.....	24
VI. Método.....	25
VII. Resultados.....	37
VIII. Discusión.....	59
IX. Conclusiones.....	67
Referencias.....	68

Resumen

En México, en las últimas décadas, se ha incrementado el consumo de productos con azúcar añadida, lo cual se asocia con la aparición de alteraciones metabólicas y deterioro cognitivo. Diversos estudios han propuesto la relación entre el consumo de una dieta alta en carbohidratos y el deterioro en tareas dependientes de hipocampo, sin embargo, no se ha estudiado en detalle la repercusión que tiene este tipo de dieta en procesos dependientes del cuerpo estriado. Por lo tanto, este trabajo tiene como objetivo explorar si ratas tratadas con la dieta alta en sacarosa al 20% (p/v), modifican su ejecución en una tarea motora dependiente del cuerpo estriado. Se emplearon ratas macho de la cepa *Wistar*, dado que esta cepa no tiene predisposición genética a desarrollar obesidad o diabetes. A las 20 y 40 semanas de tratamiento se realizaron mediciones del estado metabólico y marcadores inflamatorios; se midió la actividad locomotora a través de la prueba de campo abierto y se evaluó el aprendizaje motor por medio de la prueba del cilindro giratorio. A lo largo del periodo de 20 y 40 semanas se registró el patrón de consumo e ingesta calórica. Se encontró que las ratas tratadas aumentaron el consumo de agua con sacarosa y de manera simultánea disminuyeron la ingesta de alimento, asimismo, estas ratas aumentaron las calorías ingeridas en algunas semanas del tratamiento, sin cambios en la masa corporal total. Las ratas alimentadas con sacarosa presentaron diferentes alteraciones metabólicas en los tiempos de corte: a las 20 semanas de tratamiento aumentó significativamente la grasa corporal, los niveles de triglicéridos e insulina; a las 40 semanas de tratamiento incrementaron de forma significativa los niveles de triglicéridos y se observaron cambios en la curva de tolerancia a la glucosa en la medición basal y postprandial. Con respecto a los marcadores de inflamación, se observaron niveles detectables de factor de necrosis tumoral alfa en suero en el grupo tratado de 20 semanas.

En cambio, a las 40 semanas de tratamiento ambos grupos presentaron niveles detectables de la molécula. Por otro lado, se documentó deterioro en la prueba del cilindro giratorio en ausencia de alteraciones en la prueba de campo abierto, en el grupo experimental de 40 semanas. Estos resultados muestran que la dieta alta en sacarosa al 20% (p/v) produce alteraciones en el aprendizaje motor, sin cambios en el sistema locomotor y la masa corporal total. De esta forma, más allá de los desórdenes metabólicos derivados del estilo de vida actual, aunado al aumento de la esperanza de vida al nacer, un problema inminente de salud pública es el aumento de las enfermedades crónico-degenerativas y, sorprendentemente, aquellas que afectan las funciones complejas del sistema nervioso. Así la detección temprana y el diagnóstico de estos casos, reviste uno de los retos actuales en el campo de la salud.

I. Introducción

El consumo de una dieta alta en sacarosa (HSD por sus siglas en inglés) ha aumentado a nivel mundial en los últimos años. Esta dieta representa un factor elevado de riesgo para el desarrollo de numerosas patologías, tales como: síndrome metabólico (SM), diabetes mellitus tipo II, hígado graso, entre otras (Cochero, Rivera-Dommarco, Popkin, y Ng, 2017) . El consumo de esta dieta se asocia con deterioro cognitivo leve, principalmente en tareas dependientes de hipocampo (Noble y Kanoski, 2016), las cuales se relacionan con aprendizaje y memoria declarativa (Vargha-Khadem et al., 1997); sin embargo, han sido poco explorados los cambios dependientes de otras estructuras involucradas en el aprendizaje, tales como el cuerpo estriado (Ahmed et al., 2014; Wang et al., 2001).

El cuerpo estriado es un conjunto de núcleos, formado por el núcleo caudado, el putamen y el núcleo accumbens, los cuales en conjunto son fundamentales para el aprendizaje de procedimientos y habilidades motoras (Willuhn y Steiner, 2009). La dopamina (DA) es el principal neurotransmisor involucrado en la regulación del aprendizaje de habilidades y el control motor en esta estructura (Bahena-Trujillo, Flores y Arias-Montaña, 2000; Ogura et al., 2005; Shiotsuki et al., 2010). El aprendizaje motor se refiere al aumento de la precisión temporal y espacial de los movimientos por medio de la práctica (Diedrichsen y Kornysheva, 2015; Halsband y Freund, 1993; Orban et al., 2010; Willingham, 1998). Este trabajo tiene como objetivo evaluar si la HSD 20% (p/v) en ratas macho de la cepa *Wistar*; a las 20 y 40 semanas de tratamiento, produce cambios en la ejecución de una tarea motora, medida a través de la prueba del cilindro giratorio (rotarod).

II. Antecedentes

1) Dieta alta en sacarosa

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), en el 2016, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en México alcanzó el 72.5% para los adultos (mayores de 20 años) y el 33.2% en los niños (de 5 a 11 años). Uno de los principales factores asociado a estas alteraciones metabólicas es el aumento en la ingesta de carbohidratos; particularmente el consumo de bebidas azucaradas, que en México representa más del 80% de la ingesta de alimentos no recomendables para su consumo diario, tanto en niños como en adultos (Rodríguez-Burelo, Avalos-García y López-Ramón, 2014).

El consumo excesivo de alimentos altos en grasa y carbohidratos produce un efecto reforzador en el sistema mesocorticolímbico dopaminérgico; el cual se encuentra conformado por el área tegmental ventral, la amígdala, el núcleo accumbens, el septum y la corteza prefrontal (Doyon, Thomas, Ostroumov, Dong y Dani, 2013). Tanto en humanos como en modelos animales, el consumo de estos alimentos produce efectos similares a los reportados por abuso de sustancias como cocaína, alcohol y opioides (Johnson y Kenny, 2010; Wang et al., 2001).

Dado el incremento en la ingesta de alimentos altos en carbohidratos en los últimos años, resulta relevante explorar el daño que producen a nivel periférico y central; es por ello que se han desarrollado una gran variedad de modelos para estudiar la relación entre dietas altas en carbohidratos, alteraciones metabólicas y su efecto sobre el sistema nervioso central (Ahmed et al., 2014; Larqué et al., 2011; Molteni, Barnard, Ying, Roberts y Gomez-Pinilla, 2002; Soares et al., 2013).

2) Modelos animales con una dieta alta en sacarosa

Se han desarrollado una gran variedad de modelos con una HSD en animales, los cuales varían en la concentración proporcionada del carbohidrato y el tiempo de administración. En el 2003, Kanazawa et al., utilizaron un modelo de HSD (60% p/p) para mostrar los efectos metabólicos en ratas; después de 2 semanas de tratamiento, encontraron que la administración de la dieta elevó los niveles plasmáticos de triglicéridos sin producir cambios significativos en el peso. En contraste, con un tratamiento crónico, Sumiyoshi, Sakanaka y Kimura (2006) observaron que en ratones la HSD (50% p/p) produjo un estado de intolerancia a la glucosa, después de 55 semanas de tratamiento, medido con la prueba de tolerancia a la glucosa oral. De forma similar, Lima et al. (2016) reportaron un incremento en los niveles de triglicéridos, insulina y glucosa, en ratas con una dieta enriquecida en sacarosa, a las 30 semanas de tratamiento.

En esta tesis se emplea el modelo descrito por Larqué et al. (2011), en el cual se utilizan ratas macho de la cepa *Wistar*, dado que es una cepa que no muestra predisposición genética a desarrollar obesidad o diabetes. Las ratas tuvieron acceso a una solución de sacarosa al 20% (p/v) en su bebedero durante 8 semanas. En este modelo, las ratas tratadas mostraron un incremento en el diámetro de cintura; producto de la acumulación de grasa abdominal, así como un aumento en la presión arterial sistólica y los niveles de triglicéridos e insulina; todo lo anterior sin observarse cambios en la curva de tolerancia a la glucosa, en los niveles de colesterol y en la frecuencia cardiaca. En otro estudio, (Torres-Villalobos et al., 2015) emplearon esta misma concentración de sacarosa y compararon sus efectos con los de una dieta alta en grasa (45% de grasa más una solución de sacarosa al 5% (p/v)) durante 90 días. Los autores mostraron que el grupo con la solución de sacarosa al 20% (p/v) presentó niveles de insulina y triglicéridos en

plasma significativamente más altos, en comparación con el grupo de dieta alta en grasa y el grupo control. En cuanto a los niveles de glucosa, el grupo con una HSD mostró hiperglucemia en comparación con el grupo control.

Además de las diversas alteraciones metabólicas causadas por la dieta alta en carbohidratos, se ha descrito también el desarrollo de un estado de inflamación periférica, el cual es una respuesta inmunológica inmediata ante un agente de daño caracterizada por la infiltración de neutrófilos, un tipo de leucocitos. Cuando la respuesta inflamatoria es crónica se produce un estado patológico y se liberan leucocitos como macrófagos y linfocitos (Streit, Mrak y Griffin, 2004). Esta reacción inflamatoria se encuentra asociada con el exceso de grasa en el tejido adiposo, este último es un reconocido órgano endócrino involucrado en la liberación de citocinas proinflamatorias (Apovian et al., 2008). El exceso de grasa en el tejido adiposo provoca la hipertrofia de los adipocitos (células especializadas en almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos) y la acumulación de macrófagos, como consecuencia se genera una producción excesiva de citocinas proinflamatorias, entre ellas el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α por sus siglas en inglés) y la proteína C reactiva (CRP por sus siglas en inglés) (Kosteli et al., 2010; Lee, Thacker, Hall, Kong, y Granneman, 2014; Lumeng, Deyoung, y Saltiel, 2007; Weisberg et al., 2003; Zhou et al., 2014).

La molécula TNF- α es una citocina sintetizada principalmente en el tejido adiposo, contribuye a la fisiopatología de la hipertensión arterial ligada con sobrepeso y obesidad, asimismo, se relaciona con resistencia a la insulina y participa en procesos fisiológicos como inflamación, apoptosis y angiogénesis (Carrizo et al., 2013; Kern et al., 1995). En un estudio realizado por Winkler et al. (2003), se encontró que el volumen de los adipocitos subcutáneos y viscerales es significativamente mayor en personas con sobrepeso y obesidad en comparación

con personas delgadas. Además, el tamaño de las células del tejido adiposo se correlaciona positivamente con el valor del índice de masa corporal (IMC), las concentraciones séricas de TNF- α y la concentración del receptor TNFR-2 en el grupo total de participantes y en el subgrupo con sobrepeso y obesidad.

Del mismo modo, la CRP es una molécula que se utiliza como un marcador fisiológico de inflamación sistémica, además de ser una medida directa de infección crónica (Carrizo et al., 2013; Pradhan, Manson, Rifai, Buring y Ridker, 2001). Se ha reportado una asociación entre el incremento en los niveles de CRP y medidas de grasa corporal como el IMC, circunferencia de la cintura y triglicéridos (Festa et al., 2000). De igual manera, niveles elevados de CRP se relacionan con desordenes metabólicos como: SM, dislipidemia, aumento de adiposidad corporal, resistencia a la insulina e hipertensión (Festa et al., 2000; Hernández Tamayo et al., 2011).

Como se ha descrito, varios estudios han mostrado que dietas altas en sacarosa inducen alteraciones metabólicas desde periodos cortos de tratamiento. Adicionalmente, otros trabajos han investigado la relación entre este tipo de dieta y su repercusión en tareas dependientes de hipocampo (Molteni et al., 2002; Reichelt, Killcross, Hambly, Morris, y Westbrook, 2015; Soares et al., 2013).

3) Alteraciones en hipocampo derivadas de una dieta alta en sacarosa

El hipocampo es una estructura localizada en el lóbulo temporal, asociada principalmente con aprendizaje espacial y memoria declarativa, esta última se refiere al conocimiento adquirido de manera consciente acerca de hechos y eventos de carácter general y personal; a su vez, se divide en memoria semántica y episódica. (Beilharz, Maniam y Morris, 2014; Vargha-Khadem et al., 1997). Uno de los primeros trabajos que relaciona el daño hipocampal y una dieta alta en calorías, es el de Molteni et al. (2002). Este estudio evalúa la memoria visuoespacial por medio del laberinto de agua de Morris, el cual está formado por una piscina dividida en cuatro cuadrantes con una pequeña plataforma sumergida en uno de ellos. El objetivo es que los sujetos aprendan a localizar la plataforma con ayuda de claves visuales alrededor de la piscina. El grupo al que se le administró una dieta alta en calorías durante 2 meses, presentó mayor latencia para encontrar la plataforma en comparación con el grupo control. Asimismo, cuando se removió la plataforma con el fin de evaluar la memoria, los autores observaron que las ratas del grupo experimental nadaron aleatoriamente a través de los cuatro cuadrantes, a diferencia de las ratas control, quienes pasaron más tiempo nadando en el cuadrante donde estaba la plataforma. Además, Molteni et al. (2002) reportan una correlación entre mayor tiempo de latencia y el nado aleatorio con la disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés) en el hipocampo, una proteína determinante en procesos relacionados con plasticidad neuronal como el aprendizaje y la memoria. De igual forma, ratas sometidas al consumo de una solución de sacarosa al 35% (p/v) durante 9 semanas, presentan alteraciones en la memoria espacial de corto plazo y largo plazo sin diferencias significativas en el aprendizaje espacial. Además de una reducción en la densidad del receptor de insulina en el hipocampo (Soares et al., 2013).

En los últimos años, se han realizado un gran número de estudios que evalúan el impacto de diferentes dietas compuestas por carbohidratos sobre tareas dependientes de hipocampo, en modelos animales e incluso humanos (tabla 1); sin embargo, poco se sabe acerca de las implicaciones que tienen este tipo de dietas en otras estructuras, como es el cuerpo estriado, fundamentales para el aprendizaje procedimental.

Tabla 1.

Efectos del consumo de una dieta alta en carbohidratos en aprendizaje y memoria dependiente de hipocampo.

Estudio	Sujetos	Dieta	Exposición/ Edad	Diseño de la prueba	Tarea	Resultado
Hsu et al., 2015	Ratas Macho SD	Chow bajo en grasa + ya sea, solución de sacarosa al 11%, 11% de jarabe de maíz de alta fructuosa (JMAF-55) o agua (grupo control)	Adolescentes 30-60 DPN, Adultos 60-90 DPN. La exposición a la dieta continuó durante la evaluación conductual	La evaluación conductual comenzó en el 60 DPN (adolescentes) o en el 90 DPN (adultos)	Laberinto de Barnes	JMAF-55 perjudicó significativamente el aprendizaje espacial y la memoria cuando se consumió durante la adolescencia pero no durante la edad adulta
Kendig et al., 2013	Ratas Macho Wistar	Chow estándar + solución de sacarosa al 10% o solución de sacarina (control)	Adolescentes: 28-56 DPN Adultos: 63-91 DPN. Acceso intermitente a soluciones dulces (2h/día)	Las pruebas de comportamiento se realizaron en el 61 DPN (adolescentes) y 96 DPN (adultos)	LAM	El consumo intermitente de sacarosa afecta el aprendizaje espacial y la memoria en ambos grupos (adultos y adolescentes)
Reichelt et al., 2015	Ratas Macho SD	Chow estándar + solución de sacarosa al 10% o agua (grupo control)	DPN 28-56 Acceso intermitente a la solución dulce (2h/día)	Pruebas de comportamiento del 62-92 DPN	Prueba de reconocimiento de objeto	Las ratas expuestas a sacarosa tuvieron un rendimiento deteriorado
Nyaradi et al., 2014	Humano	Dieta occidental contra patrón dietético saludable	Adolescentes de 14-17 años de edad	CFA a los 14 años de edad, pruebas cognitivas a los 17 años. Datos ajustados por consumo de energía, género, ingreso, educación materna y presencia paterna	Tarea de aprendizaje laberinto Groton, Tarea de detección	El consumo de la dieta occidental fue asociado con más errores en el Laberinto Groton y un tiempo de detección más largo
Baym et al., 2014	Humano	Grasa saturada (DAAGS), azúcar refinada y ácidos grasos Omega 3	7-9 años de edad	Transversal	Tareas de memoria relacional y de memoria del elemento	La ingesta de DAAGS está asociada con afectaciones en la ejecución de ambas tareas

Nota: Únicamente se incluyeron artículos que contenían tareas dependientes de hipocampo. SD = Sprague Dawley, DPN

= Día post-natal, LAM = Laberinto de Agua de Morris, JMAF-55 = Jarabe de maíz alto en fructuosa 55, DAAGS =

Dieta alta en ácidos grasos y CFA = Cuestionario de Frecuencia de Alimentos.

