



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

” Efecto de la desnutrición y la obesidad
sobre el metabolismo y conducta de ratas
hembras”

Que para obtener el título de

Biólogo

PRESENTA

Eduardo Ruiz-Masso

Asesor

Dr. Ismael Jiménez-Estrada



Los Reyes Iztacala, Estado de México

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.

Índice

Resumen

Introducción

- 1) Balance energético
- 2) Problemas de salud pública relacionados con la nutrición
 - a) Situación en el mundo
 - b) Situación en México
- 3) Malnutrición
- 4) Desnutrición
 - a) ¿Qué es?
 - b) Problemas que causa
 - c) Desnutrición materna
- 5) Obesidad
 - a) ¿Qué es?
 - b) Problemas que causa
 - c) Obesidad materna
- 6) Programación fetal
- 7) Justificación

Hipótesis

Objetivos

Materiales y Métodos

- 1) Cuidado de ratas
 - a) Formación de los grupos
- 2) Caracterización del impacto de las dietas
 - a) Características morfométricas
 - b) Medición del metabolismo energético
- 3) Pruebas conductuales
 - a) Campo abierto
 - b) Laberinto en cruz

- c) Laberinto de Barnes
- 4) Extracción de tejido adiposo
- 5) Análisis estadísticos

Resultados

- 1) Pruebas morfométricas
 - a) Peso corporal y Ganancia de peso corporal
 - b) Talla corporal
 - c) Ingesta de alimento y consumo de calorías
 - d) Circunferencia corporal
- 2) Pruebas metabólicas
 - a) Temperatura corporal
 - b) Glucemia
 - c) Glucemia en ayuno
 - d) Cantidad de adiposidad
 - e) Porcentaje de adiposidad
- 3) Pruebas conductuales
 - a) Campo abierto
 - Movimientos ambulatorios
 - Tiempo en los cuadrantes
 - Inmovilidad
 - Distancia y velocidad
 - b) Laberinto en cruz
 - Entradas a los brazos
 - Tiempo en brazos abiertos y cerrados
 - c) Laberinto de Barnes
 - Fase de habituación y aprendizaje

- Número de errores
- Tiempo en encontrar la caja
- Tiempo en entrar a la caja
- Fase de Memoria
 - Número de errores
 - Tiempo en encontrar el agujero meta
 - Tiempo en el cuadrante meta

Discusión

- 1) Caracterización del impacto de las dietas
- 2) Pruebas conductuales

Conclusiones

Bibliografía

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, bajo la asesoría del Dr. Ismael Jiménez Estrada.

Los resultados obtenidos en este trabajo de tesis fueron presentados de manera parcial durante el LXII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas, realizado en la Cd. de Querétaro, Querétaro, México, el 12 de agosto del 2019 en formato de cartel con el título: **“Efecto de la desnutrición y la obesidad en el metabolismo y conducta de ratas hembras”**. Autores: Ruiz-Masso, Eduardo; Carranza Castillo, Brenda Berenice; Vargas Martínez, Verónica y Jiménez-Estrada, Ismael.

Agradecimientos

Un gran agradecimiento a los Doctores Bertha Segura e Ismael Jiménez por introducirme al mundo de la investigación y recibirme en su laboratorio para realizar mi proyecto de tesis, así como brindarme su apoyo en temas académicos y personales.

A mi familia por siempre estar ahí en cada tropiezo y ayudarme a levantar para alcanzar mis metas, estando ellos ahí para verme cumplirlas con gran orgullo.

A todos aquellos que siempre confiaron en mí y estuvieron conmigo a pesar de todas las adversidades.

Resumen

La desnutrición y la obesidad crónica se han convertido en un enorme problema de salud en el mundo. Para caracterizar de manera experimental las alteraciones que provoca una inadecuada ingesta de alimento por las madres sobre la descendencia, es necesario contar con un modelo animal que permita la evaluación del efecto que produce el consumo de dietas hipercalóricas y de restricción calórica posdestete en individuos cuyas madres fueron sometidas a los mismos problemas alimentarios. En este sentido, en la actualidad se cuenta con una extensa variedad de estudios en donde se analiza el efecto de la desnutrición u obesidad perinatal en ratas machos, pero existe muy poca evidencia experimental acerca de las alteraciones producidas por las mismas condiciones alimenticias perinatales en crías hembras de la rata. Por lo tanto, el presente estudio pretende analizar el impacto de una dieta hipercalórica (DHC) y una con restricción calórica (DR) sometiendo a las madres por 4 semanas más 3° día de lactancia durante, sobre el consumo de alimento, ganancia de peso, temperatura, glucemia en ayuno, tolerancia a la glucosa y adiposidad, así como sobre la actividad locomotora (prueba de campo abierto), ansiedad (laberinto en cruz) y la memoria y aprendizaje en el laberinto de Barnes, durante el desarrollo postnatal de la rata Wistar hembra (hasta los 6 meses de edad). Los resultados muestran que el grupo DHC obtuvo una ganancia de peso corporal mayor a la

del grupo CONT, pero similar resistencia a la glucosa. Los animales del grupo DHC presentaron ansiedad, memoria y aprendizaje similares a las del grupo CONT; mientras que el grupo DR presentó menor peso corporal y menor resistencia a la glucosa con respecto al grupo CONT. Con respecto a las conductas analizadas, las ratas DR presentaron mayor ansiedad y mayor número de errores en las pruebas de aprendizaje y memoria, así como mayor actividad locomotora. Nuestros resultados permiten sugerir que una dieta obesogénica perinatal no provoca alteraciones conductuales de consideración en la rata hembra, mientras que la restricción severa de alimento induce notorias afectaciones conductuales, en las que se manifiestan mayor ansiedad y menor nivel de aprendizaje y memoria.

Introducción

En la actualidad se presenta una enorme cantidad y variedad de problemas nutricionales que se manifiestan tanto en poblaciones humanas con importantes limitaciones económicas, así como en poblaciones con capacidad económica relativamente alta. Por un lado, existen grupos de personas que viven en regiones marginales, en donde las condiciones económicas obligan a que la gente se alimente con dietas extremadamente bajas en cantidad y/o calidad nutricional, provocándoles desnutrición y por otra parte, existen áreas poblacionales (predominantemente ciudades) en donde se presenta una mayor capacidad adquisitiva y existe una predominancia de dietas hipercalóricas, basadas principalmente en alimentos procesados, ricos en grasas y carbohidratos, induciendo el sobrepeso u obesidad a las personas que los consumen. Cabe resaltar que dichos trastornos se encuentran asociados entre el consumo y el gasto energético.

Balance energético

El mantenimiento adecuado de las funciones orgánicas depende directamente del metabolismo energético, el cual es parte del metabolismo celular destinado a almacenar y consumir energía para cubrir constantemente las necesidades energéticas del organismo (Mataix, 2008). Asimismo, se encuentra la regulación orgánica de la ingesta energética que constituye un proceso esencial para el adecuado funcionamiento celular, posibilitando el equilibrio necesario entre la cantidad de energía almacenada en forma de grasa corporal y el catabolismo de la misma (González-Jiménez y Schmidt, 2012). El constante suministro de energía está asociado al mantenimiento del balance energético, el cual está determinado por la ingesta y el gasto de energía. Este balance, se

consigue a través de mecanismos e interacciones complejas que conducen a respuestas que modulan la ingesta y el gasto energético. No obstante, cuando existe una perturbación constante o un estado patológico en donde por ejemplo la la ingesta supera el gasto de energía (balance energético positivo) como es el caso del sobrepeso u obesidad o el gasto es mayor a la ingesta (balance energético negativo) como la desnutrición. El organismo desarrolla “ajustes” que le permitan continuar por algún tiempo en un estado de equilibrio tanto funcional, metabólico como conductual. Tales ajustes pueden tener la capacidad necesaria para restablecer totalmente el balance perturbado, generando así, cambios en la señalización hormonal, termogénesis, adiposidad, glucemia y finalmente en el peso y talla corporal que se asocian a diferentes enfermedades crónicas (Mataix, 2008). El sistema nervioso central recibe la información del estado energético en el que se encuentra el organismo, y en consecuencia envía señales hacia los diversos órganos y sistemas para alcanzar el balance energético del individuo, ya sea a largo o a corto plazo (Hita *et al*, 2006). Siendo el hipotálamo, la principal estructura nerviosa involucrada en el control del gasto energético, participando en una multitud de acciones entre las que se encuentran: regulación del medio interno, mantenimiento de la homeostasis general del organismo y la regulación de la temperatura corporal (Toni *et al*, 2004).

Problemas de salud pública relacionados con la nutrición

La salud es un estado de bienestar tanto físico, psíquico y social al que se aspira llegar, constituyendo un derecho para todos los habitantes del planeta (Muzzo, 2002). Dicho esto, se aprecia que la dieta es de gran importancia para contrarrestar los problemas de salud, por lo que se le considera un factor determinante para la sobrevivencia de los organismos. El consumo adecuado de

nutrientes, a lo largo de las distintas etapas perinatales y postnatales, ejerce un fuerte impacto en el desarrollo estructural y funcional de los sistemas que conforman a los organismos (Ji, 2015; Hoeijmakers, 2015). Se ha considerado que la dieta de los individuos influye de manera relevante en la salud mental, y cardiovascular, y particularmente en riesgos de cáncer, longevidad e innegablemente sobre la memoria y el aprendizaje, no sólo durante el desarrollo temprano sino hasta la edad adulta, esto debido muchas veces a cuatro distintos elementos, como lo son la ingesta de calorías, la frecuencia de alimentación, el contenido de la comida y la textura de la comida; esto es de notal importancia principalmete en el Hipocampo puesto que es de las regiones más importantes de neuronas específicamente en el giro dentado como se muestra en la figura 1 (Zainuddin y Thuret, 2012).

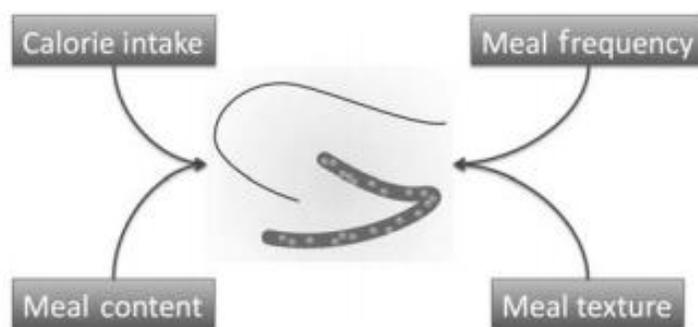


Fig.1 Visión general de los cuatro diferentes niveles influyen en la neurogénesis adulta hipocamapal. Los puntos grises representan nuevas neuronas en el giro dentado (Zainuddin y Thuret, 2012)

Malnutrición

Se define como las carencias, los excesos o los desequilibrios de la ingesta de energía y/o nutrientes de una persona. Este término abarca dos grupos amplios de afecciones. Uno es la desnutrición caracterizada por el retraso del crecimiento, emaciación, insuficiencia ponderal y carencias o insuficiencias de micronutrientes. Mientras que el otro se refiere al sobrepeso, la obesidad y

enfermedades no transmisibles relacionadas con el régimen alimentario (WHO, 2016). Éstas afecciones llegan a provocar una paradoja puesto que ambas son caras de una misma moneda, que tienen que ver, en última instancia con el concepto de seguridad alimentaria (Borda-Pérez, 2007). La malnutrición temprana llega a causar el impedimento del desarrollo, reduciendo la capacidad de aprendizaje y memoria, modificando la conducta (Jácome *et al*, 2017); dicho esto es necesario contar con una adecuada alimentación durante la edad prenatal y preescolar, puesto que la etapa infantil es el momento en el que se desarrollan los factores de riesgo que podrían desencadenar enfermedades relacionadas con la alimentación en edades adultas (Muquinche y Valencia, 2019).

Desnutrición

Se le denomina desnutrición a la inadecuada asimilación de alimentos por el organismo, lo que conduce a un estado patológico de distintos grados de seriedad y con diversas manifestaciones clínicas, además de señalar a toda pérdida anormal de peso del organismo, desde la más ligera hasta la más grave; lo que llega a generar padecimientos clínicos de consideración, tales como la hipotrepia (estado de debilitamiento debido a la desnutrición en la primera infancia; manifestada por la desaparición del panículo adiposo), la atrepia (estado de decaimiento profundo del organismo, que constituye la fase final de la desnutrición), hipotrofia (desarrollo inferior al normal de tejidos, órganos o individuos, sin alteración de la estructura), entre otros (Gómez, 2003). Según la FAO (2012), la desnutrición comprende un retraso de crecimiento (estatura inferior a la que corresponde a la edad), una deficiencia de vitaminas y minerales, emaciación (peso inferior al que corresponde a la estatura del individuo), e insuficiencia ponderal (peso inferior al que corresponde a la edad). El impacto de la desnutrición materna altera el crecimiento prenatal, el cual se

observa a partir del segundo o tercer trimestre de la gestación y al nacimiento, los infantes presentan menor peso y talla corporal (Stein *et al*, 2004). También disminuye la sobrevivencia neonatal, y promueve alteraciones en la función neurológica, habilidades de aprendizaje y salud de los infantes (Wu *et al*, 2012). Por lo anterior, en el humano debe ponerse especial atención a la dieta materna ya que ésta, como se ha descrito, es de capital importancia para el adecuado desarrollo prenatal del sistema nervioso central (SNC). Es importante señalar que, a partir de la tercera semana de gestación, en el humano se comienza a formar el tubo neural, mientras que en la rata de la cepa *Wistar* se comienza a formar en el día 18 el cual requiere para su adecuado desarrollo de un aporte apropiado de nutrientes por parte de la madre (Valenzuela y Nieto, 2003; Latorre, 2015). La desnutrición grave, durante el periodo crítico de desarrollo del SNC llega a producir alteraciones estructurales que llevan a la disminución de las funciones intelectuales, los patrones de comportamiento y el retraso psicomotor (Ávila y Barreto, 2015). De igual manera se encuentra altamente relacionada con el aporte calórico parental y enteral durante las primeras cuatro semanas de nacido, lo cual llega a causar riesgos como retinopatía del prematuro, por lo que el aporte calórico por parte de ambos (madre y cría) ayuda con la prevención de la mencionada patología (Saéñz, 2017). La desnutrición durante el desarrollo llega a inducir cambios morfológicos generales e irreversibles en el sistema nervioso central de la rata, en particular en la memoria y otras funciones atribuidas a la generación de neuronas en el hipocampo (Valenzuela-Peraza *et al*, 2004). Debido a lo anteriormente mencionado, se considera a la desnutrición tanto materna como perinatal un problema con un alto grado de severidad en todo el mundo.

Obesidad

El sobrepeso y la obesidad se definen como el incremento del peso corporal a expensa de la acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo. Éstos desórdenes alimenticios inducen diversas enfermedades, entre las que destacan las cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, diabetes y cáncer (WHO, 2016). Éstas enfermedades son reconocidas actualmente como uno de los retos más importantes de salud pública en el mundo, por su magnitud, rapidez de su incremento y el efecto negativo que ejerce sobre la salud de la población que lo padece (Neisy *et al*, 2018); actualmente hay bastantes investigaciones donde sugieren que el aumento del peso corporal y del tejido adiposo, es debido al sobreconsumo de dietas altas en grasas, y están altamente relacionados con algunos patrones conductuales como lo llega a ser la saciedad alimenticia por parte de ratas que consumen alimento altos en calorías (Díaz-Urbina *et al*, 2018). La obesidad y el sobrepeso en la mujer embarazada incrementan el riesgo de que sus hijos adquieran alteraciones graves de salud, tales como restricción del crecimiento intrauterino (RCUI) e incremento en el riesgo de la mortalidad y morbilidad neonatal (Ovesen *et al*, 2011). La obesidad no solo afecta a los bebés en etapas gestacionales, sino también afecta a la salud materna, en las que se presenta resistencia de insulina, hemorragias maternas e hiperglicemia (Mcknight *et al*, 2011). Las mujeres obesas en cualquier periodo de gestación experimentan síndrome metabólico, que se caracteriza por incrementos importante en la glucosa sanguínea, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensión y resistencia a la insulina (Satterfield *et al*, 2011). La obesidad materna induce que la descendencia presente ansiedad, particularmente en la etapa de adulto joven, además de existir otros reportes que hablan de la forma en que la obesidad materna afecta la función cognitiva de la descendencia, reflejando riesgos de desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Contu y

Hawkes, 2017). Otro factor a notar es que la obesidad en el infante se encuentra altamente relacionada con el déficit de atención y trastorno de hiperactividad (Nigg *et al*, 2016). Además de que dentro de otros efectos causantes por la obesidad se encuentran en los mecanismos de muchas adversidades resultantes que llegan a ser influencia en la salud de la mujer reproductiva, incluyendo la reducción de la fecundidad y fertilidad, hipertensión, problemas del sueño y algunos tipos de cánceres (Siega-Riz y Gray, 2013).

Situación en el mundo

En el mundo en desarrollo refiriéndose la WTO como países menos adelantados, la obesidad es considerada como resultado de una serie de alteraciones graves de la alimentación, provocada generalmente por una inadecuada actividad física y el tener una salud pobre. Debido a que en las zonas urbanas se ofrece una mayor variedad de opciones alimentarias (por lo general a precios más bajos que en las rurales) se presentan mayores índices de obesidad (FAO, 2005). Sin embargo, conviene mencionar que la alimentación humana no solo afecta el aspecto biológico del ser humano, sino también conlleva determinantes culturales y sociales, que configuran un escenario de valoraciones, significados y relaciones sociales (Bolívar, 2019). Los cambios alimenticios han provocado una obesidad epidémica en la mayoría de los niños de países latinoamericanos; ello debido a hábitos de consumo de alimentos basados en dietas con mayor cantidad de calorías, proteínas y grasas, las cuales se pasan de padres a hijos (Corvalán *et al*, 2017). De 1975 al 2016 se triplicó el número de individuos con obesidad, habiendo más de 1900 millones de adultos, de 18 o más años con sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones son obesos (WHO, 2018).