Adaptado de “Early life exposure to obesogenic diets and learning and memory dysfunction,” por E. E. Noble, & S. E.

Kanoski, 2016, *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 9, p. 9.

4) El cuerpo estriado y el aprendizaje motor

El cuerpo estriado es una estructura formada por el núcleo caudado, el putamen y el núcleo accumbens en roedores (figura 1); a su vez se divide en dos regiones: el estriado dorsal (núcleo caudado y putamen) y el estriado ventral (núcleo accumbens). Este conjunto de núcleos es fundamental para el aprendizaje de procedimientos y habilidades motoras (Threlfell y Cragg, 2011; Willuhn y Steiner, 2009). Las principales células del cuerpo estriado son las neuronas espinosas medianas de proyección GABAérgica, las cuales constituyen entre el 90-95% de la población de neuronas estriatales (Surmeier, Carrillo-Reid y Bargas, 2011). El estriado recibe aferencias glutamatérgicas de la corteza y el tálamo, y terminales dopaminérgicas de la sustancia negra *pars compacta*, esta última modula el aprendizaje de habilidades y el control motor (Bahena-Trujillo et al., 2000; Beckstead, Domesick y Nauta, 1979; Ogura et al., 2005; Shiotsuki et al., 2010; Threlfell y Cragg, 2011).

y de forma más precisa. Cuando se adquiere esta habilidad se automatiza, además este tipo de aprendizaje se vuelve difícil de olvidar y modificar debido a su carácter rígido e inconsciente (Halsband y Freund, 1993).

El aprendizaje motor se evalúa en modelos animales mediante la prueba rotarod, en esta tarea los animales aprenden una secuencia de movimientos estereotipada con el objetivo de mantenerse sobre un cilindro giratorio (Buitrago, Schulz, Dichgans, y Luft, 2004; Jeljeli, Strazielle, Caston, y Lalonde, 2000; Shiotsuki et al., 2010) . Esta prueba tiene dos variantes, una a velocidad constante y la otra con aceleración; la primera se ha empleado para evaluar la función motora general como equilibrio y coordinación (Jeljeli et al., 2000; Pinto et al., 2016). En cambio, la variante de aceleración se utiliza para evaluar el aprendizaje motor mediante la latencia de caída (tiempo que tarda en caer el roedor del cilindro giratorio) a lo largo de varias sesiones; la complejidad de esta tarea radica en que los animales requieren adaptarse continuamente a los cambios de velocidad modificando su estrategia motora (Buitrago et al., 2004). Estudios realizados por Costa, Cohen y Nicoletis (2004) y Buitrago et al. (2004), en ratones y ratas control respectivamente, reportan un aumento significativo en la latencia de caída entre el ensayo uno y el último ensayo del primer día de prueba, así como entre el primer día y el tercer o cuarto día de entrenamiento. Además, ambos estudios encontraron que después de este periodo el aumento en la latencia de caída no resulta significativo y se alcanza una meseta, lo cual representa la consolidación de una habilidad motora.

Por otra parte, se verifica que existe una reorganización funcional en el estriado a medida que se adquiere y automatiza una habilidad motora (Yin et al., 2009). Durante la adquisición de secuencias motoras en la prueba rotarod, se activa la región dorsomedial del cuerpo estriado (núcleo caudado), mientras que la consolidación involucra la región dorsolateral (putamen) del

mismo, lo que sugiere que esta última región, tiene relación con el almacenamiento a largo plazo de habilidades motoras (Lehéricy et al., 2005; Yin et al., 2009). En conjunto, estos antecedentes indican que la prueba rotarod es un paradigma válido para evaluar el aprendizaje motor.

Se ha reportado que ratas con lesión parcial bilateral en el sistema nigroestriatal dopaminérgico, muestran alteraciones en la adquisición de habilidades motoras, sin que se afecten funciones generales como: actividad locomotora espontánea, ajuste de pasos, equilibrio y fuerza muscular (Ogura et al., 2005). Por otro lado, se ha mostrado que una dieta alta en carbohidratos, produce regulación a la baja de receptores D2 dopaminérgicos en el núcleo accumbens y el cuerpo estriado (Johnson y Kenny, 2010; Wang et al., 2001). Asimismo, por medio de la técnica de HPLC, Ahmed et al., 2014 encontraron disminución en los niveles de DA y en la expresión de proteínas involucradas en la síntesis de DA, en el cuerpo estriado de ratas alimentadas con una solución de sacarosa al 10% (p/v) durante 8 meses. Los antecedentes descritos proporcionan la base para explorar la relación entre el consumo excesivo de carbohidratos y la posible alteración en la adquisición de una habilidad motora.

III. Planteamiento del problema

En México y a nivel mundial se ha incrementado el consumo de alimentos con un alto contenido de azúcar durante los últimos años, lo cual se ha asociado con el aumento de enfermedades crónicas como SM, diabetes mellitus tipo II, enfermedades cardiovasculares, entre otras (Cochero et al., 2017). Este tipo de padecimientos representa uno de los mayores problemas de salud pública por su alto grado de morbilidad y mortalidad, y las consecuencias económicas que genera (Córdova-Villalobos et al., 2008; ENSANUT, 2016). Mediante modelos animales se han estudiado las consecuencias del consumo de dietas con alto contenido de carbohidratos a nivel metabólico (Kanazawa et al., 2003; Larqué et al., 2011; Lima et al., 2016; Sumiyoshi et al., 2006; Torres-Villalobos et al., 2015). Asimismo, se han explorado alteraciones en el aprendizaje, no obstante, la investigación en esta área se ha limitado a describir las repercusiones en tareas dependientes de hipocampo (Kendig, Boakes, Rooney, y Corbit, 2013; Molteni et al., 2002; Reichelt et al., 2015; Soares et al., 2013). Se ha encontrado que una HSD disminuye los niveles de DA en el cuerpo estriado, estructura relacionada con la adquisición de habilidades motoras (Ahmed et al., 2014). Sin embargo, no se ha evaluado si ratas alimentadas con una HSD presentan alteraciones en el aprendizaje motor. Por lo tanto, la pregunta central que esta tesis busca contestar es si la HSD al 20% (p/v) produce alteraciones en la ejecución de una tarea de aprendizaje motor.

IV. Hipótesis

- Si la HSD al 20% (p/v) en ratas a las 20 y 40 semanas de tratamiento afecta el funcionamiento del cuerpo estriado, entonces estas presentarán deterioro en la ejecución de una tarea de aprendizaje motor.

V. Objetivos

Objetivo general

Determinar si existe deterioro en el aprendizaje motor en ratas con una dieta alta en sacarosa.

Objetivos particulares

1. Describir los cambios en la composición corporal, la presión arterial, curva de tolerancia a la glucosa, los triglicéridos y la concentración de insulina asociados a una dieta alta en sacarosa a las 20 y 40 semanas de tratamiento.
2. Determinar si una dieta alta en sacarosa a las 20 y/o 40 semanas de tratamiento, incrementa la concentración de marcadores inflamatorios (CRP y TNF- α).
3. Evaluar si una dieta alta en sacarosa a las 20 y/o 40 semanas de tratamiento, afecta a la ejecución motora en la tarea del cilindro giratorio.

VI. Método

Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio de grupos independientes en ratas macho de la cepa *Wistar*, se realizaron mediciones de tipo longitudinal para el consumo de alimento y agua, el peso corporal e ingesta de calorías. Por otro lado, se analizaron parámetros metabólicos, marcadores inflamatorios y variables conductuales de manera transversal en los tiempos de corte (20 y 40 semanas de tratamiento).

Sujetos

Se emplearon ratas macho de la cepa *Wistar* con un peso entre 200 y 250 g al inicio del estudio. Las ratas fueron alojadas en parejas, con un ciclo de 12 h luz/oscuridad y libre acceso a comida y agua. Se mantuvieron a una temperatura promedio de 23°C, bajo condiciones controladas de agua y humedad.

El manejo de los animales y los procedimientos llevados a cabo en esta tesis se realizaron de acuerdo con la NOM-062-ZOO-1999 para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

Manipulación de la dieta

Se implementaron dos tipos de dieta, la dieta control que consistió en alimento estándar *chow pellet* (Rodent Laboratory Chow, 5001) y agua ad libitum; y la dieta experimental, en la cual se dio alimento estándar *chow pellet* y una solución de sacarosa (azúcar refinada Great Value) al 20% (p/v) disuelta en agua ad libitum.

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

Grupos experimentales

La asignación de los sujetos a los grupos se realizó al azar; alojando a dos animales por caja. Se formaron dos grupos con base en la dieta administrada y cuatro subgrupos dependiendo del tiempo de exposición a la misma (n=10), como se muestra en la figura 2.

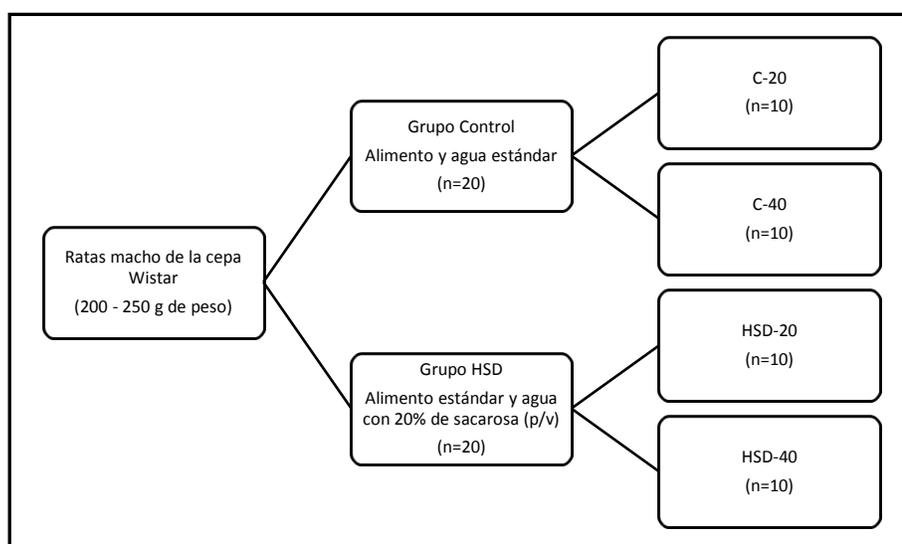


Figura 2. Grupos experimentales. El grupo control recibió agua y alimento estándar, mientras que el grupo tratado recibió una HSD al 20% (p/v). Al cumplir 20 semanas de tratamiento, la mitad de las ratas de cada grupo se usaron para realizar pruebas conductuales y mediciones metabólicas. Las ratas restantes se mantuvieron hasta la semana 40 de tratamiento para realizar las mismas mediciones. C-20 = control 20 semanas, HSD-20 = dieta alta en sacarosa 20 semanas, C-40 = control 40 semanas, HSD-40 = dieta alta en sacarosa 40 semanas.

En este trabajo se utilizaron dos tiempos de exposición a la dieta, el primero de 20 semanas de duración, como un seguimiento de investigaciones previas realizadas en el laboratorio, donde se ha encontrado que ratas expuestas a una HSD 20% (p/v) presentan mínimo

tres marcadores de alteración metabólica a las 8, 11 y 15 semanas de tratamiento. El segundo tiempo, de 40 semanas de tratamiento, se determinó en función del estudio publicado por Ahmed et al. (2014), quienes encontraron alteraciones en los niveles de DA en el cuerpo estriado de ratas alimentadas con una solución de sacarosa 10% (p/v) durante 8 meses.

Registro del patrón de consumo

Con el objetivo de medir si existen diferencias en la ingesta de ambos grupos, la cantidad de agua y de alimento fue cuantificada los días lunes, miércoles y viernes de cada semana; el alimento sobrante se retiraba por completo y era pesado en una báscula para calcular la cantidad de ingesta por caja, posteriormente se colocaba la porción correspondiente (300 g). En el caso del agua contenida en los bebederos, se colocaba en una probeta para obtener los mililitros consumidos por caja, después se lavaban y se llenaban con la cantidad correspondiente (600 ml) de agua o solución de sacarosa. Asimismo, se realizó el registro del peso corporal una vez por semana y la cuantificación de las calorías consumidas a través del tiempo, para esto se determinaron las kilocalorías que aporta el alimento por gramo (3.36 kcal/g) y se multiplicó por el número de gramos consumidos por día, para así obtener los valores de la ingesta en kcal por semana. Asimismo, se obtuvieron las kcal del agua con sacarosa multiplicando los ml ingeridos por 0.2 para obtener la cantidad de sacarosa en gramos, y esto se multiplicó por 4 kcal/g (aporte de los carbohidratos por gramo). Finalmente, se sumó la cantidad de kcal de alimento y agua para obtener la ingesta calórica total en cada grupo. Las mediciones de este apartado se realizaron por parejas, con excepción del peso corporal.

Mediciones metabólicas

Para determinar el posible efecto de la HSD, se realizaron mediciones a las 20 y 40 semanas de tratamiento para cuantificar cambios metabólicos. Las ratas fueron ayunadas por 12 horas para evaluar las siguientes variables: composición corporal, prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (IPGTT por sus siglas en inglés), niveles de triglicéridos e insulina. Para el procedimiento de ayuno, el alimento estándar *chow pellet* fue retirado y el agua con sacarosa se sustituyó por agua simple.

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. Por medio de dos electrodos se inyectó una corriente de 800 mA a una frecuencia de 5 y 50 kHz en el tejido de la rata; con otros dos electrodos se midió la respuesta del tejido (figura 3). Conocidos los valores de las resistencias extracelular y total de agua del cuerpo se obtuvo el peso de: grasa corporal, masa libre de grasa, peso total de agua y agua extracelular (Salazar, 2011).

En ayuno de 12 horas, la rata fue anestesiada con pentobarbital (45 mg/kg) para colocarle cuatro electrodos en la parte dorsal de ésta, de la siguiente manera:

1. El electrodo de corriente indicado con color rojo fue colocado en la intersección imaginaria de la línea que va de una oreja a otra con la línea que va de la punta de la nariz hacia la base la cola.
2. 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.

3. El electrodo de corriente indicado de color azul fue colocado en la intersección imaginaria de la línea que viene de la nariz a la cola, con la intersección que hacen los músculos del muslo.
4. El último electrodo de color verde se colocó a 1 cm de distancia del electrodo de color azul, distalmente de la cola.