Por otra parte, y contrastando con la obesidad, la desnutrición es uno de los problemas alimenticios más alarmantes en el mundo, donde la FAO en el 2010 reportó que 925 millones de personas, incluyendo una gran cantidad de mujeres en etapa reproductiva padecieron hambre, las que por lo general presentaban desnutrición. Asimismo, la desnutrición es la causa de la muerte de un tercio de niños a nivel mundial, de los cuales el 83% fue por una desnutrición moderada, en comparación con la desnutrición grave (Baxter *et al*, 2018). La mayoría de las personas con desnutrición se encuentran en países en desarrollo, donde se estima que un 14.9 por ciento de la población presenta tal condición alimenticia (FAO, 2011; FAO 2012).

Situación en México

En América, la prevalencia del síndrome metabólico relacionado con la obesidad es de 24.9 %, siendo un poco más frecuente en mujeres. México se encuentra junto con Estados Unidos en los primeros lugares de prevalencia adulta (30 %). En México, de 1980 al 2013 se han triplicado los números de gente adulta con sobrepeso u obesidad (Barrera-Cruz *et al*, 2013), llegando a ocupar el segundo lugar en prevalencia mundial de obesidad en la población adulta. En el 2006 se realizó una encuesta sobre el sobrepeso y obesidad por género donde se encontró que los hombres son quienes poseen mayor sobrepeso teniendo un 42.5%, mientras que las mujeres poseen 37.4%; aunque las mujeres con respecto a la obesidad ocupan un mayor porcentaje siendo 34.5% y los hombres 24.2% (Dávila-Torres *et al*, 2015). Con respecto a la etiología de la obesidad en México, se observa en los pacientes obesos un decremento importante en la concentración sérica de la hormona leptina, ello debido a que ésta participa en el control de la ingesta de alimentos (Juárez y de la Paz, 2010).

Otra enfermedad grave a resaltar que afecta a México es la desnutrición, la cual afecta el crecimiento, desarrollo y salud de una buena parte de los individuos, especialmente en niños menores de cinco años y mujeres embarazadas, quienes entre 1988 y 2012 presentaron una reducción de 8 y 13.3% en los indicadores de peso y talla (Ramírez-Jaspeado *et al*, 2018). Mientras que entre el 2006 y el 2012, la desnutrición fue muy alta elevada habiendo 2.8 millones de personas con desnutrición crónica dentro de los pueblos indígenas (Rivera-Dommarco *et al* 2013), en donde además de causar problemas metabólicos graves, fue una de las principales causas para contraer tuberculosis (Rashak *et al*, 2019).

A lo largo del tiempo, la desnutrición crónica en México ha ido reduciéndose gradualmente, pero en cambio se presenta un incremento notorio de exceso de peso entre la población, lo que resulta de un alto consumo de alimentos ricos en carbohidratos y grasas (Calzada, 2019). Lo anterior muestra que la globalización ha tenido un fuerte efecto en la dieta del mexicano, aumentando la comida procesada e industrializada que contiene altos contenidos de carbohidratos y azúcares.

Nutrición y programación fetal

Como consecuencia de la desnutrición o la sobrenutrición de las madres embarazadas, en las crías se presentan desbalances importantes de nutrientes, así como desórdenes metabólicos y endócrinos, estrés oxidativo, deterioro del crecimiento placentario, defectos al nacer y problemas de salud adversos, los cuales pueden permanecer hasta la edad adulta (Wu *et al*, 2012). Además de las alteraciones relacionadas con la malnutrición, en cantidad y/o calidad, se presenta en las crías un proceso denominado programación fetal, el cual dependiendo de las condiciones del ambiente intrauterino, se puede presentar el encendido y/o apagado de genes fetales, que participan en la expresión de una

gran cantidad de moléculas que se encuentran involucradas en una extensa variedad de procesos metabólicos, bioquímicos, estructurales y fisiológicos, y cuya alteración podría tener consecuencias a todo lo largo de la vida de los individuos. Por lo anterior se considera a la programación fetal como el origen fetal de las enfermedades que se presenta en la adultez (Barker *et al*, 1997). Dicho proceso es consecuencia de cambios epigenéticos, en donde alteraciones en la nutrición fetal y/o endócrino, conducen a cambios permanentes en la estructura, fisiología y metabolismo de la descendencia, por lo que de este modo ocurre la predisposición individual hacia enfermedades metabólicas, endocrinas y cardiovasculares en la vida adulta (Wang *et al*, 2012); describiéndose como el proceso por el cual el feto siente, recibe, y responde al ambiente intrauterino (Lindsay *et al*, 2018), éste desarrollo es dependiente de la nutrición materna, así como de procesos hormonales y metabólicos; ésta nutrición perinatal afecta a la susceptibilidad a desarrollar enfermedades crónicas relacionadas con la dieta en la vida adulta (Castro, 2019). Los cambios fisiológicos observados en la descendencia se atribuyen con frecuencia a las importantes deficiencias de calorías y micronutrientes que experimentan las crías durante estadios críticos de la etapa fetal (Barret *et al*, 2017). En la figura 1 (Durán, 2004) se esquematiza el proceso por el cual una mala nutrición en el espacio intrauterino materno puede provocar distintos tipos de problemas de salud, llegando incluso a enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas tales como la memoria, el aprendizaje, la ansiedad entre otras.

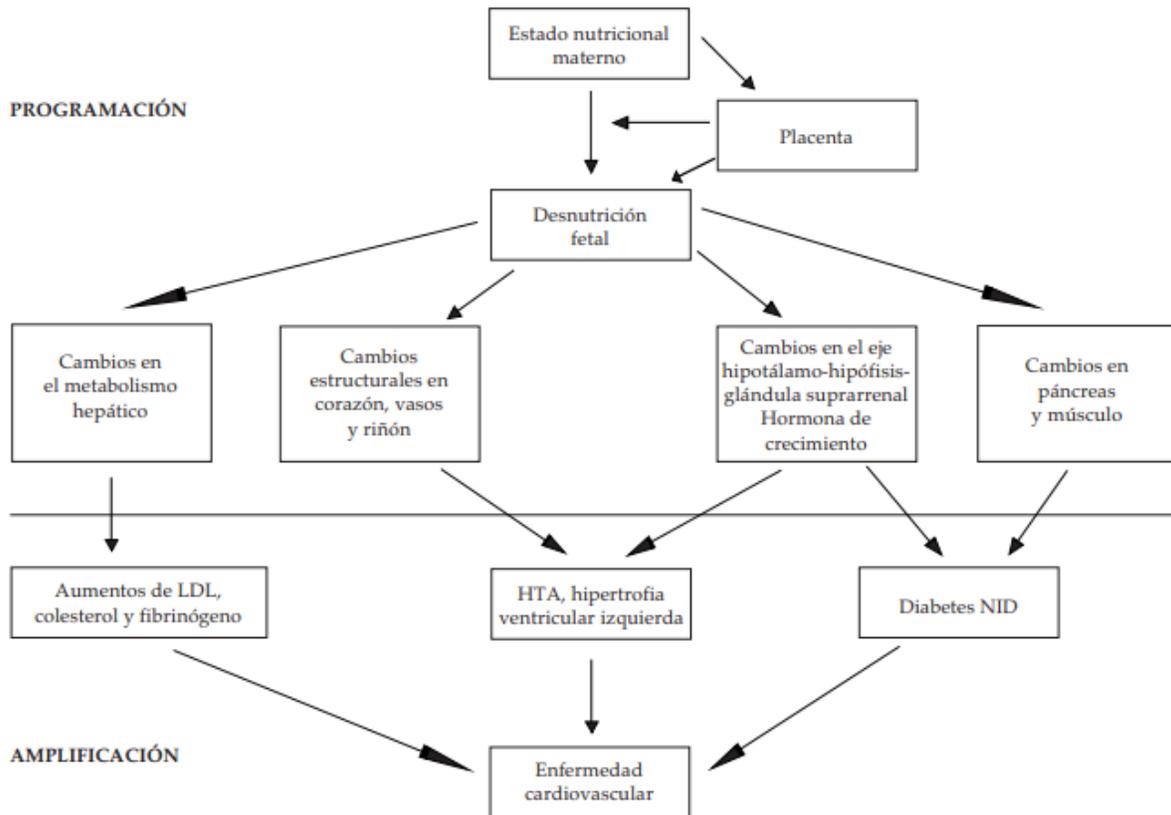


Fig. 2 Marco conceptual de la teoría de Barker. Efectos de la programación fetal sobre el desarrollo en algunos sistemas

Justificación

La desnutrición y la obesidad crónica se han convertido en un enorme problema de salud en el mundo. Por lo anterior, en el humano debe ponerse especial atención a la dieta materna ya que ésta, como se ha descrito, es de capital importancia para el adecuado desarrollo prenatal de una gran variedad de procesos bioquímicos, fisiológicos y estructurales, así como afectaciones en el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC); ello debido a cambios en la programación fetal, lo que afecta el desempeño funcional y metabólico de las crías al momento de nacer.