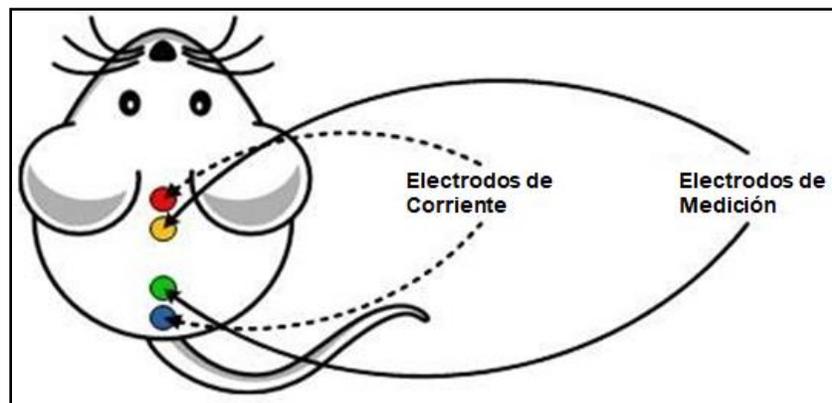


Figura 3. Implantación de electrodos en la ratona para medición de composición corporal por bioimpedancia. Adaptado de “Diseño y construcción de un sistema de impedanciometría para la determinación de grasa corporal en ratas de laboratorio” por A. J. A. Salazar, 2011, *Tesis de Maestría. Departamento de Ingeniería Eléctrica, CINVESTAV*

Medición de presión arterial. La determinación de presión arterial se realizó por medio del equipo CODA (non invasive blood pressure monitoring system) (figura 4) para obtener los niveles de presión sistólica, diastólica, frecuencia cardíaca, flujo y volumen sanguíneo. Previo a la medición, los animales fueron colocados en un inmovilizador de acrílico en sesiones de 20 minutos diarios durante 4 días, con el fin de evitar el movimiento al realizar dicha medición. El promedio de cinco lecturas se utilizó para obtener el valor de las medidas antes mencionadas (estas mediciones fueron realizadas en colaboración con la Dra. Leticia Verdugo del Departamento de Fisiología, de la Facultad de Medicina UNAM).

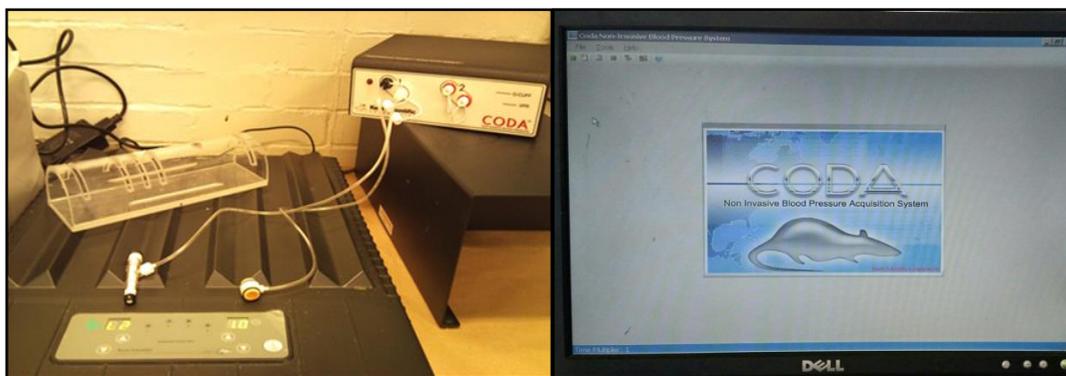


Figura 4. Medición de presión arterial con equipo CODA.

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

Para realizar este procedimiento las ratas fueron ayunadas por 12 horas, se administró como anestésico 45 mg/kg de pentobarbital para la posterior administración de una solución de glucosa (2 g de glucosa/kg de peso corporal), ambas sustancias se administraron de forma intraperitoneal. Se tomaron muestras de sangre periférica de la vena de la cola al tiempo 0 (glucosa basal), 10, 20, 30, 60 y 120 minutos después de administrado el bolo de glucosa. Los valores se obtuvieron mediante una tira reactiva y un glucómetro Accutrend Plus GCT (figura 5).

Medición de triglicéridos. Se realizó la medición de los niveles de triglicéridos en sangre empleando una tira reactiva y un glucómetro Accutrend Plus GCT (figura 5), en ayuno de 12 horas.



Figura 5. Glucómetro Accutrend Plus

Medición de niveles de insulina y marcadores inflamatorios en el plasma sanguíneo.

Para llevar a cabo este procedimiento las ratas fueron sometidas a condiciones de ayuno por 12 horas. Se les administró una dosis letal de pentobarbital y luego de verificar por estimulación en la cola la ausencia de reflejo, se procedió de inmediato a abrir y exponer la cavidad torácica de las ratas para la obtención de sangre de la vena cava superior. Las muestras de sangre se utilizaron para la cuantificación de insulina (en plasma), CRP y TNF- α (en suero). La sangre fue almacenada en tubos Vacutainer con heparina para la obtención de plasma y con un activador de coagulación (partículas de sílice) para la obtención de suero, posteriormente la sangre fue centrifugada a 2000 r.p.m. durante 15 minutos para obtener el plasma y el suero respectivamente. Las muestras se almacenaron en tubos eppendorf con su respectiva identificación a -80°C . El día de la prueba se trasladaron a un congelador con temperatura de -20°C para su análisis inmediato mediante el Kit ELISA (figura 6).



Figura 6. Medición a través del kit ELISA

Medición de conducta motora

Cuarto de experimentación y captura de ensayos. El cuarto cuenta con dos cortinas blancas de 1.40 m de ancho por 2.24 m de alto para formar una cámara aislada y colocar adentro los laberintos que se requieran. Las sesiones fueron registradas con una cámara HD (Microsoft Life Cam hd- 6000) conectada a una computadora para su posterior análisis.

Medición de actividad locomotora espontánea. Con el objetivo de evaluar locomoción en general, se realizó la prueba de campo abierto (CA), el cual está formado por una caja de PVC de 76 cm de largo, con paredes de 35.5 cm de altura; la base está dividida en cuadros de 18 x 18 cm (figura 7). En el cuarto de experimentación se colocó luz roja como iluminación. El día de la prueba las ratas fueron colocadas en el centro del CA con el objetivo de que exploraran un ambiente novedoso, por ello, se realizó solo una vez con el fin de evitar habituación. Las mediciones comenzaron a las 10 hrs y la actividad locomotora fue grabada durante 15 minutos (Ogura et al., 2005). La conducta se analizó de acuerdo con las siguientes categorías, las cuales son indicadores principales de actividad locomotora (Aragão et al., 2011; Bădescu et al., 2016; Muñoz-Villegas, Rodríguez, Giordano, y Juárez, 2017):

- Distancia recorrida (cm): Desplazamiento total de la rata, contabilizado por el número de veces que cruzó cada cuadro. Se contó como un cruce, cuando la rata tenía tres cuartas partes de su cuerpo dentro del cuadro, sin contar la cola. Posteriormente se multiplicó el número de cruces de cada rata por 18, con el fin de obtener la distancia en cm.
- Tiempo de desplazamiento: tiempo (s) que invirtió recorriendo la arena.
- Conducta vertical: se contabilizó el número de veces que la rata se paró sobre sus patas traseras y levantó completamente el tronco junto con sus patas delanteras; libres o apoyadas en la pared.

Los videos de las categorías se evaluaron por observadores previamente entrenados. Para validar que los datos son consistentes, se realizó el coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) (Cortés-Reyes, Rubio-Romero y Gaitán-Duarte, 2010) y como complemento el análisis de Bland-Altman (Bland y Altman, 2003; van Stralen, Jager, Zoccali y Dekker, 2008).



Figura 7. Medición de actividad locomotora por medio de la prueba campo abierto

Medición de aprendizaje motor. Este se evaluó empleando la tarea de rotarod (figura 8), consiste en un cilindro giratorio elevado a 25 cm de altura, con diámetro más pequeño que la longitud del cuerpo de la rata, en el cual aprenden una secuencia de movimientos estereotipados con el objetivo de mantenerse sobre la barra giratoria, la cual aumenta su velocidad de manera gradual (estas mediciones fueron realizadas en colaboración con la Dra. Luz Navarro del Departamento de Fisiología, de la Facultad de Medicina UNAM).



Figura 8. Medición de aprendizaje motor mediante rotarod (OMNIALVA)

La tarea se realizó con base en el siguiente protocolo (Ogura et al., 2005; Shiotsuki et al., 2010):

Habitación: El primer día, las ratas fueron colocadas sobre el cilindro en reposo, con el fin de mantenerse en equilibrio. Posteriormente, la barra comenzó a girar a velocidad constante (4 r.p.m.) hasta que el sujeto cayó de la misma. Este procedimiento tuvo una duración de entre 30 y 60 segundos por rata.

Aprendizaje: Al día siguiente del periodo de habitación, comenzó la fase de aprendizaje, la cual

consistió en cinco sesiones realizadas en 5 días consecutivos. Una sesión estaba constituida por cinco ensayos, con un intervalo inter-ensayo de 15 minutos para evitar fatiga. En cada ensayo se colocó a la rata sobre el cilindro giratorio a velocidad constante (4 r.p.m.), posteriormente el cilindro empezó a aumentar la velocidad de 4 a 40 r.p.m. en 300 segundos. La prueba terminaba cuando la rata caía de la barra giratoria o cuando lograba mantenerse durante 300 segundos. Se registró la latencia de caída de cada sujeto y se reportó el mejor tiempo de los cinco ensayos por día de prueba, con el fin de obtener una curva de aprendizaje.

Análisis estadístico

Se reporta la media y el error estándar de todos los parámetros. La homogeneidad de varianza se comprobó mediante la prueba Fligner- Killeen, la distribución normal por medio del test D'Agostino y la esfericidad a través del test de Mauchly. Cuando se cumplieron los supuestos, se utilizaron pruebas paramétricas: Análisis de varianza (ANOVA por sus siglas en inglés) de un factor, ANOVA de dos factores, ANOVA de dos factores con medidas repetidas y la prueba t de muestras independientes; se transformó a logaritmo la variable dependiente si alguno de los supuestos no se presentó. Para las variables que no mostraron homogeneidad de varianza, se utilizó el método de mínimos cuadrados generalizados (GLS por sus siglas en inglés) para ANOVA y el ajuste de Welch para la prueba t. Para determinar las diferencias entre los grupos se realizaron análisis de comparaciones múltiples con ajuste de Bonferroni. Se consideró un valor de $p \leq .05$, como estadísticamente significativo. Todos los datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico Rstudio versión 3.4.3 y todas las figuras fueron diseñadas en GraphPad Prism versión 6.1.

VII. Resultados

Los resultados se agrupan en tres secciones. La primera sección corresponde al patrón de consumo, la segunda reúne las mediciones de parámetros metabólicos y marcadores de inflamación, y la última sección contiene los resultados de las pruebas conductuales.

Análisis del patrón de consumo

Para los resultados de esta sección, se realizó un análisis longitudinal del patrón de consumo y el peso corporal en los grupos de 20 y 40 semanas, con la finalidad de observar los cambios a lo largo del tratamiento.

Curso temporal del consumo de alimento. Para conocer si ambos grupos iniciaban con un consumo de alimento similar, se comenzó la medición una semana antes de la administración de la dieta. La ingesta de alimento antes de iniciar el tratamiento en los grupos de 20 semanas, no mostró diferencias significativas analizadas mediante la prueba *t* de muestras independientes ($t(26) = -0.19, p = .847$). Para saber si hubo diferencias durante el periodo de 20 semanas, se realizó un ANOVA de dos factores que determinó un efecto significativo de la dieta ($F(1, 380) = 460.36, p < .001$), mientras que el tiempo no resultó significativo ($F(19, 380) = 1.37, p = .137$), al igual que la interacción ($F(19, 380) = 0.36, p = .993$). Como se observa en la figura 9A, desde el comienzo del tratamiento y hasta la semana 20, las ratas del grupo HSD consumieron una cantidad significativamente menor de alimento en gramos comparadas con las ratas del grupo control.

Para los grupos de 40 semanas, previo al comienzo del tratamiento con sacarosa no se evidenciaron cambios significativos en el consumo de alimento a través de una prueba *t* ($t(14) = 0.31, p = .758$). A partir de la primera semana de tratamiento se revelaron diferencias

significativas, mismas que permanecieron hasta la semana 40, como se muestra en la figura 9B. Utilizando un GLS se encontró que tanto la dieta como el factor tiempo resultaron significativos, $F(1, 858) = 1430.20, p < .001$, $F(38, 858) = 3.12, p < .001$, respectivamente. Aunque la interacción entre ambos factores no fue significativa, $F(38, 858) = 1.19, p = .200$.

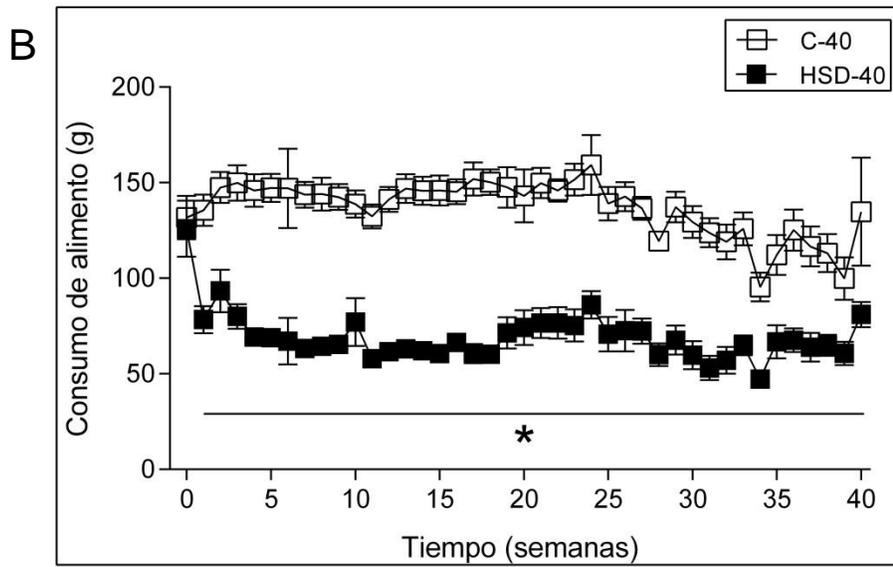
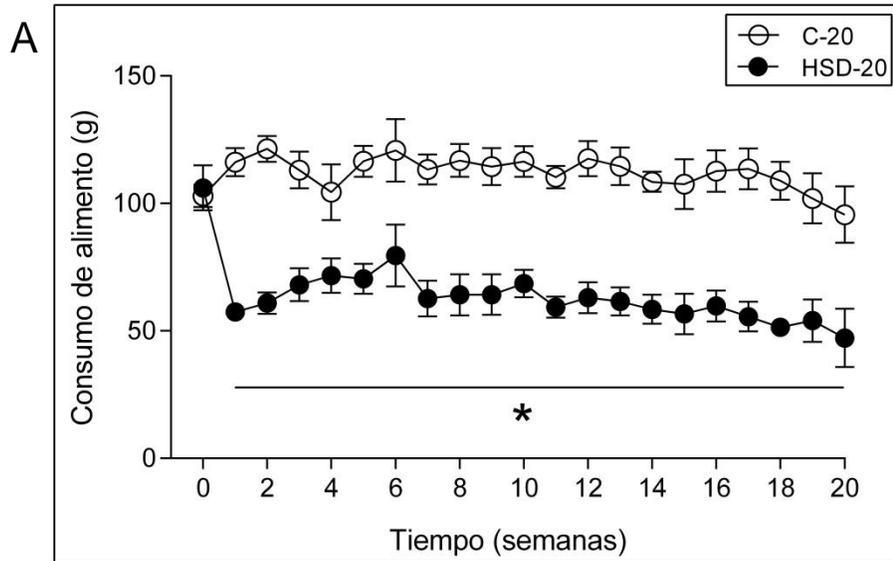


Figura 9. Consumo promedio de alimento por caja. Se encontraron diferencias significativas desde el inicio del tratamiento para los grupos de 20 semanas (A) y los grupos de 40 semanas (B). Los datos muestran la M y las barras de error representan el SEM , C-20 $n = 10$, HSD-20 $n = 10$, C-40 $n = 9$, HSD-40 $n = 8$. HSD = Dieta alta en sacarosa. $*p \leq .05$ con respecto al control.