Para caracterizar de manera experimental las alteraciones que provoca una inadecuada ingesta de alimento por las madres sobre la descendencia, es

necesario contar con un modelo animal que permita la evaluación del efecto que produce el consumo de dietas hipercalóricas o de restricción calórica en individuos cuyas madres fueron sometidas a los mismos problemas alimentarios. En este sentido, en la actualidad se cuenta con una extensa variedad de estudios en donde se analiza el efecto de la desnutrición u obesidad perinatal en ratas machos, pero existe poca evidencia experimental acerca de las alteraciones producidas por las mismas condiciones alimenticias perinatales en crías hembras de la rata. Por lo tanto, el presente estudio pretende analizar el impacto de una dieta hipercalórica y de una con restricción calórica (-50%) pre- y posdestete, sobre el metabolismo energético (mediante la evaluación de las siguientes variables: consumo de alimento, ganancia de peso, temperatura, glucemia en ayuno, tolerancia a la glucosa y adiposidad), así como en distintas conductas (actividad locomotora, ansiedad, memoria y aprendizaje) durante el desarrollo posnatal de la rata Wistar hembra (6 meses).

Hipótesis

Al someterse a ratas del sexo femenino a dietas tanto como hipercalóricas y de restricción calórica, se espera que suceda algo similar a lo ocurrido en la literatura, en donde se trabajan con ratas machos; en los parámetros morfológicos (talla, peso), metabólicos (tolerancia a la glucosa), y conductuales (actividad motora, ansiedad, memoria y aprendizaje); entre otros

Objetivos

- Objetivo general:
 - Determinar las alteraciones que provoca la desnutrición o la obesidad sobre el metabolismo y la conducta de crías hembras de la rata.
- Objetivos particulares:
 - Determinar las características morfométricas (peso y talla corporales) de crías hembras adultas sometidas pre- y post-natalmente a distintas condiciones alimenticias (grupos: control, desnutrida y obesas) hasta la edad adulta.
 - Comparar el efecto de los distintos tipos de dietas empleadas sobre las características morfométricas y del metabolismo energético de los grupos de ratas control y experimentales adultas.
 - Establecer si la conducta (ansiedad, actividad locomotora, memoria y aprendizaje) presenta modificaciones, al final del tratamiento alimenticio de las ratas hembras.

Materiales y Métodos

Como se muestra en la Figura 3 se utilizaron 15 ratas hembras adultas de la cepa Wistar con un peso entre 260 y 300 g (9 semanas de edad), las cuales sirvieron como madres de los grupos de crías control y experimentales. Estas ratas fueron mantenidas en jaulas individuales en un cuarto de bioterio con temperatura regulada ($23^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{C}$), con un ciclo de iluminación 12:12 h (luz: oscuridad) y agua y alimento comercial *ad libitum* (RodentFormulabChows, LabDiet5008, Agribands Purina, E.U.A.).

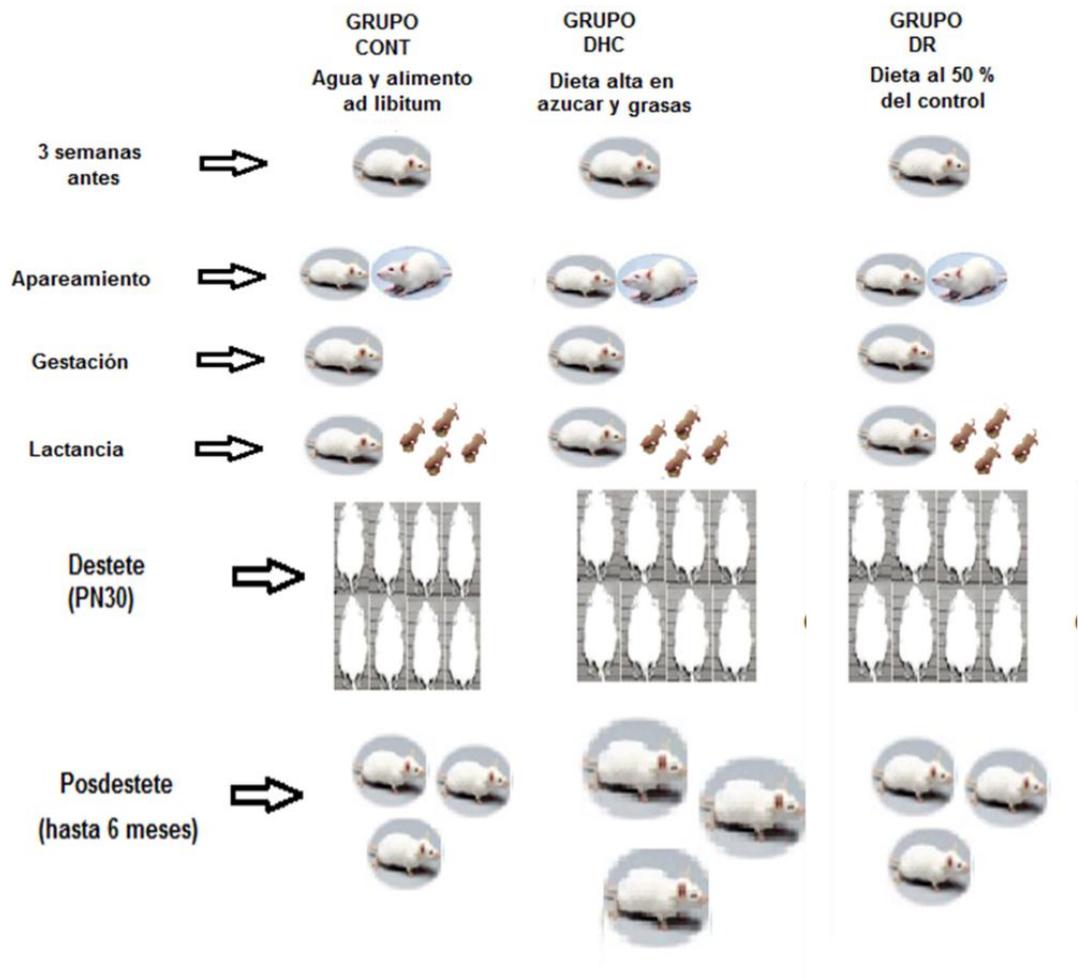


Fig. 3. Caracterización de los modelos de obesidad y desnutrición prenatal.

Después de tres semanas de adaptación a dichas condiciones, las ratas hembras se dividieron de manera aleatoria en tres grupos (n=5): a) Grupo control: madres y crías alimentadas ad-libitum, b) Grupo dieta restringida: madres sometidas a restricción de alimento correspondiente al 50% del consumido por las ratas control desde la gestación hasta el destete y las crías continuaron con la restricción alimenticia hasta los 6 meses de edad, y c) Grupo hipercalórico: Madres y crías alimentadas con una dieta hipercalórica, compuesta por 23% proteína, 30% grasa saturada de origen animal y 40% de carbohidratos. El

apareamiento de las ratas madre de cada grupo de crías se llevó a cabo, después de 3 semanas con su respectiva dieta. Previo al apareamiento se determinó la etapa del ciclo estral en que se encontraban receptivas las hembras mediante frotis vaginales (fases de Proestro y Estro), para después ser colocadas con un macho durante 5 días en proporción 1:1. Las hembras preñadas, correspondientes a cada grupo, se mantuvieron en jaulas individuales y se alimentaron con su respectiva dieta durante el periodo de gestación y lactancia. Después del nacimiento de las crías, se ajustó el número de la camada en 4 machos y 4 hembras. A partir del día 4 post natal (4dPN), las crías fueron pesadas y se les midió la talla corporal por semana. Las crías al llegar a la edad de 30dPN se separaron de la madre y se colocaron en cajas individuales. Para caracterizar el impacto de la dieta hiper-calórica y la dieta con restricción calórica sobre algunas características morfométricas y en el metabolismo energético, se les midió el peso corporal, la ganancia de peso, talla, ingesta de alimento y temperatura (la cual se determinó con un termómetro Meter digital, WOK-TYPE) por semana hasta los 6 meses de edad posnatal. Al final de ese tiempo, se les midió la circunferencia abdominal y se determinó la tolerancia a la glucosa aplicándoles a cada una cría una dosis de 2 g/Kg de peso, con una solución de glucosa al 35%, y a los 0, 15, 30, 60, 120 180 minutos se tomó una muestra de sangre a la que se le midió la concentración de glucosa mediante un glucómetro comercial (One Touch Ultra).

Para determinar el efecto de la obesidad (inducida por una dieta hipercalórica) y de la desnutrición crónica (inducida por la reducción de alimento al 50%) sobre la conducta y función del hipocampo, las crías hembras fueron sometidas, dos semanas antes de llegar a la edad de 6 meses (n=15), a las siguientes pruebas conductuales: Prueba de actividad locomotora (campo abierto), prueba de

ansiedad (Laberinto elevado en cruz) y finalmente, a una prueba de aprendizaje y memoria (laberinto de Barnes).