Curso temporal del consumo de agua. Con respecto a la ingesta de agua en los grupos de 20 semanas, previo al tratamiento las medias no fueron estadísticamente diferentes de acuerdo con un valor de $t(28) = -1.63$ y un valor de $p = .114$. En las semanas correspondientes al periodo de manipulación, el grupo HSD mostró un consumo de agua significativamente mayor comparado con el grupo control (figura 10A). Se determinó un efecto del factor dieta mediante un GLS con un valor de $F(1, 578) = 367.03$, $p < .001$, en cambio, el factor tiempo y la interacción de ambos factores no presentaron significancia estadística ($F(18, 578) = 1.06$, $p = .386$, $F(18, 578) = 0.92$, $p = .553$, respectivamente).

A través de una prueba t de muestras independientes con ajuste de Welch, no se determinaron diferencias en el consumo de agua en la semana anterior a la implementación de la dieta con sacarosa, para los grupos de 40 semanas ($t(6.90) = -0.97$, $p = .362$). Un ANOVA de dos factores mostró, un efecto de interacción entre el factor dieta y el factor tiempo ($F(39, 864) = 2.30$, $p < .001$) para los grupos de 40 semanas de tratamiento. En la figura 10B, se muestra que el curso temporal de consumo de agua fue significativamente mayor para el grupo HSD, salvo las semanas 3 y 6 de tratamiento en las cuales las diferencias sobrepasaron el nivel crítico establecido.

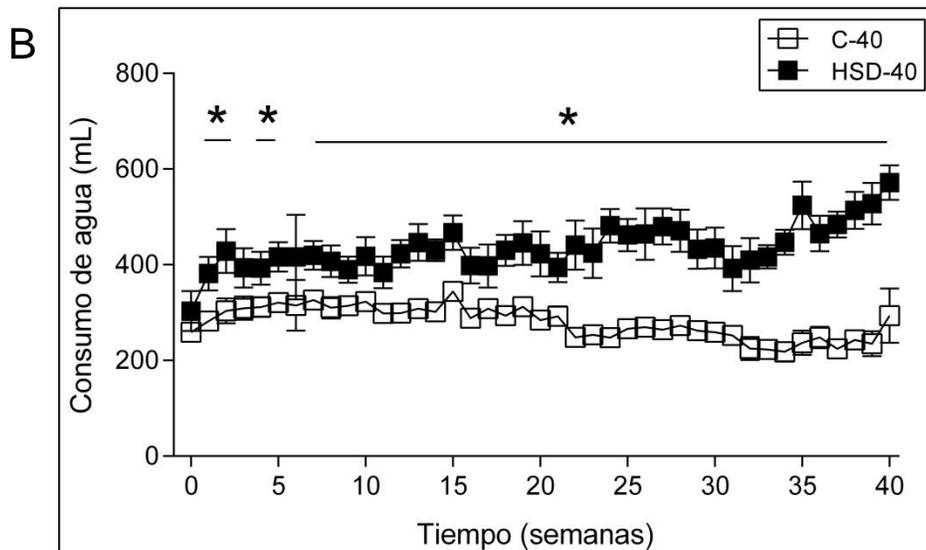
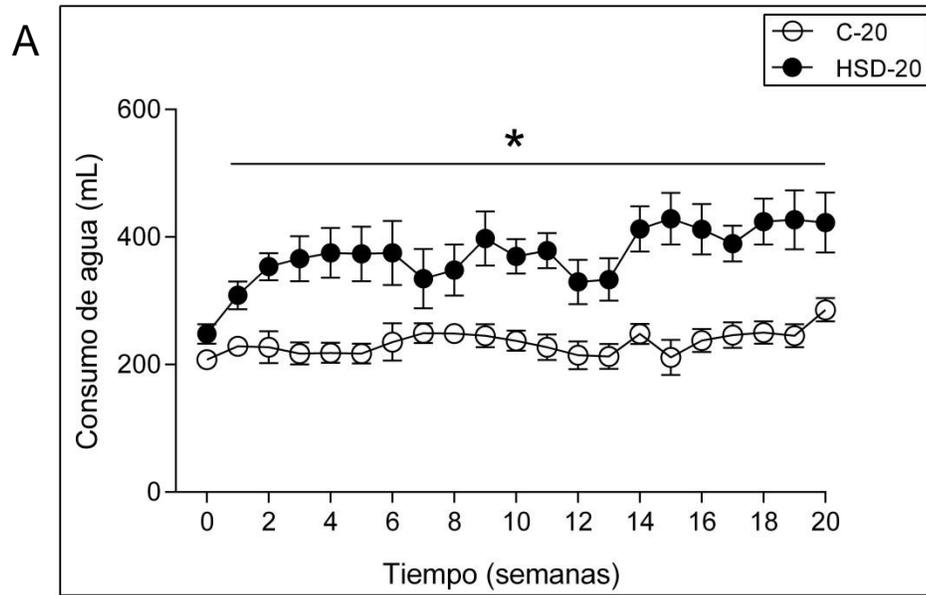


Figura 10. Consumo promedio de agua por caja. (A) Grupos de 20 semanas de tratamiento; se evidenció una ingesta promedio mayor en el grupo HSD-20 comparado con C-20. (B) Grupos de 40 semanas de tratamiento; durante todas las semanas el grupo HSD-40 consumió una mayor cantidad de agua en comparación con C-40, excepto en la semanas tres y seis. Los datos muestran la M y las barras de error representan el SEM , C-20 $n = 10$, HSD-20 $n = 10$, C-40 $n = 9$, HSD-40 $n = 8$. HSD = Dieta alta en sacarosa. $*p \leq .05$ con respecto al control.

Ingesta calórica. Conocidos los valores del patrón de consumo, se prosiguió a analizar la ingesta calórica total aportada por cada dieta. En la figura 11A se muestra el desarrollo temporal de la ingesta calórica para el grupo C-20 y HSD-20. Ambos grupos mostraron un consumo calórico equivalente previo al tratamiento, con un valor de $t(25) = -0.35$, $p = .726$. Para determinar el efecto de los factores dieta, semanas y la interacción entre ellos, se empleó un GLS que arrojó un efecto significativo de la dieta ($F(1, 546) = 84.28$, $p < .001$) y no así del tiempo ni de la interacción ($F(19, 546) = 1.40$, $p = .118$, $F(19, 546) = 0.45$, $p = .977$, respectivamente). Dado que se determinó un efecto del factor dieta, se realizaron las comparaciones múltiples; en donde se evidenciaron diferencias significativas en dos periodos del tratamiento (semana 2 a la 6 y de la 10 hasta la 16).

Con respecto a los grupos de 40 semanas, estos mostraron un aporte calórico similar antes del inicio del tratamiento, de acuerdo a un valor de $t(14) = 0.31$, $p = .758$. Mediante un ANOVA de dos factores, se comparó la ingesta calórica de los grupos de 40 semanas, obteniendo un efecto de la dieta y el tiempo ($F(1, 871) = 161.08$, $p < .001$, $F(39, 871) = 1.87$, $p = .001$, respectivamente), no obstante, la interacción de ambos factores no fue estadísticamente significativa, con un valor de $F(39, 871) = 1.30$, $p = .105$. El análisis de comparaciones múltiples reveló diferencias estadísticas en las semanas 2, 16, 23, de la 25 a la 29 y de la semana 33 a la 39 (figura 11B).

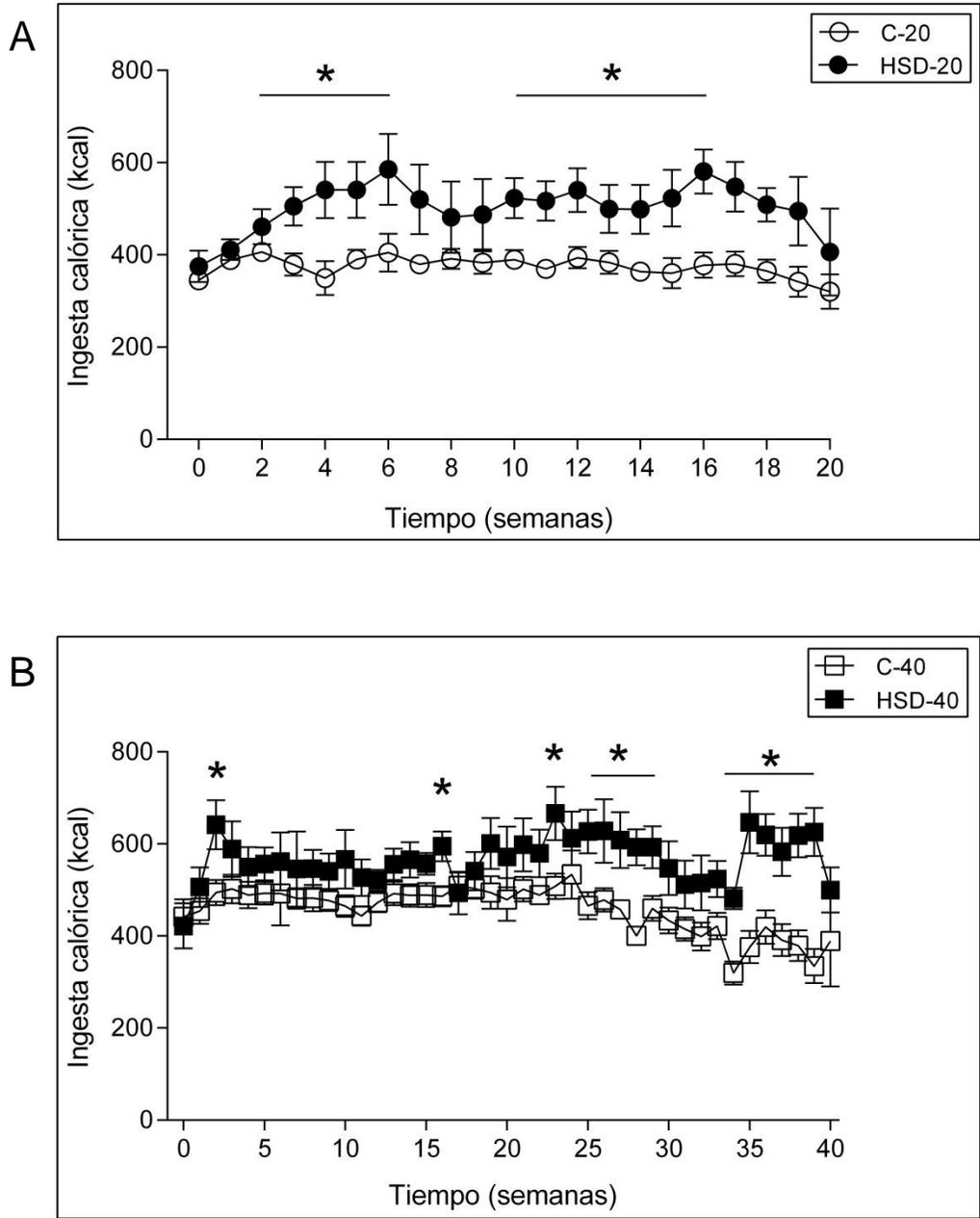


Figura 11. Promedio de ingesta calórica por caja. (A) Grupos de 20 semanas de tratamiento; se observaron diferencias significativas en dos periodos (semana 2 a la 6 y de la semana 10 a la 16). (B) Grupos de 40 semanas de tratamiento; se muestran diferencias significativas en diferentes momentos (semana 2, 16, 23, de la 25 a la 29 y de la semana 33 a la 39). Los datos muestran la *M* y las barras de error representan el *SEM*, C-20 *n* = 10, HSD-20 *n* = 10, C-40 *n* = 9, HSD-40 *n* = 8. HSD = Dieta alta en sacarosa. **p* ≤ .05 con respecto al control.

Evolución del peso corporal. Para conocer si el peso corporal de las ratas al inicio de la investigación era similar, se comparó el promedio de los grupos de 20 semanas de tratamiento empleando una prueba t de muestras independientes, dicha prueba comprobó que no había diferencias en el peso de ambos grupos, $t(19) = -0.41$ con un valor de $p = .685$. Como se representa en la figura 12A, el peso corporal incrementó de forma gradual para ambos grupos a lo largo de 20 semanas ($F(19, 364) = 51.5, p < .001$), analizado a través de un GLS. También se determinó un efecto de la dieta ($F(1, 364) = 49.4, p < .001$), encontrándose diferencias de la semana 12 a la 19; mientras que la interacción entre el factor dieta y tiempo, no resultó estadísticamente significativa ($F(19, 364) = 1.5, p = .088$).

Antes de iniciar el tratamiento de 40 semanas no se encontraron diferencias en el peso corporal, de acuerdo con una prueba t de muestras independientes ($t(16) = 0.311, p = .759$). Posteriormente, utilizando un ANOVA de dos factores, se encontró un efecto significativo de la dieta ($F(1, 600) = 10.31, p = .001$), sin embargo, a lo largo de las semanas no se observaron diferencias entre los grupos. El factor tiempo de igual forma resultó significativo con una $F(39, 600) = 101.94, p < .001$, en cambio la interacción entre ambos factores fue mayor al nivel crítico ($F(39, 600) = 0.28, p = .999$). La evolución del peso corporal fue similar en ambos grupos, como se puede observar en la figura 12B.