Las pruebas de campo abierto y laberinto elevado en cruz se realizaron con el objetivo de establecer si la desnutrición u la obesidad inducen cambios en la actividad locomotora o en el grado de motivación de las ratas para desplazarse, así como cambios en el grado de ansiedad asociados con alteraciones en el área ventral del hipocampo. La prueba de laberinto de Barnes se realizó para evaluar el aprendizaje y la memoria, dependiente del hipocampo de las ratas bajo prueba.

- Prueba de actividad locomotora (campo abierto).

Las ratas fueron sometidas a una prueba de campo abierto para evaluar la actividad locomotora. Para ello se utilizó una arena de 100x100x80 cm de color negro y un dispositivo digital de grabación colocado sobre la arena. Las ratas se sometieron de manera individual a un ensayo. Cada rata fue colocada en el centro de la arena y se le dejó explorar el campo durante 5 minutos, en los cuales se registraron las siguientes variables: 1) tiempo de movimientos ambulatorios (tiempo en que la rata se desplaza a través de los cuadrantes); 2) tiempo de movimientos no ambulatorios (tiempo en el que la rata se asea, rasca, lame o realiza alguna actividad que no implique movimientos de desplazamiento en el suelo); 3) tiempo de inmovilidad (tiempo que la rata permanece inmóvil, el cual se calcula restando el tiempo de movimientos ambulatorios y no ambulatorios del tiempo total de permanencia en la arena); 4) tiempo en los cuadrantes externos; 5) tiempo en los cuadrantes centrales y 6) el número de levantamientos (el número de veces que la rata se levanta sobre sus dos patas traseras). Todas las pruebas se realizaron en una habitación aislada oscura (con

luz roja); al término de cada prueba la arena fue limpiada con alcohol etílico al 70% y se permitió un periodo de 5 minutos antes de realizar la prueba a otro animal. Los videos obtenidos fueron analizados con la ayuda de los softwares RCA y SRB (Figura 4).

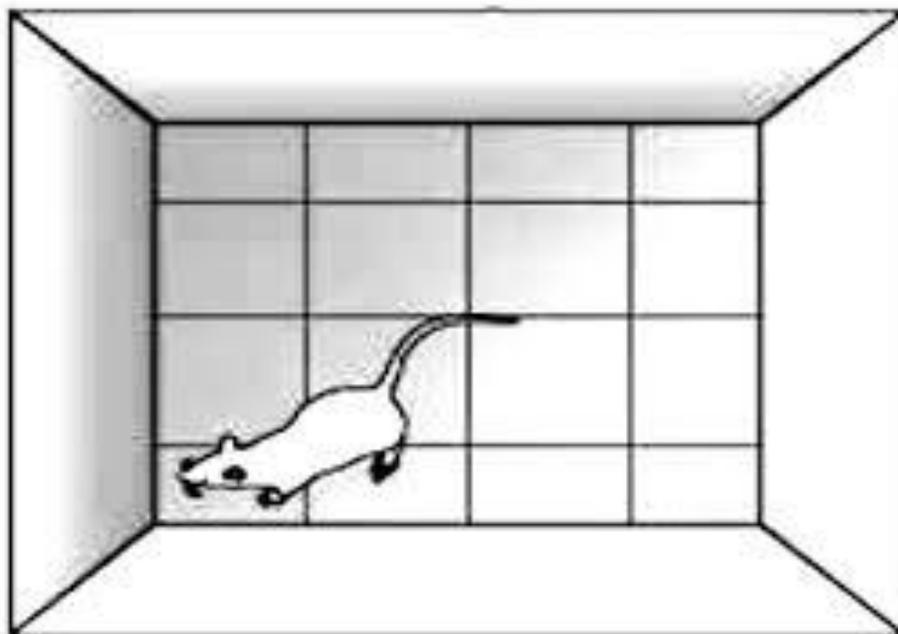


Fig. 4. Ilustración de la prueba de campo abierto (psicologiaeficaznl, 2015).

- Prueba de ansiedad (laberinto elevado en cruz).

La prueba de ansiedad se realizó dos días después de la prueba de campo abierto. El dispositivo consta de 4 brazos (50x10 cm) que se cruzan en el centro, los cuales se encuentran elevados 50 cm del suelo; dos brazos abiertos uno en frente del otro y dos brazos cerrados por cubiertas de 40 cm de altura sin techo que permiten el acceso al centro del laberinto, así como un equipo de grabación digital arriba del dispositivo (Figura 5). La prueba consistió en colocar una de las ratas en el centro del laberinto con la cabeza orientada hacia un brazo cerrado permitiendo la exploración libre durante 5 minutos. Dichas pruebas fueron realizadas en una habitación aislada y oscura (con luz roja), y se registró:

tiempo de permanencia en los brazos abiertos, tiempo de permanencia en los brazos cerrados, número de entradas a los brazos abiertos y número de entradas a los brazos cerrados. Después de cada prueba, el laberinto fue limpiado con alcohol etílico al 70% y se permitió un periodo de 5 minutos antes de colocar al siguiente animal. Los videos se analizaron con ayuda de los softwares RCA y SRB.

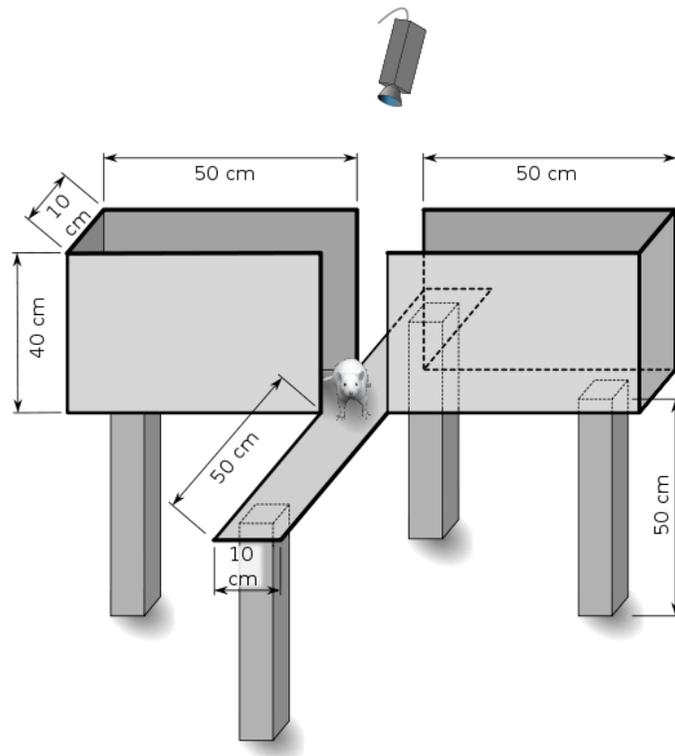


Fig. 5. Ilustración del Laberinto elevado en Cruz (Acevedo-Triana, 2012).

- Prueba de aprendizaje y memoria (Laberinto de Barnes).

La prueba del laberinto de Barnes evalúa el aprendizaje y la memoria espacial dependiente del hipocampo (Rueda-Orozco y cols., 2008). La prueba se realizó dos días después de la prueba de ansiedad. El laberinto de Barnes es un dispositivo formado por una plataforma circular (120 cm de diámetro) con 18 agujeros (9 cm de diámetro) en su periferia, elevada aproximadamente 1m del suelo. Debajo de la plataforma existe un mecanismo que permite instalar o

retirar una caja negra de escape, la cual puede desplazarse para quedar por debajo de cada agujero de la plataforma (Figura 6). Todas las pruebas fueron realizadas en una habitación aislada con señales visuales e iluminación blanca intensa (150 W). Entre cada ensayo, la plataforma y la caja de escape se limpiaron con alcohol etílico al 70%. Se permitió un periodo de 5 minutos entre cada animal.

La prueba tiene una duración de 8 días y está dividida en 3 fases: habituación o presentación, adquisición y memoria. Antes de iniciar la prueba se alineó la plataforma con las señales visuales colocadas en las paredes y se eligió la ubicación de un agujero para cada rata.