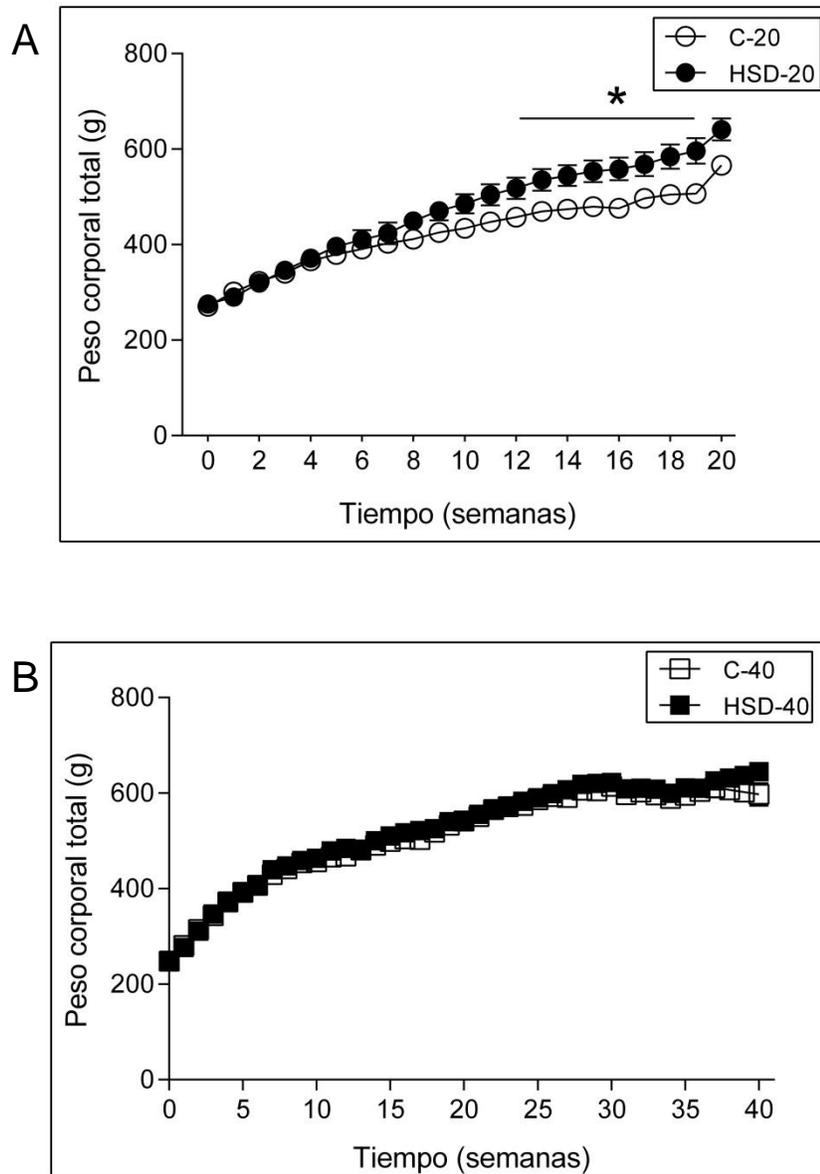


Figura 12. Promedio de peso corporal por rata. (A) Grupos de 20 semanas de tratamiento; se mostraron diferencias de la semana 12 a la 19 entre los grupos. (B) Grupos de 40 semanas de tratamiento. Los datos muestran la M y las barras de error representan el SEM , C-20 $n = 10$, HSD-20 $n = 10$, C-40 $n = 9$, HSD-40 $n = 8$. HSD = Dieta alta en sacarosa. $*p \leq .05$ con respecto al control.

Mediciones metabólicas

Composición corporal. Con el propósito de conocer si la HSD produce cambios en la composición corporal fueron evaluados los componentes: grasa corporal, masa libre de grasa, peso total de agua y agua extracelular. Se llevó a cabo una prueba ANOVA de dos factores, la cual mostró una interacción significativa entre los componentes y la dieta, $F(9, 144) = 2.13, p = .029$. A través de comparaciones múltiples, se mostró mayor cantidad promedio de grasa corporal en el grupo HSD-20 en comparación con C-20, $p = .008$. En cuanto a los promedios de los componentes: masa libre de grasa, peso total de agua y agua extracelular, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos control y HSD, en ambos tiempos de corte (tabla 2).

Tabla 2.

Medición de la composición corporal

Componentes ^a	C-20	HSD-20	C-40	HSD-40
Grasa corporal	225.24 ± 9.79	282.83 ± 18.13*	284.82 ± 10.05	291.94 ± 5.27
Masa libre de grasa	286.89 ± 8.50	313.24 ± 10.94	317.48 ± 6.77	321.66 ± 2.89
Peso total de agua	122.75 ± 6.08	127.04 ± 6.80	118.04 ± 4.52	119.81 ± 7.50
Agua extracelular	447.70 ± 20.93	447.50 ± 22.45	427.30 ± 16.72	423.00 ± 18.12

Nota: Valores obtenidos por el método de impedancia para determinar la composición corporal. Se encontraron diferencias estadísticas en grasa corporal entre los grupos C-20 y HSD-20. Se presenta la *M* y el *SEM* ($n = 10$). HSD = Dieta alta en sacarosa.

^a Los valores se expresan en gramos.

* $p \leq .05$ con respecto al control.

Presión arterial. Con la finalidad de determinar cambios en los componentes de la presión arterial a causa de la dieta, se realizó en los grupos una medición no invasiva mediante la cual se obtuvieron los niveles de presión sistólica, diastólica, frecuencia cardiaca, flujo y volumen sanguíneo (tabla 3). Se utilizó un ANOVA de un factor para cada uno de los parámetros, con base en los análisis no se encontró un efecto de la dieta sobre la presión sistólica ($F(3, 36) = 2.37, p = .085$) a las 20 y 40 semanas de tratamiento. Para la presión diastólica, el valor de p obtenido fue mayor al nivel crítico ($F(3, 36) = 2.56, p = .069$), por lo que no se rechazó la igualdad de medias. Asimismo, el promedio de ambos parámetros no mostró diferencias entre los grupos ($F(3, 36) = 2.54, p = .071$).

Para la frecuencia cardiaca los grupos de 20 y 40 semanas de tratamiento, no fueron estadísticamente diferentes ($F(3, 36) = 0.89, p = .454$). De igual forma para el flujo ($F(3, 36) = 2.29, p = .094$) y el volumen sanguíneo ($F(3, 36) = 1.66, p = .192$).

Tabla 3.

Medición de la presión arterial

Parámetros	C-20	HSD-20	C-40	HSD-40
Diastólica (mmHg)	93.93 ± 4.60	110.11 ± 3.99	98.82 ± 3.85	107.00 ± 5.80
Sistólica (mmHg)	130.40 ± 5.73	148.66 ± 3.71	140.23 ± 5.24	143.21 ± 4.94
Media (mmHg)	105.76 ± 4.91	122.60 ± 3.78	112.22 ± 4.25	118.74 ± 5.44
Frecuencia (lpm)	364.89 ± 19.23	393.49 ± 16.06	393.48 ± 20.67	400.80 ± 8.82
Flujo (ml/seg)	14.60 ± 0.74	16.13 ± 1.63	18.60 ± 1.95	21.05 ± 2.63
Volumen (ml/kg)	65.95 ± 5.90	70.70 ± 5.12	80.07 ± 9.07	90.09 ± 11.45

Nota: Valores obtenidos para la presión sanguínea. Se presenta la *M* y el *SEM* (*n* = 10). HSD = Dieta alta en sacarosa.

Prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal. Se realizó una IPGTT con el propósito de medir el nivel de glucemia y observar, de manera indirecta, la acción de la insulina.

En la figura 13A, se observa que para el grupo C-20 el máximo punto glucémico se encuentra al minuto 20 (216.60 ± 19.67 mg/dL) y en el grupo HSD-20 al minuto 60 (233.80 ± 13.92 mg/dL). Para el grupo C-40 el punto máximo fue de 321.30 ± 31.14 mg/dL, al minuto 60 y en el grupo HSD-40 fue de 263.50 ± 30.66 mg/dL, al minuto 30 (Figura 13B). Para determinar diferencias a lo largo de la curva se empleó un ANOVA de dos factores con medidas repetidas, el cual evidenció una interacción entre el factor tiempo y el factor dieta ($F(15, 180) = 3.22, p < .001$). A través del análisis de comparaciones múltiples, no se encontraron diferencias estadísticas en los distintos puntos de la curva para los grupos de 20 semanas de tratamiento. En

contraste, el grupo HSD-40 mostró niveles significativamente diferentes al minuto 60 ($p = .05$), así como una elevación significativa en la glucosa basal ($p = .020$) y postprandial ($p = .031$) en comparación con C-40. En la figura 13B, también se observa que el aclaramiento de glucosa en las ratas del grupo HSD-40 fue más lento y no regresaron a sus niveles basales.

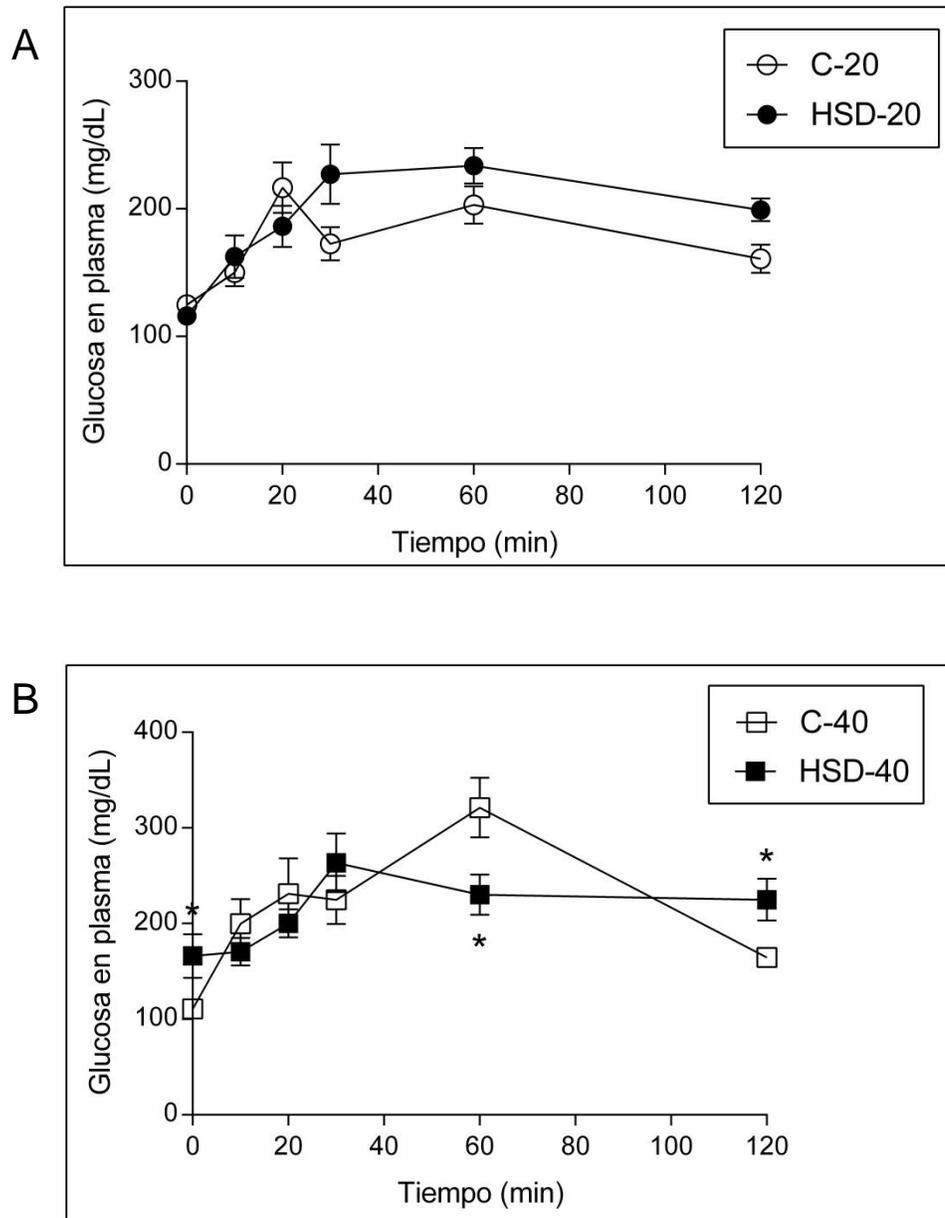


Figura 13. Prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal. Se administró una solución de glucosa intraperitoneal (2 g de glucosa/kg de peso corporal). Se obtuvieron muestras de sangre periférica en diferentes tiempos después de la administración del bolo de glucosa. (A) Curva de tolerancia a la glucosa a las 20 semanas de tratamiento. (B) Curva de tolerancia a la glucosa a las 40 semanas de tratamiento; se presentaron diferencias significativas al minuto 0, 60 y 120 entre el grupo tratado y el grupo control. Los datos muestran la *M* y las barras de error representan el *SEM*, *n* = 10. HSD = Dieta alta en sacarosa. **p* ≤ .05 con respecto al control.

Niveles de triglicéridos. Para determinar efectos de la HSD sobre los niveles de triglicéridos en plasma, se llevó a cabo un ANOVA ($F(3, 28) = 12.71, p < .001$), que reveló diferencias entre los grupos. El grupo C-20 obtuvo un promedio de 179.00 ± 9.91 mg/dL, mientras que el promedio del grupo HSD-20 fue 343.88 ± 34.59 mg/dL, este último resultó estadísticamente más alto ($p < .001$). Del mismo modo, los niveles de triglicéridos en plasma del grupo HSD-40 (311.5 ± 20.58 mg/dL) mostraron estar más elevados con respecto al grupo C-40 (185.75 ± 23.55 mg/dL), con un valor de $p = .005$. En la figura 14 se presentan los niveles de triglicéridos en plasma a las 20 y 40 semanas de tratamiento.

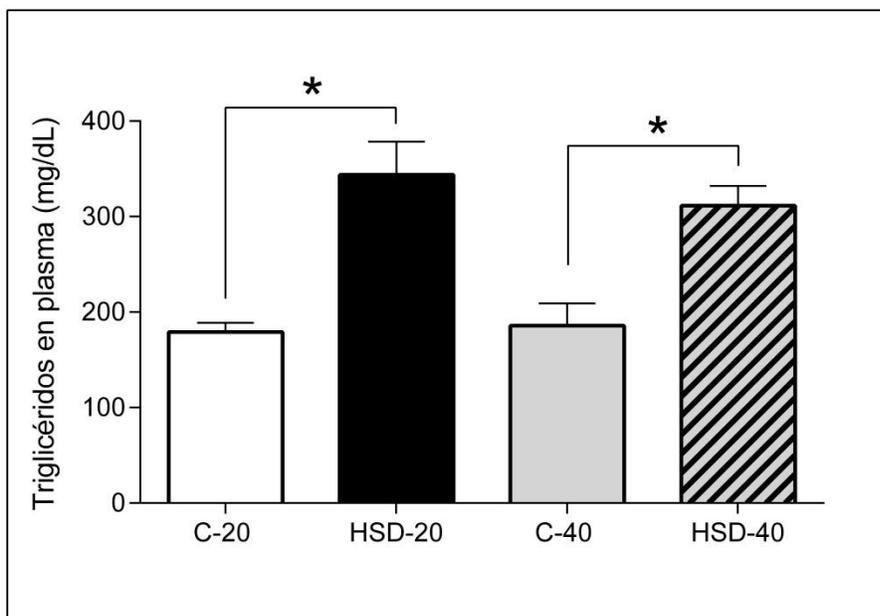


Figura 14. Niveles de triglicéridos en plasma. Se obtuvieron muestras de sangre periférica de la vena de la cola. Los datos muestran la M y las barras de error representan el SEM , $n = 8$. HSD = Dieta alta en sacarosa. $*p \leq .05$ con respecto al control.

Niveles de insulina. Con la intención de conocer alteraciones en los niveles de insulina en plasma, se realizó un GLS obteniendo una $F(3, 35) = 5.79$ con un valor de $p = .002$, que indicó

un efecto de la dieta sobre los niveles de insulina. Como se presenta en la figura 15, existe una diferencia estadísticamente significativa ($p = .011$) entre el grupo HSD-20 (7.93 ± 2.09 ng/ml) y su correspondiente control (2.07 ± 0.56 ng/ml). En cuanto a los grupos de 40 semanas de tratamiento, se observa un aumento en el promedio de insulina plasmática en el grupo HSD-40 (4.73 ± 1.06 ng/ml), con respecto al grupo C-40 (1.3 ± 0.32 ng/ml), sin embargo, esta diferencia no resultó significativa ($p = .374$).

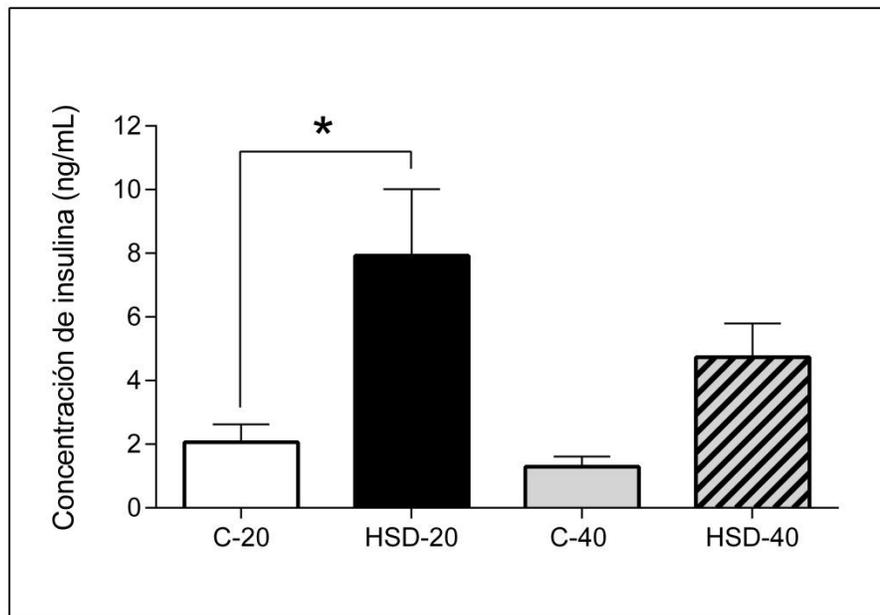


Figura 15. Concentración de insulina en plasma. Los datos muestran la M y las barras de error representan el SEM , C-20 $n = 10$, HSD-20 $n = 10$, C-40 $n = 9$, HSD-40 $n = 10$. HSD = Dieta alta en sacarosa. $*p \leq .05$ con respecto al control.

Marcadores de inflamación periférica

Proteína C reactiva. Se llevó a cabo un ANOVA de un factor con transformación logarítmica de los datos, se obtuvo un valor de $F(3, 13) = 4.38$, puesto que $p = .024$ es menor al

nivel crítico, fue rechazada la hipótesis de igualdad de medias. Mediante el análisis de comparaciones múltiples no fueron halladas diferencias significativas entre el grupo C-20 y HSD-20 ($p = .077$), de igual forma para los grupos de 40 semanas de tratamiento, $p = 1.00$ (figura 16).

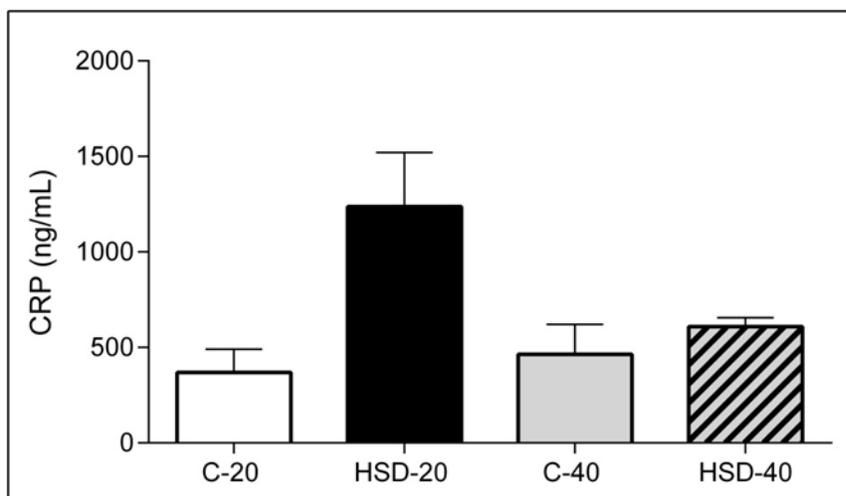


Figura 16. Concentración de CRP en suero. Se presenta la M y las barras de error representan el SEM , C-20 $n = 3$, HSD-20 $n = 5$, C-40 $n = 5$, HSD-40 $n = 4$. HSD = Dieta alta en sacarosa.

Factor de necrosis tumoral alfa. Con respecto a los datos de $TNF-\alpha$, se encontró que a las 20 semanas de tratamiento el grupo HSD presentó niveles detectables de la molécula en suero, mientras que para el grupo C-20 la concentración de $TNF-\alpha$ fue menor al nivel de detección del Kit ELISA (10 pg/ml). En cambio, a las 40 semanas de tratamiento ambos grupos mostraron niveles detectables de la molécula inflamatoria (figura 17).

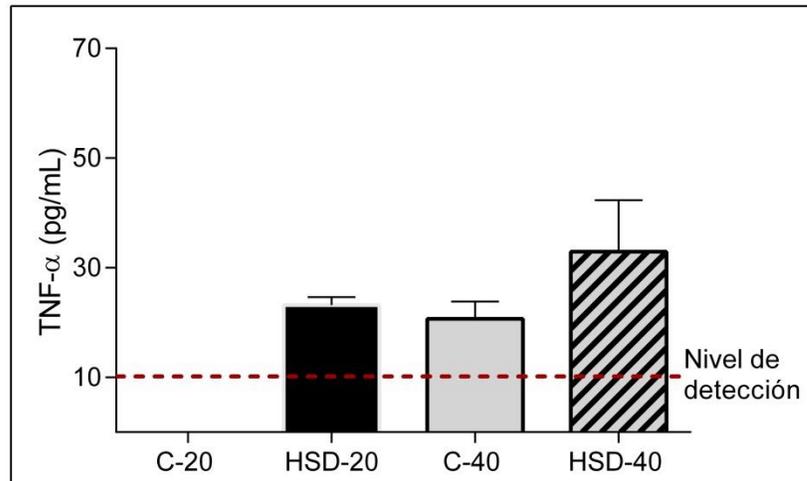


Figura 17. Gráfica de detección de TNF- α en suero. Se muestran los datos de las ratas que se encuentran por encima del nivel de detección de la prueba, delimitado por una línea punteada. Se presenta la M y las barras de error representan el SEM , C-20 $n = 4$, HSD-20 $n = 6$, C-40 $n = 6$, HSD-40 $n = 8$. HSD = Dieta alta en sacarosa.

Apartado conductual

Con el propósito de evaluar cambios a nivel conductual derivados de la HSD a las 20 y 40 semanas de tratamiento, se realizaron las siguientes pruebas.

Prueba de campo abierto. Se realizó con la finalidad de tener un control de la actividad locomotora de las ratas. Los datos fueron obtenidos mediante el método observacional y para validar la consistencia entre las mediciones fue necesario efectuar un análisis de confiabilidad. En la tabla 4 se muestran los valores del CCC para cada una de las categorías, este toma valores de -1 a 1, donde uno indica una concordancia perfecta. En las categorías de CA se obtuvieron valores que oscilan entre 0.95 a 0.99, por lo que el grado de acuerdo es considerado suficiente. También se muestra el análisis de Bland-Altman, el cual arroja un promedio de las diferencias entre observadores denominado sesgo, si es cercano a cero indica que los métodos producen

sistemáticamente resultados similares. Asimismo, calcula los límites de acuerdo, que representan el intervalo donde deben encontrarse las diferencias de las mediciones, ambos métodos pueden considerarse intercambiables entre más pequeños sean los límites. Como se puede observar en la tabla 4, las categorías tienen sesgos que se encuentran en un rango de -1 a 1, además, los límites de acuerdo mantienen una distancia equivalente respecto al sesgo.

Tabla 4.

Coefficiente de correlación concordancia (CCC) y análisis de Bland-Altman para las categorías de campo abierto

Categorías	CCC	Sesgo ^a	Límites de acuerdo 95% ^a	
			LI	LS
Distancia recorrida (cm)	.99	0.44	-0.88	1.68
Tiempo de desplazamiento (s)	.99	-1.08	-10.20	8.03
Conducta vertical (f)	.95	-0.51	-7.72	6.69

Nota: El CCC expresa el grado de acuerdo entre observadores (adquiere valores entre -1 a 1). Los límites de acuerdo representan el intervalo en el que se encuentran las diferencias de las mediciones entre los observadores. El sesgo representa el promedio de las diferencias entre los observadores. LI = límite inferior, LS = límite superior, f = frecuencia.

^a Corresponden al análisis de Bland-Altman.

Las categorías evaluadas en la prueba de CA son indicadores principales de actividad locomotora (tabla 5); cada una fue analizada por medio de ANOVA de un factor. En el análisis de la primera categoría, distancia recorrida, no se observaron diferencias entre los grupos ($F(3, 32) = 2.57, p = .070$). Para el tiempo de desplazamiento, se obtuvo una $F(3, 33) = 4.09$, con un valor de $p = .014$, que determinó un promedio significativamente mayor del grupo HSD-20 en comparación con C-20 ($p = .017$). Mientras que para los grupos de 40 semanas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios ($p = .996$). Para la categoría de

conducta vertical se encontró una $F(3, 33) = 0.79$ con un valor de $p = .505$, que determinó una igualdad estadística en los promedios del grupo control y HSD, para ambos tiempos de corte.

Tabla 5

Categorías evaluadas en la prueba de campo abierto

Categorías	C-20 (n = 10)	HSD-20 (n = 10)	C-40 (n = 10)	HSD-40 (n = 7)
Distancia recorrida (cm)	2113.2 ± 132.1	2396.7 ± 204.23	2722 ± 135.89	2454.43 ± 127.43
Tiempo de desplazamiento (s)	68.60 ± 4.55	118.8 ± 19.29*	90.80 ± 6.23	79.07 ± 4.84
Conducta vertical (f)	42.55 ± 4.33	40.65 ± 4.00	44.35 ± 3.70	35.43 ± 3.52

Nota: Categorías utilizadas para evaluar la actividad locomotora. Se encontraron diferencias estadísticas en tiempo de desplazamiento entre los grupos C-20 y HSD-20. Se presenta la *M* y *SEM*. HSD = Dieta alta en sacarosa, f = frecuencia.

* $p \leq .05$ con respecto al control.

Prueba del cilindro giratorio. Con el propósito de determinar cambios a nivel conductual derivados de la HSD, se realizó una prueba que evalúa el aprendizaje de una tarea motora en ambos tiempos de tratamiento. En la figura 18, se muestra el promedio de latencia de caída durante los 5 días de prueba para los grupos de 20 y 40 semanas. De acuerdo con un ANOVA de dos factores con medidas repetidas, a las 20 semanas de tratamiento se encontró un efecto de interacción entre la dieta y los días de prueba ($F(4, 56) = 2.55, p = .048$), sin embargo, el análisis de comparaciones múltiples mostró una $p > .05$ para todos los días de prueba. No obstante, como se observa en la figura 18A, durante las tres primeras sesiones las ratas del grupo C-20 mostraron un promedio mayor de latencia en comparación con el grupo HSD-20.

La figura 18B muestra la ejecución para los grupos de 40 semanas, a través de un ANOVA de dos factores con medidas repetidas se encontró un efecto del factor dieta ($F(1, 10) = 7.43, p = .021$), mientras que no se encontraron efectos en los días de prueba ($F(4, 40) = 1.07, p = .379$), ni la interacción de ambos factores ($F(4, 40) = 1.61, p = .188$). Mediante comparaciones múltiples se determinaron diferencias entre el grupo HSD-40 y C-40 en los días 3 ($p = .035$) y 5 ($p = .015$).

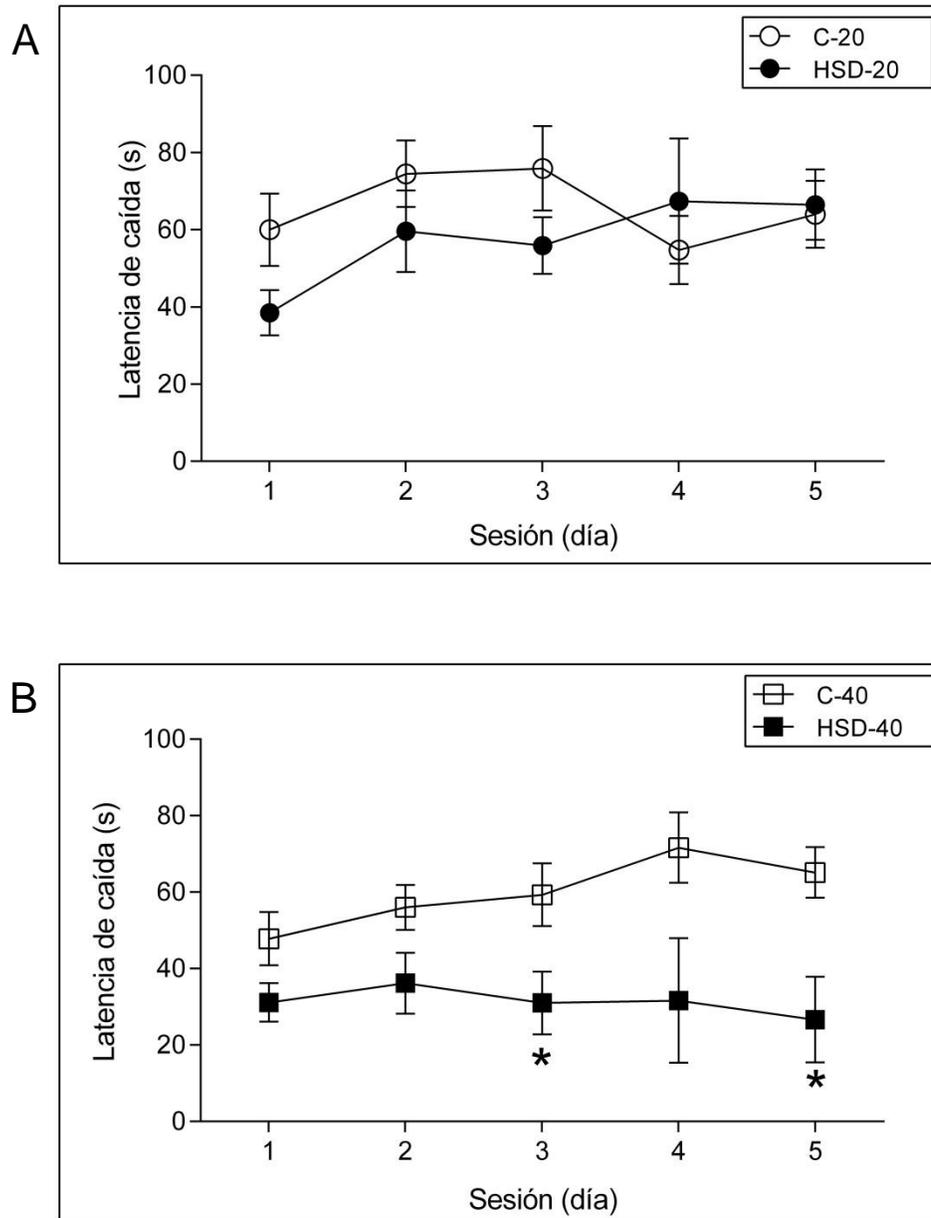


Figura 18. Latencia de caída registrada en rotarod. (A) Muestra los datos para los grupos de 20 semanas; (B) Muestra los datos para los grupos de 40 semanas. Los datos muestran la M y las barras de error representan el SEM , C-20 $n = 8$, HSD-20 $n = 8$, C-40 $n = 6$, HSD-40 $n = 6$. HSD = Dieta alta en sacarosa. $*p \leq .05$ con respecto al control.

VIII. Discusión

Las dietas con alto contenido de sacarosa representan un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (Burgeiro et al., 2017; Córdova-Villalobos et al., 2008). En esta tesis el objetivo fue evaluar el efecto de una HSD sobre aspectos metabólicos y su impacto en el aprendizaje de una tarea dependiente de cuerpo estriado.