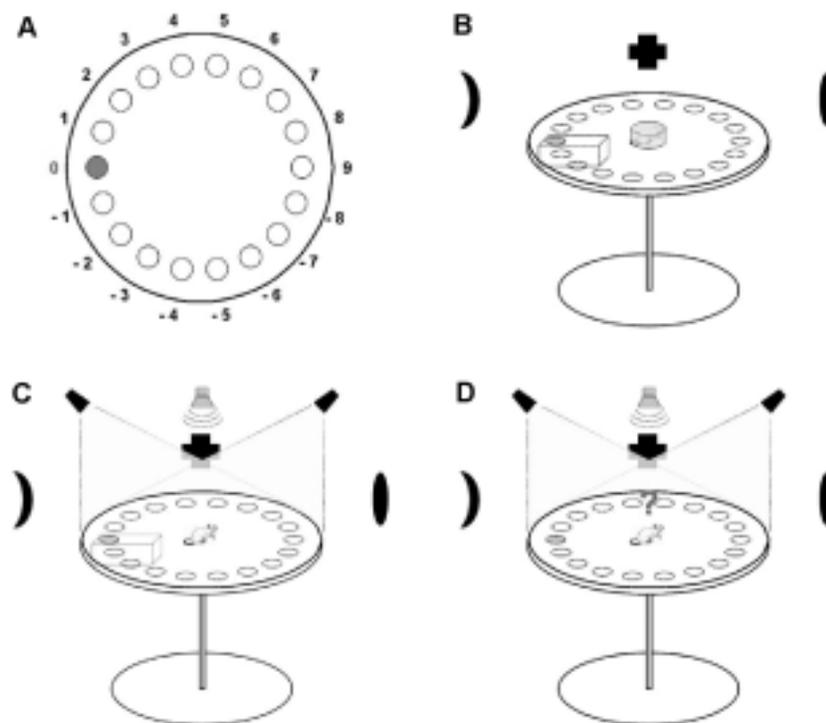


Fig. 6. Laberinto circular de Barnes. A. vista superior del laberinto donde se observa la ubicación de los agujeros; en el agujero 0 (sombreado) se ubica la caja de escape. B. Colocación de la rata en el centro del laberinto al inicio de la prueba. C. Exploración de la rata en la prueba de aprendizaje. D. Exploración de la rata en la prueba de memoria (Troncoso, 2010).

La caja de escape fue colocada siempre en el mismo agujero para el mismo animal, pero en diferente agujero entre animales.

- Fase de habituación y adquisición.

La fase de habituación se realizó en el día 1, de manera individual cada rata se sometió a dos ensayos con una duración máxima de 5 minutos y 2 horas entre ensayos. Para la prueba se instaló la caja de escape debajo del agujero de escape correspondiente a cada rata, en seguida cada animal fue colocado en el centro del laberinto bajo una caja negra de plástico durante 1 minuto. Posteriormente se liberó la rata, se le dejó explorar durante 5 minutos como máximo o bien hasta que el animal entrase en la caja de escape. Una vez que la rata entra a la caja de escape se le deja permanecer dentro durante 1 minuto y después se le retiro del laberinto. En cada ensayo, se registraron la latencia en encontrar la caja de escape (tiempo que tarda el animal en entrar al agujero con la caja de escape) y el número de errores para encontrar la caja (número de veces que la rata asoma su cabeza o pasa por encima de un agujero sin caja de escape).

La fase de adquisición se llevó a cabo los días 2 al 5, los cuales constan de un ensayo por día, durante 4 días consecutivos. Los ensayos se realizaron bajo las mismas condiciones que en la fase de habituación y se registraron las variables mencionadas previamente.

- Fase de memoria

Las pruebas de la fase de memoria se llevaron a cabo tres días después del último ensayo de la fase de adquisición (día 8). Se realizó un solo ensayo sin caja de escape, con duración de 5 minutos. Cada rata fue colocada en el centro del laberinto dentro de un contenedor negro durante 1 minuto, posteriormente

se liberó y se le dejó explorar. Se registraron las siguientes variables: número de errores al localizar el agujero meta (agujero donde se ubicaba la caja de escape), latencia en llegar al agujero meta, permanencia en el agujero meta (tiempo que permanece la rata asomada u olfateando el agujero), número de visitas al agujero meta y finalmente la permanencia en el cuadrante del laberinto donde se localizaba el agujero meta (cuadrante meta). El análisis del comportamiento y el registro de las variables en todos los ensayos se realizaron con ayuda de una aplicación de seguimiento del programa de procesamiento de imágenes Image J (AnimalTracker).

Al finalizar las pruebas conductuales, las ratas fueron sacrificadas y se les extrajo el tejido adiposo, tanto blanco como café, el cual fue pesado. Posteriormente, se calculó la proporción porcentual del peso del tejido con respecto al peso total de la rata.

Estadística

Los valores obtenidos se promediaron (\pm e.e.) y se determinaron las diferencias entre los grupos mediante las pruebas de análisis de varianza (ANOVA), de una o dos vías (según sea el caso), y complementados con la prueba t de Student ($p > 0.01$).

RESULTADOS

Parámetros morfológicos y metabólicos

1 Ingesta de alimento y consumo de calorías.

La ingesta diaria de cada grupo de crías hembras mantuvo un incremento lo largo del estudio (Figura 7A). Después del destete (semana 5) el consumo de alimento del grupo CONT fue mayor que el de los grupos DHC y DR, siendo éste último el que tuvo menor ingesta de alimento (debida a la restricción de alimento impuesta). Asimismo, los distintos grupos presentaron diferencias significativas con respecto a la dieta, el tiempo y la relación dieta-tiempo (Inserto en las Fig. 7). Con respecto al aporte energético de cada dieta, la Figura 6B muestra que el grupo DR fue el que consumió menor cantidad de calorías con respecto a los grupos CONT y DHC, mientras que el grupo DHC obtuvo el mayor aporte energético. En este caso, todos los grupos poseen diferencias significativas entre sí con respecto a la dieta, tiempo y relación dieta-tiempo (inserto de la Figura 7B).

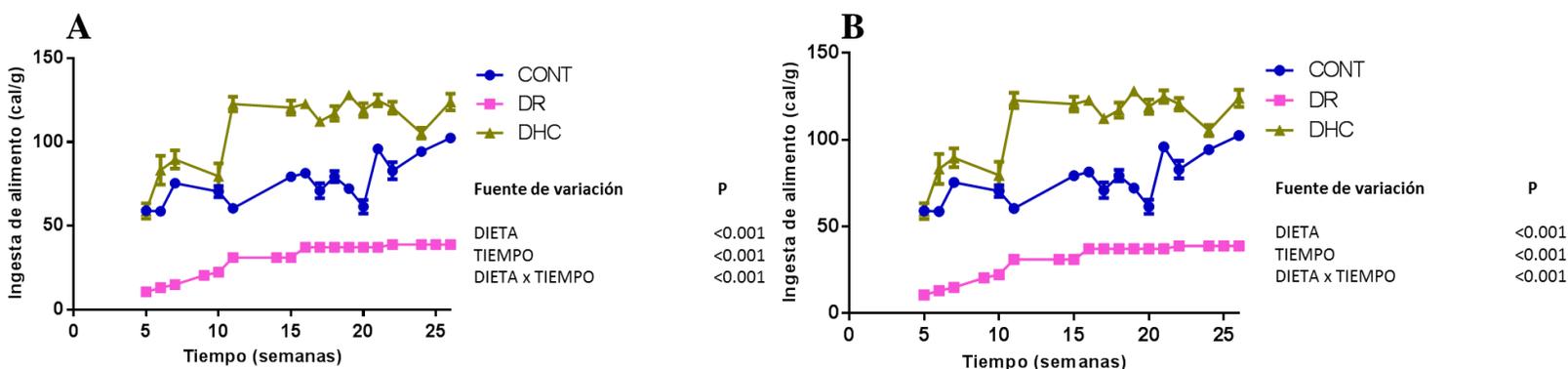


Fig. 7 A) Ingesta de alimento de ratas hembras durante el período de tiempo del estudio. El inserto indica la significancia de las diferencias entre los grupos. B) Consumo de calorías por las ratas hembras de los grupos control y experimentales. Anova, 2 vías. Los insertos indican la significancia de las diferencias encontradas entre los grupos. Valores promedio \pm e.e. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

2 Ganancia de peso corporal

En la figura 8A se ilustran los valores promedio (\pm e.e) del peso corporal de las crías hembra de los distintos grupos experimentales. Como se puede observar, las crías hembras de los 3 grupos presentaron un incremento gradual de peso corporal a lo largo de todo el período de tiempo del estudio. Sin embargo, las crías DR presentaron un menor incremento de peso a partir de la semana 2 con respecto al grupo CONT. En cambio, las crías hembras del grupo DHC presentaron mayor incremento de peso a partir de la semana 8 en comparación con el grupo CONT.