La dieta alta en sacarosa produce alteraciones metabólicas a corto y a largo plazo sin cambios en la masa corporal total

Desde el inicio y hasta el final de la investigación, los grupos experimentales incrementaron el consumo de agua con sacarosa y disminuyeron el de *pellets*, dichos grupos aumentaron de forma significativa las calorías ingeridas durante algunos periodos del tratamiento, sin alterar la masa corporal final en ambos tiempos de corte. De manera similar, otros autores han encontrado aumento en las calorías consumidas sin modificaciones en el peso corporal, en ratas expuestas a dietas con diferente concentración de sacarosa (p/v) (Ahmed et al., 2014; Burgeiro et al., 2017; Hsu et al., 2015; Kanazawa et al., 2003; Soares et al., 2013; Sumiyoshi et al., 2006). Es importante mencionar que el aumento en el peso corporal encontrado en el grupo HSD-20 de la semana 12 a la 19, corresponde con un aumento significativo en la ingesta calórica en ese periodo, atribuido al promedio más alto de consumo de sacarosa reportado durante el periodo de tratamiento.

Por otro lado, las ratas de los grupos tratados mostraron alteraciones metabólicas distintas a las 20 y 40 semanas de tratamiento. Se encontró que únicamente las ratas del grupo HSD-20 presentaron aumento significativo en la grasa corporal y la circunferencia abdominal, resultados que coinciden con lo reportado por otros grupos de investigación (Burgeiro et al., 2017; Larqué

et al., 2011); las diferencias observadas en estos parámetros pueden estar asociadas al aumento de peso antes mencionado. De acuerdo con lo aquí reportado, el grupo HSD-20 y el HSD-40, presentaron niveles de triglicéridos en plasma elevados casi al doble en comparación con su respectivo control. Otros estudios que emplean dietas con sacarosa a corto plazo concuerdan con este resultado (Burgeiro et al., 2017; Kanazawa et al., 2003; Larqué et al., 2011; Soares et al., 2013; Torres-Villalobos et al. 2015). El aumento en los niveles de triglicéridos podría estar relacionado con una alteración en el metabolismo de lípidos en el hígado, ya que Burgeiro et al. (2017), reportan un incremento en la concentración de triglicéridos en sangre y la expresión de proteínas relacionadas con la síntesis de lípidos en el hígado, como las enzimas acetil-CoA carboxilasa (ACC1 por sus siglas en inglés), ácido graso sintasa (FAS por sus siglas en inglés) y su factor de transcripción SREBP, en ratas tratadas con una solución de sacarosa al 35% (p/v) durante 9 semanas.

Con respecto a la concentración de insulina y la curva de tolerancia a la glucosa, se observó un aumento de insulina plasmática en el grupo HSD-20, sin alteraciones en la glucosa basal y postprandial. Estos resultados son compatibles con estudios que utilizan dietas con sacarosa durante periodos cortos (Hsu et al., 2015; Larqué et al., 2011), a excepción de otros autores, quienes describen alteraciones en el metabolismo de glucosa a las 8 y 9 semanas de tratamiento (Burgeiro et al., 2017; Soares et al., 2013; Torres-Villalobos et al., 2015). En cambio, en el grupo HSD-40 se encontraron perturbaciones en la IPGTT, en ausencia de cambios en insulina plasmática. La discrepancia observada en el metabolismo de glucosa y los niveles de insulina en ambos tiempos de corte, podría deberse a la acción de un mecanismo compensatorio que involucra hiperfunción y aumento en el tamaño de células beta pancreáticas (Larqué et al., 2011; Zhou et al., 2014), el cual podría explicar la hiperinsulinemia y la ausencia de cambios en

la glucosa en el grupo HSD-20. Sin embargo, la ingesta prolongada de sacarosa podría deteriorar este mecanismo (Larqué et al., 2011), evidenciando afectaciones en el metabolismo de glucosa como lo observado a las 40 semanas de tratamiento. Es importante señalar que esta tesis reporta por primera vez la repercusión de la HSD al 20% (p/v) sobre parámetros metabólicos en un periodo de 40 semanas de tratamiento.

Por otro lado, en esta tesis no se encontró efecto de la HDS sobre la presión arterial a las 20 y 40 semanas de tratamiento, a diferencia de lo reportado por Larqué et al. (2011), quienes describen alteraciones en la presión arterial sistólica de ratas tratadas con una solución de sacarosa al 20% (p/v) durante 8 semanas. Sin embargo, en esta tesis se evaluó un mayor número de parámetros de la presión arterial, los cuales son consistentes con el rango de valores normales de presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca de ratas control, reportado por Flores Chávez, Infante Vázquez, Sánchez Torres, Martínez Memije y Rodríguez Rossini (2002) por medio de un método no invasivo. En conjunto, las evidencias anteriores indican que la HSD al 20% (p/v) produce distintas perturbaciones metabólicas a las 20 y 40 semanas de tratamiento, en ausencia de cambios en la masa corporal total.

La dieta alta en sacarosa produce alteraciones en la adquisición de una habilidad motora

Con base en la prueba de CA se determinó que la actividad locomotora es similar entre los grupos HSD y control, a excepción del tiempo de desplazamiento donde se observaron diferencias en las ratas con 20 semanas de tratamiento. Sheludiakova, Rooney y Boakes (2012), reportan mayor actividad locomotora en ratas alimentadas con sacarosa (10% p/v) durante 56 días, sugieren que esta diferencia podría estar asociada con hiperactividad, por lo que un efecto similar podría explicar la variación en el tiempo de desplazamiento aquí reportada. Sin embargo,

no ha sido ampliamente estudiada la relación entre una dieta con sacarosa y la hiperactividad en ratas.

En la literatura se ha descrito que la adquisición de nuevas habilidades sigue la forma de una curva de aprendizaje (Yin et al., 2009), caracterizada por una etapa inicial de rápido mejoramiento en la ejecución de la tarea, seguida de una fase de consolidación identificada por avances más graduales que siguen la forma de una meseta (Buitrago et al., 2004; Yin et al., 2009), lo cual puede indicar una disminución en la tasa de error, usada a menudo para medir la mejora en el rendimiento (Buitrago et al., 2004). De acuerdo con lo antes descrito, a las 20 semanas de tratamiento se observó que la ejecución de las ratas control y tratadas sigue la forma de una curva de aprendizaje, debido a que se presentó un rápido incremento en la latencia de caída entre el primer y segundo día de la prueba, posteriormente la diferencia entre ensayos se volvió más estable a lo largo de los días. Estos hallazgos coinciden con lo reportado en otras investigaciones que evalúan la ejecución de ratas y ratones control en la prueba rotarod (Buitrago et al., 2004; Costa et al., 2004).

A pesar de que no se observaron diferencias significativas en los promedios de latencia entre los grupos de 20 semanas, el grupo tratado presentó promedios de latencia menores al grupo control, con excepción del día 4 donde se observó un declive en el promedio de latencia de caída del grupo C-20. DiFeo y Shors (2017), mencionan que durante la ejecución de la tarea rotarod en aceleración, algunas ratas presentan un decremento en la latencia de caída, mismas que atribuyen a la falta de motivación. Para comprobarlo realizaron una modificación en la tarea colocando una tina con agua fría debajo del cilindro giratorio. Después de evaluar la ejecución concluyeron que aumenta la latencia de caída con este método. Posiblemente el declive

observado en el grupo C-20 pueda estar relacionado con un decremento en la motivación, lo cual pudo haber influido en el promedio de latencia de caída registrado.

En cambio, a las 40 semanas de tratamiento el grupo experimental obtuvo promedios de latencia significativamente menores comparado con el grupo control. Aunado a este resultado se encontró que las ratas del grupo HSD-40 mostraron una alteración evidente en la ejecución de la tarea, ya que se mantuvo un promedio de latencia de caída estable a lo largo de las sesiones, es decir, no se observó una curva de aprendizaje. Estos resultados coinciden con la ejecución de ratas con daño en el cuerpo estriado, por ejemplo, Ogura et al. (2005), reportan que ratas con lesión parcial bilateral en células dopaminérgicas nigroestriatales, pasan menos tiempo en el cilindro giratorio comparado con los controles, en ausencia de alteraciones en funciones motoras generales como actividad locomotora, equilibrio y fuerza muscular. Asimismo, la aplicación de un antagonista dopaminérgico en los receptores D2 del cuerpo estriado puede interferir con la ejecución en la prueba rotarod, alterando la adquisición de la tarea cuando se aplica en el estriado dorsomedial o afectando la consolidación si ocurre en el estriado dorsolateral (Yin et al., 2009).

Por otro lado, se ha encontrado que el acceso a una solución de sacarosa al 10% (p/v) durante 8 meses, provoca disminución en la concentración de DA estriatal y en la expresión de proteínas involucradas en la síntesis de DA (Ahmed et al., 2014). De acuerdo con las evidencias anteriores, se concluye que la HSD al 20% (p/v) produce deterioro en el aprendizaje motor a las 40 semanas de tratamiento, reflejado por alteraciones en la ejecución de una tarea dependiente de cuerpo estriado, en ausencia de perturbaciones en la actividad locomotora y la masa corporal total. Estos resultados cobran relevancia siendo la primera vez en la literatura que se reporta el impacto de una HSD sobre el aprendizaje motor.

La inflamación periférica y su relación con el deterioro del aprendizaje motor

Diferentes estudios sugieren que los desórdenes metabólicos causados por la dieta se asocian con un proceso de inflamación crónica, caracterizada por la elevación de citocinas proinflamatorias como TNF- α y CRP en el plasma sanguíneo, las cuales son secretadas principalmente por el tejido adiposo (Carrizo et al., 2013; Kern et al., 1995; Kosteli et al., 2010; Lee et al., 2014; Lumeng et al., 2007; Weisberg et al., 2003; Zhou et al., 2014). En este estudio el grupo HSD-20 presentó un aumento del doble en la concentración de CRP con respecto a su control, esta elevación no resultó significativa al igual que en los grupos de 40 semanas de tratamiento. En cuanto a los niveles de TNF- α , dadas las limitaciones en la resolución de la técnica no se realizó un análisis estadístico, no obstante, es importante señalar que el grupo HSD-20 presentó niveles detectables de la molécula, en contraste con el grupo C-20 el cual mostró niveles por debajo de los 10 pg/ml. Los resultados con los marcadores de inflamación podrían indicar que la dieta con sacarosa al 20% (p/v) generó un proceso inflamatorio detectable a las 20 semanas de tratamiento.

Con relación a la concentración de TNF- α a las 40 semanas de tratamiento, el grupo experimental y el grupo control evidenciaron niveles detectables de la molécula, dicho hallazgo pudiera verse influido por la acción de dos factores, por un lado el tratamiento con la HSD al 20% (p/v) en el grupo HSD-40 y por otro lado un efecto de la edad que corre de manera paralela en ambos grupos, la cual fue una variable independiente de la manipulación experimental y su aumento se asocia con la elevación de los niveles de TNF- α en humanos y en modelos animales (Bruunsgaard, Skinhøj, Pedersen, Schroll y Pedersen, 2000; Han, Hosokawa, Aoike y Kawai, 1995; Sirén, Liu, Feuerstein y Hallenbeck, 1993).

Ya se ha investigado que la dieta puede tener un impacto sobre estructuras importantes para el aprendizaje (Ahmed et al., 2014; Kanoski, Zhang, Zheng y Davidson, 2010). Se ha propuesto que la presencia de un estado de inflamación periférica causado por la dieta, podría desencadenar un estado de neuroinflamación (Nerurkar et al., 2011), el cual implica la activación de células gliales capaces de liberar citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno (J.-K. Lee, Tran y Tansey, 2009). Se propone que el mecanismo por el cual se pasa de un estado de inflamación periférica a neuroinflamación, es a través del daño en la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE). Nerurkar et al. (2011) encuentran que ratones expuestos a una dieta alta en grasa durante 16 semanas, presentan aumento de marcadores inflamatorios periféricos como TNF- α , el receptor de TNFR-2, entre otros; junto con aumento en la expresión de ARNm de moléculas asociadas con la activación de células gliales y alteración en la permeabilidad de la BHE, evidenciada por mayor cantidad de azul de Evans en el cerebro de los sujetos tratados. Además, Kanoski et al. (2010) reportan que una dieta alta en energía afecta la permeabilidad de la BHE reflejada por mayor fluorescencia de sodio, así como reducción en la expresión de proteínas estructurales de la BHE como Claudina-5 y Claudina-12 por el método de RT-PCR.

De acuerdo con lo anterior, es posible sugerir que la alteración en el aprendizaje motor reportada en esta tesis, podría estar asociada con un estado de neuroinflamación causada por la dieta. Por lo tanto, se propone realizar investigaciones que ayuden a esclarecer el mecanismo por el cual una HSD afecta el cuerpo estriado.

Se debe señalar que este es un estudio pionero en la evaluación del impacto de una HSD sobre el aprendizaje de una tarea motora a largo plazo. Se propone que estudios posteriores controlen el estado de motivación de las ratas para la realización de la prueba del cilindro giratorio, porque puede afectar el promedio de latencia de caída registrado durante la ejecución

de la tarea. Asimismo, sería interesante analizar las estrategias motoras empleadas a lo largo de la prueba, ya que junto con la latencia de caída son útiles para evaluar el aprendizaje de la tarea rotarod. Se sugiere ampliar el número de marcadores de inflamación con el objetivo de obtener una mejor caracterización de un estado de inflamación periférica. Además, emplear una técnica de mayor resolución para el análisis de TNF- α , puesto que las limitaciones de la prueba impidieron conocer las concentraciones menores al nivel de detección del Kit ELISA (10 pg/ml). Se recomienda que estudios futuros sobre el presente tema determinen el estado inflamatorio a nivel del sistema nervioso central, con el fin de conocer como la HSD impacta sobre el cuerpo estriado. Finalmente, es importante considerar que en esta tesis, la ausencia de cuantificación sobre la cantidad de proteína en las muestras de insulina y marcadores de inflamación, pudo haber limitado la obtención de un análisis más preciso con respecto a la concentración en las muestras.

IX. Conclusiones

1. Las ratas tratadas con la HSD al 20% (p/v) incrementan la ingesta de agua con sacarosa y de manera simultánea disminuyen el consumo de alimento.
2. Las ratas tratadas con la dieta de sacarosa al 20% (p/v) a las 20 semanas de tratamiento aumentan la grasa corporal, los niveles de triglicéridos e insulina; a las 40 semanas de tratamiento incrementan los niveles de triglicéridos y la concentración de glucosa basal y postprandial, sin cambios en la masa corporal total.
3. A las 20 semanas de tratamiento la dieta de sacarosa al 20% (p/v) genera niveles detectables de TNF- α en el grupo experimental mientras que en el grupo control son indetectables.
4. A las 40 semanas de tratamiento la HSD al 20% (p/v) produce deterioro significativo en la adquisición de una habilidad motora, reflejado por una menor latencia de caída durante la ejecución de la tarea rotarod, sin daño en el sistema locomotor y sin cambios en la masa corporal total.

Referencias

- Ahmed, S., Kashem, M. A., Sarker, R., Ahmed, E. U., Hargreaves, G. A., & McGregor, I. S. (2014). Neuroadaptations in the Striatal Proteome of the Rat Following Prolonged Excessive Sucrose Intake. *Neurochemical Research*, 39(5), 815–824. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1274-6>
- Apovian, C. M., Bigornia, S., Mott, M., Meyers, M. R., Ulloor, J., Gagua, M., McDonnell, M., Hess, D., Joseph, L., & Gokce, N. (2008). Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(9), 1654–1659. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.170316>
- Aragão, R. da S., Rodrigues, M. A. B., de Barros, K. M. F. T., Silva, S. R. F., Toscano, A. E., de Souza, R. E., & Manhães-de-Castro, R. (2011). Automatic system for analysis of locomotor activity in rodents—A reproducibility study. *Journal of Neuroscience Methods*, 195(2), 216–221. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.12.016>
- Bădescu, S. V., Tătaru, C. P., Kobylinska, L., Georgescu, E. L., Zahiu, D. M., Zăgrean, A. M., & Zăgrean, L. (2016). Effects of caffeine on locomotor activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Medicine and Life*, 9(3), 275–279.
- Bahena-Trujillo, R., Flores, G., & Arias-Montaña, J. A. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, 11, 39–60.
- Beckstead, R. M., Domesick, V. B., & Nauta, W. J. (1979). Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Research*, 175(2), 191–217.

- Beilharz, J. E., Maniam, J., & Morris, M. J. (2014). Short exposure to a diet rich in both fat and sugar or sugar alone impairs place, but not object recognition memory in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, *37*, 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.11.016>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (2003). Applying the right statistics: analyses of measurement studies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *22*(1), 85–93. <https://doi.org/10.1002/uog.122>
- Brunsgaard, H., Skinhøj, P., Pedersen, A. N., Schroll, M., & Pedersen, B. K. (2000). Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and atherosclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*, *121*(2), 255–260.
- Buitrago, M. M., Schulz, J. B., Dichgans, J., & Luft, A. R. (2004). Short and long-term motor skill learning in an accelerated rotarod training paradigm. *Neurobiology of Learning and Memory*, *81*(3), 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.01.001>
- Burgeiro, A., Cerqueira, M. G., Varela-Rodríguez, B. M., Nunes, S., Neto, P., Pereira, F. C., Reis, F., & Carvalho, E. (2017). Glucose and Lipid Dysmetabolism in a Rat Model of Prediabetes Induced by a High-Sucrose Diet. *Nutrients*, *9*(6). <https://doi.org/10.3390/nu9060638>
- Carrizo, T. del R., Díaz, E. I., Velarde, M. S., Prado, M. M., Bazán, M. C., & Abregú, A. V. (2013). Factor de necrosis tumoral alfa en una población infanto-juvenil con sobrepeso. *Medicina (Buenos Aires)*, *73*(4), 310–314.
- Cochero, M. A., Rivera-Dommarco, J., Popkin, B. M., & Ng, S. W. (2017). In Mexico, Evidence Of Sustained Consumer Response Two Years After Implementing A Sugar-Sweetened Beverage Tax. *Health Affairs*, *36*(3), 564–571. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2016.1231>

- Córdova-Villalobos, J. Á., Barriguete-Meléndez, J. A., Lara-Esqueda, A., Barquera, S., Rosas-Peralta, M., Hernández-Ávila, M., de León-May, M. E., & Aguilar-Salinas, C. A. (2008). Las enfermedades crónicas no transmisibles en México: sinopsis epidemiológica y prevención integral. *Salud Pública de México*, *50*(5), 419–427.
- Cortés-Reyes, É., Rubio-Romero, J. A., & Gaitán-Duarte, H. (2010). Métodos estadísticos de evaluación de la concordancia y la reproducibilidad de pruebas diagnósticas. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, *61*(3), 247–255.
- Costa, R. M., Cohen, D., & Nicoletis, M. A. L. (2004). Differential corticostriatal plasticity during fast and slow motor skill learning in mice. *Current Biology: CB*, *14*(13), 1124–1134. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.06.053>
- Diedrichsen, J., & Kornysheva, K. (2015). Motor skill learning between selection and execution. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*(4), 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.02.003>
- DiFeo, G., & Shors, T. J. (2017). Mental and physical skill training increases neurogenesis via cell survival in the adolescent hippocampus. *Brain Research*, *1654*(Pt B), 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.08.015>
- Doyon, W. M., Thomas, A. M., Ostroumov, A., Dong, Y., & Dani, J. A. (2013). Potential substrates for nicotine and alcohol interactions: a focus on the mesocorticolimbic dopamine system. *Biochemical Pharmacology*, *86*(8), 1181–1193. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.07.007>
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2016). Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- Festa, A., D’Agostino, R., Howard, G., Mykkänen, L., Tracy, R. P., & Haffner, S. M. (2000). Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome: The

- Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 102(1), 42–47.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.1.42>
- Flores Chávez, P. L., Infante Vázquez, O., Sánchez Torres, G., Martínez Memije, R., & Rodríguez Rossini, G. (2002). Detección de signos vitales en ratas mediante métodos no invasivos. *Veterinaria México*, 33(2). Recuperado de <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=42333209>
- Halsband, U., & Freund, H.-J. (1993). Motor learning. *Current Opinion in Neurobiology*, (3), 940–949.
- Han, D., Hosokawa, T., Aoike, A., & Kawai, K. (1995). Age-related enhancement of tumor necrosis factor (TNF) production in mice. *Mechanisms of Ageing and Development*, 84(1), 39–54.
- Hernández Tamayo, M. H., Miguel Soca, P. E. M., Marrero Hidalgo, M. M. M., Pérez López, L. M. P., Peña Pérez, I. P., & Rivas Estévez, M. R. (2011). Comportamiento de variables clínicas, antropométricas y de laboratorio en pacientes con síndrome metabólico. *MediSur*, 9(2), 22–28.
- Hsu, T. M., Konanur, V. R., Taing, L., Usui, R., Kayser, B. D., Goran, M. I., & Kanoski, S. E. (2015). Effects of sucrose and high fructose corn syrup consumption on spatial memory function and hippocampal neuroinflammation in adolescent rats. *Hippocampus*, 25(2), 227–239. <https://doi.org/10.1002/hipo.22368>
- Jeljeli, M., Strazielle, C., Caston, J., & Lalonde, R. (2000). Effects of centrolateral or medial thalamic lesions on motor coordination and spatial orientation in rats. *Neuroscience research*, 38(2), 155–164.

- Johnson, P. M., & Kenny, P. J. (2010). Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neuroscience*, *13*(5), 635–641. <https://doi.org/10.1038/nn.2519>
- Kanazawa, M., Xue, C. Y., Kageyama, H., Suzuki, E., Ito, R., Namba, Y., Osaka, T., Kimura, S., & Inoue, S. (2003). Effects of a high-sucrose diet on body weight, plasma triglycerides, and stress tolerance. *Nutrition reviews*, *61*(suppl 5), S27–S33.
- Kanoski, S. E., Zhang, Y., Zheng, W., & Davidson, T. L. (2010). The Effects of a High-Energy Diet on Hippocampal Function and Blood-Brain Barrier Integrity in the Rat. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *21*(1), 207–219. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091414>
- Kendig, M. D., Boakes, R. A., Rooney, K. B., & Corbit, L. H. (2013). Chronic restricted access to 10% sucrose solution in adolescent and young adult rats impairs spatial memory and alters sensitivity to outcome devaluation. *Physiology & Behavior*, *120*, 164–172. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.08.012>
- Kern, P. A., Saghizadeh, M., Ong, J. M., Bosch, R. J., Deem, R., & Simsolo, R. B. (1995). The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *The Journal of Clinical Investigation*, *95*(5), 2111–2119. <https://doi.org/10.1172/JCI117899>
- Kosteli, A., Sugaru, E., Haemmerle, G., Martin, J. F., Lei, J., Zechner, R., & Ferrante, A. W. (2010). Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, *120*(10), 3466–3479. <https://doi.org/10.1172/JCI42845>
- 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. *IUBMB Life*, 63(10), 831–839.
<https://doi.org/10.1002/iub.544>
- Lee, J.-K., Tran, T., & Tansey, M. G. (2009). Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 4(4), 419–429. <https://doi.org/10.1007/s11481-009-9176-0>
- Lee, Y.-H., Thacker, R. I., Hall, B. E., Kong, R., & Granneman, J. G. (2014). Exploring the activated adipogenic niche: interactions of macrophages and adipocyte progenitors. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 13(2), 184–190. <https://doi.org/10.4161/cc.27647>
- Lehéricy, S., Benali, H., Van de Moortele, P.-F., Péligrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., & Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(35), 12566–12571.
- Lima, M. L. R. P., Leite, L. H. R., Gioda, C. R., Leme, F. O. P., Couto, C. A., Coimbra, C. C., Leite, V. H. R., & Ferrari, T. C. A. (2016). A Novel Wistar Rat Model of Obesity-Related Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by Sucrose-Rich Diet. *Journal of Diabetes Research*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9127076>
- Lumeng, C. N., Deyoung, S. M., & Saltiel, A. R. (2007). Macrophages block insulin action in adipocytes by altering expression of signaling and glucose transport proteins. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 292(1), E166-174. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00284.2006>
- Molteni, R., Barnard, R. J., Ying, Z., Roberts, C. K., & Gomez-Pinilla, F. (2002). A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience*, 112(4), 803–814.

- Muñoz-Villegas, P., Rodríguez, V. M., Giordano, M., & Juárez, J. (2017). Risk-taking, locomotor activity and dopamine levels in the nucleus accumbens and medial prefrontal cortex in male rats treated prenatally with alcohol. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *153*, 88–96. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.12.011>
- Nerurkar, P. V., Johns, L. M., Buesa, L. M., Kipyakwai, G., Volper, E., Sato, R., Shah, P., Feher, D., Williams, P. G., & Nerurkar, V. R. (2011). *Momordica charantia* (bitter melon) attenuates high-fat diet-associated oxidative stress and neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*, *8*, 64. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-64>
- Noble, E. E., & Kanoski, S. E. (2016). Early life exposure to obesogenic diets and learning and memory dysfunction. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *9*, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.11.014>
- Ogura, T., Ogata, M., Akita, H., Jitsuki, S., Akiba, L., Noda, K., Hoka, S., & Saji, M. (2005). Impaired acquisition of skilled behavior in rotarod task by moderate depletion of striatal dopamine in a pre-symptomatic stage model of Parkinson's disease. *Neuroscience Research*, *51*(3), 299–308. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.12.006>
- Orban, P., Peigneux, P., Lungu, O., Albouy, G., Breton, E., Laberenne, F., Benali, H., Maquet, P., & Doyon, J. (2010). The multifaceted nature of the relationship between performance and brain activity in motor sequence learning. *NeuroImage*, *49*(1), 694–702. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.055>
- Paxinos, G. (2015). *The rat nervous system*. 4th edition (Academic Press). United States of America.
- Pinto, B. A. S., Melo, T. M., Flister, K. F. T., França, L. M., Kajihara, D., Tanaka, L. Y., Martins Laurindo, F. R., & Paes, A. M. de A. (2016). Early and sustained exposure to high-

- sucrose diet triggers hippocampal ER stress in young rats. *Metabolic Brain Disease*, 31(4), 917–927. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9830-1>
- Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E., & Ridker, P. M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286(3), 327–334.
- Reichelt, A. C., Killcross, S., Hambly, L. D., Morris, M. J., & Westbrook, R. F. (2015). Impact of adolescent sucrose access on cognitive control, recognition memory, and parvalbumin immunoreactivity. *Learning & Memory*, 22(4), 215–224. <https://doi.org/10.1101/lm.038000.114>
- Rodríguez-Burelo, M. del R., Avalos-García, M. I., & López-Ramón, C. (2014). Consumo de bebidas de alto contenido calórico en México: un reto para la salud pública. *Salud en Tabasco*, 20(1), 28–33.
- 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.
- Sheludiakova, A., Rooney, K., & Boakes, R. A. (2012). Metabolic and behavioural effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. *European Journal of Nutrition*, 51(4), 445–454. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0228-x>
- Shiotsuki, H., Yoshimi, K., Shimo, Y., Funayama, M., Takamatsu, Y., Ikeda, K., Takahashi, R., Kitazawa, S., & Hattori, N. (2010). A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *Journal of Neuroscience Methods*, 189(2), 180–185. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.03.026>

- Sirén, A. L., Liu, Y., Feuerstein, G., & Hallenbeck, J. M. (1993). Increased release of tumor necrosis factor-alpha into the cerebrospinal fluid and peripheral circulation of aged rats. *Stroke*, 24(6), 880-886; discussion 887-888.
- Soares, E., Prediger, R. D., Nunes, S., Castro, A. A., Viana, S. D., Lemos, C., De Souza, C. M., Agostinho, P., Cunha, R. A., Carvalho, E., Fontes Ribeiro, C. A., Reis, F., & Pereira, F. C. (2013). Spatial memory impairments in a prediabetic rat model. *Neuroscience*, 250, 565–577. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.07.055>
- Streit, W. J., Mrazek, R. E., & Griffin, W. S. T. (2004). Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. *Journal of Neuroinflammation*, 1, 14. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-1-14>
- Sumiyoshi, M., Sakanaka, M., & Kimura, Y. (2006). Chronic intake of high-fat and high-sucrose diets differentially affects glucose intolerance in mice. *The Journal of nutrition*, 136(3), 582–587.
- Surmeier, D. J., Carrillo-Reid, L. & Bargas, J. (2011). Dopaminergic modulation of striatal neurons, circuits, and assemblies. *Neuroscience*, 198, 3-18.
- Threlfell, S. & Cragg, S. J. (2011). Dopamine signaling in dorsal versus ventral striatum: the dynamic role of cholinergic interneurons. *Frontiers in systems neuroscience*, 5, 1-10.
- Torres-Villalobos, G., Hamdam-Pérez, N., Tovar, A., Ordaz-Nava, G., Martínez-Benítez, B., Torre-Villalvazo, I., Morán-Ramos, S., Díaz-Villaseñor, A., Noriega, L. G., Hiriart, M., Medina-Santillán, R., Castillo-Hernández, M. del C., Méndez-Sánchez, N., Uribe, M., & Torres, N. (2015). Combined high-fat diet and sustained high sucrose consumption promotes NAFLD in a murine model. *Annals of Hepatology*, 14(4), 540–546.

- van Stralen, K. J., Jager, K. J., Zoccali, C., & Dekker, F. W. (2008). Agreement between methods. *Kidney International*, *74*(9), 1116–1120. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.306>
- Vargha-Khadem, F., Gardian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential Effects of Early Hippocampal Pathology on Episodic and Semantic Memory. *Science*, *277*, 376–380.
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., Netusil, N., & Fowler, J. S. (2001). Brain dopamine and obesity. *Lancet (London, England)*, *357*(9253), 354–357.
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, *112*(12), 1796–1808. <https://doi.org/10.1172/JCI19246>
- Willingham, D. B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychological Review*, *105*(3), 558–584.
- Willuhn, I., & Steiner, H. (2009). Skill-memory consolidation in the striatum: Critical for late but not early long-term memory and stabilized by cocaine. *Behavioural Brain Research*, *199*(1), 103–107. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.07.010>
- Winkler, G., Kiss, S., Keszthelyi, L., Sapi, Z., Ory, I., Salamon, F., Kovacs, M., Vargha, P., Szekeres, O., Speer, G., Karadi, I., Sikter, M., Kaszas, E., Dworak, O., Gero, G., & Cseh, K. (2003). Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *European Journal of Endocrinology*, *149*(2), 129–135.

- Yin, H. H., Mulcare, S. P., Hilário, M. R. F., Clouse, E., Holloway, T., Davis, M. I., Hansson, A. C., Lovinger, D. M., & Costa, R. M. (2009). Dynamic reorganization of striatal circuits during the acquisition and consolidation of a skill. *Nature Neuroscience*, *12*(3), 333–341. <https://doi.org/10.1038/nn.2261>
- Zhou, X., Han, D., Xu, R., Li, S., Wu, H., Qu, C., Wang, F., Wang, X., & Zhao, Y. (2014). A model of metabolic syndrome and related diseases with intestinal endotoxemia in rats fed a high fat and high sucrose diet. *PLoS One*, *9*(12), e115148.