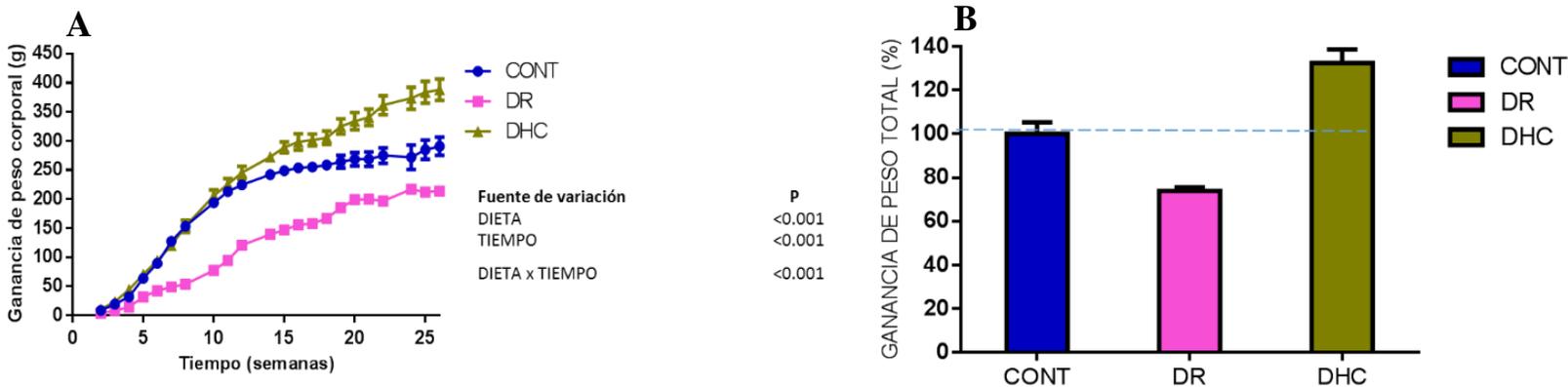


Figura 8 A). Ganancia de peso corporal de las ratas hembras debida a la ingesta de las distintas dietas bajo estudio. El inserto indica la significancia de las diferencias entre los grupos. Anova, 2 vías; B). Gráfico de barras en donde se observa el porcentaje de ganancia de peso de los grupos DR y DHC con respecto al grupo CONT (100%). Prueba t de Student, $p < 0.05$. Valores promedio \pm e.e. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

En la figura 8B se muestra que en la semana 26 el grupo DHC presenta una ganancia de peso 32.5% mayor que la ganancia de los animales CONT, mientras que la del grupo DR fue menor en un 26.06%.

3 Talla corporal

En la gráfica de la figura 9A se observa que las crías de los tres grupos presentan un incremento gradual y sostenido de talla a medida que pasan las semanas. En el caso de las crías del grupo DR, éstas presentan menor crecimiento con respecto al grupo CONT a partir de la semana 3, sin alcanzar la talla corporal de los otros grupos en la semana 26. En cambio, el grupo DHC muestra aumento de talla ligeramente mayor que el del grupo control a partir de la primera semana. Todos los grupos presentan diferencias significativas entre sí, con respecto a la dieta, el tiempo y la relación dieta-tiempo (ver inserto en la Fig. 9A). En la Figura 4B se observa que en la semana 26 la talla corporal de las ratas en los tres grupos no presenta diferencias significativas entre sí.

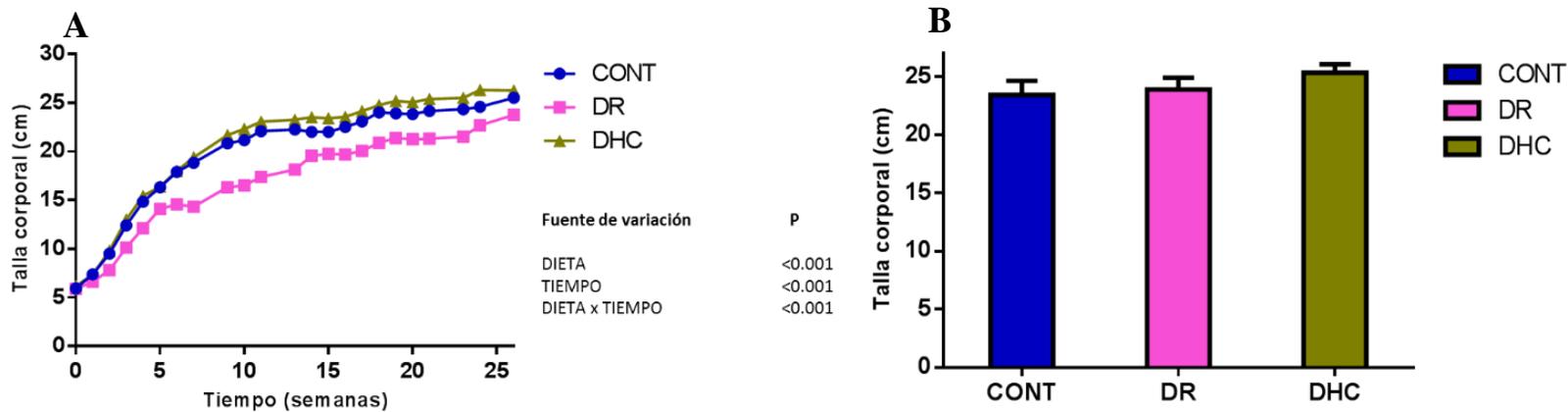


Fig. 9 A) Impacto del tipo de dieta sobre la talla corporal de ratas hembras durante su desarrollo posnatal. El inserto indica la significancia de las diferencias entre los grupos. Anova, 2 vías. B) Talla corporal de las ratas hembras obtenida a las 26 semanas de desarrollo posnatal. Prueba t de Student, $p < 0.05$. Valores promedio \pm e.e. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

5 Temperatura corporal

En la figura 10 se ilustran los valores promedio de la temperatura corporal, obtenidos a lo largo de la vida posnatal de las ratas integrantes de los tres grupos

en estudio. En la gráfica se observa que en las primeras semanas de vida (1-3), los animales del grupo DR presentan una temperatura corporal menor que la de los grupos CONT y DHC.

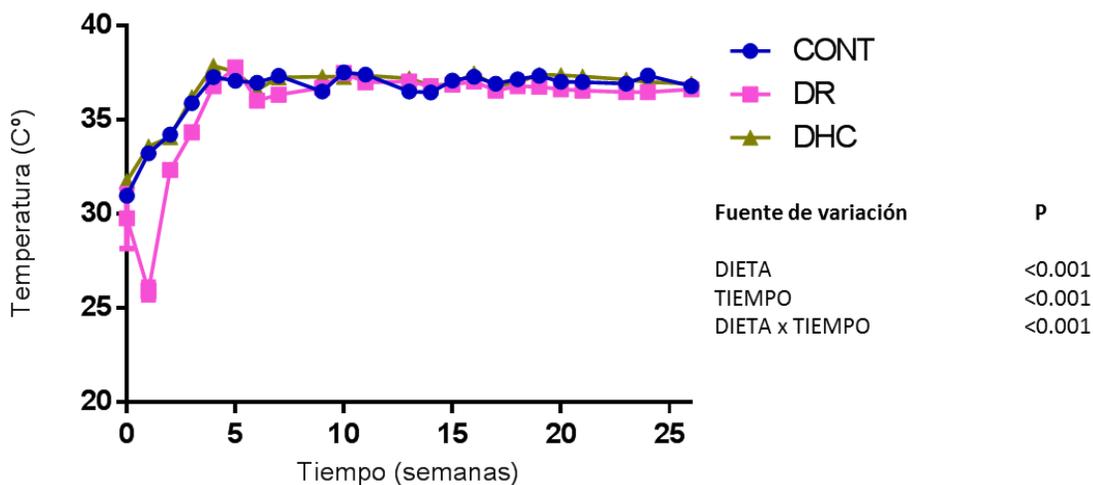


Fig. 10 Efecto del tipo de dieta sobre la temperatura de ratas hembras. Anova, 2 vías. Los insertos indican la significancia de las diferencias encontradas entre los grupos. Valores promedio \pm e.e.

Posteriormente, desde la semana 5 a la 26 tales animales mantienen temperaturas semejantes a las de los otros grupos. Esta observación podría deberse a que los animales desnutridos posiblemente no regulan apropiadamente su temperatura corporal en edades tempranas de vida (Lane *et al*, 1996). Por lo que al inicio del tratamiento se aprecian diferencias significativas en los grupos.

6 Circunferencia abdominal

En la gráfica de barras de la figura 11 se ilustran los valores promedio (\pm e.e.) de la circunferencia abdominal de las ratas de los distintos grupos control y experimentales. Como se puede observar, el grupo DHC presenta una diferencia significativa en su circunferencia abdominal con respecto a la de los grupos

CONT y DR, quienes entre si no presentan diferencias significativas al final del tratamiento; esto con ayuda del software Image J.

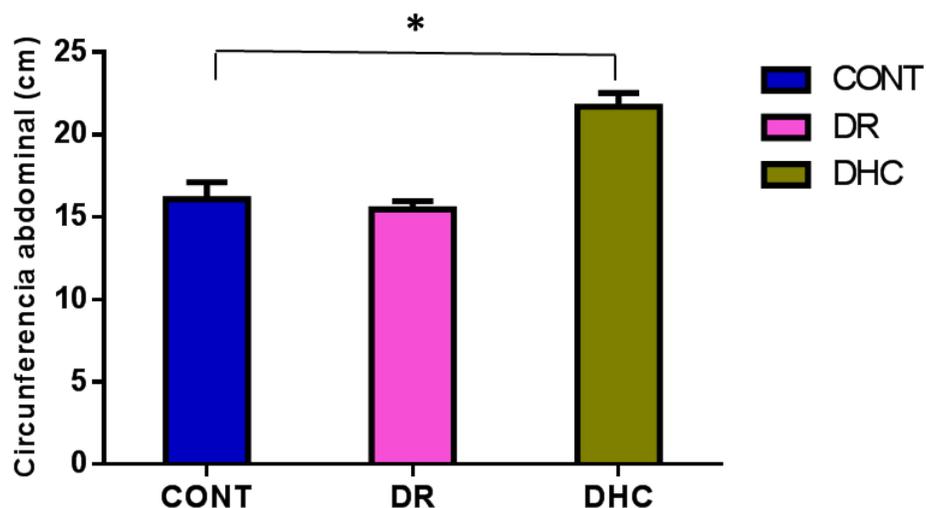


Fig. 11 Impacto del tipo de dieta sobre la circunferencia abdominal de ratas hembras. Prueba t de Student, $p < 0.05$. Valores promedio \pm e.e. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

7 Glucemia en ayuno

En la figura 12 se muestran los valores de glucemia en ayuno de los distintos grupos experimentales. Tal como se puede apreciar el grupo DR presenta menor glucemia en ayuno que los grupos CONT y DHC, presentando diferencias significativas entre sí.

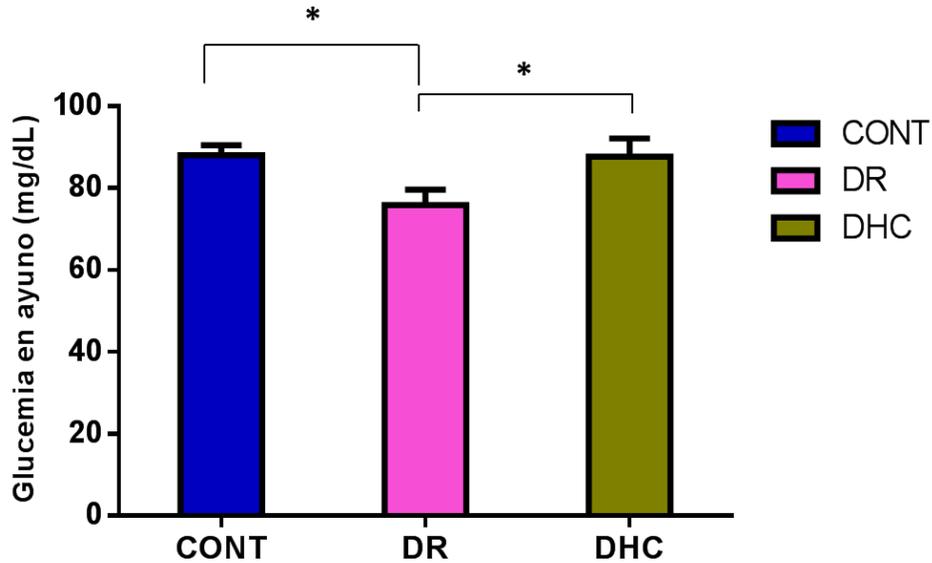


Fig. 12 Glucemia en ayuno de ratas hembras de los grupos control y experimentales Prueba t de Student, $p < 0.05$. Valores promedio \pm e.e. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido

8 Glucemia

Las gráficas mostradas en las figuras 13A y B la concentración (mg/dL) del porcentaje de glucosa sanguínea porcentaje de la concentración de glucosa sanguínea posterior a la aplicación de una solución de glucosa al 35% (2 g/Kg), respectivamente.

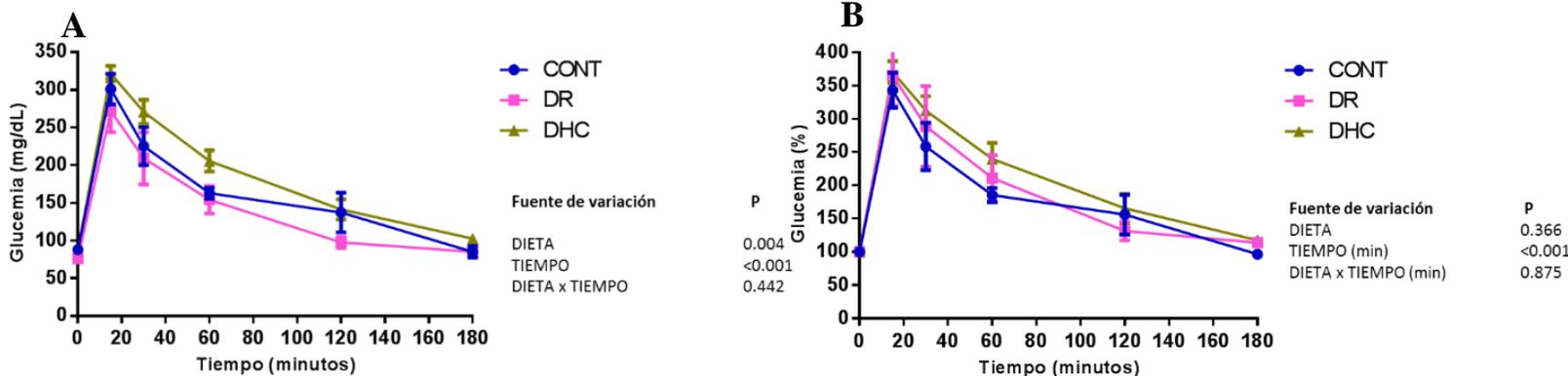


Fig. 13 A y B Comportamiento en el tiempo de la concentración (mg/dL) y el porcentaje (%) de glucosa en sangre de ratas de los grupos CONT, DR y DHC, respectivamente. Anova, 2 vías. Los insertos indican la significancia de las diferencias encontradas entre los grupos. Valores promedio \pm e.e. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

A pesar de que aparentemente las ratas del grupo DR presentan menor contenido sanguíneo de glucosa, con respecto a los grupos CONT y DHC, pero que a los 180 minutos se estabiliza en la concentración inicial; sus valores de concentración y porcentuales no presentan diferencias significativas entre sí.

9. Cantidad de Adiposidad

En la figura 14A se observan los valores de la cantidad de tejido adiposo blanco y café en gramos donde se observa que el grupo DHC posee prácticamente más del doble de peso con respecto al grupo CONT, y una cantidad muy baja que ronda prácticamente en 0 g de tejido adiposo blanco en el grupo DR.

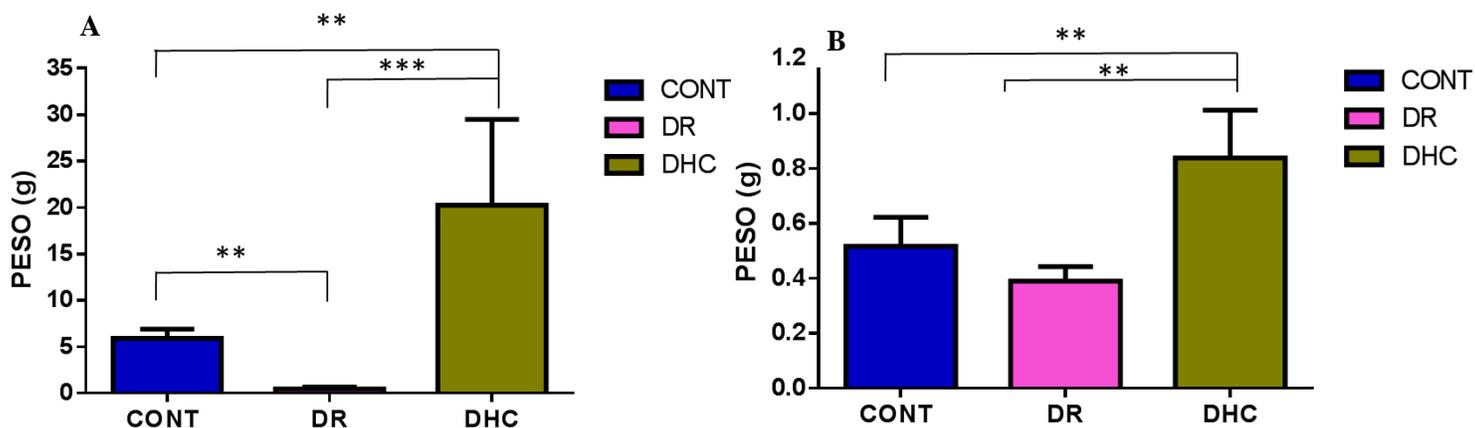


Fig. 14 A y B. Peso del tejido adiposo tanto blanco como café de ratas hembras de los grupos control y experimentales Prueba t de Student, $p < 0.05$. Valores promedio \pm e.e. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

Mientras que en la figura 14B se observa un aumento de tejido adiposo café en el grupo DHC, y un decremento mínimo en dicho tejido por parte del grupo DR con respecto al CONT.

10 Porcentaje de adiposidad

En relación con el peso del tejido adiposo blanco, hay un menor porcentaje con respecto al peso corporal de las ratas por parte del grupo DR con respecto al grupo CONT; mientras que el grupo DHC muestra un aumento en el porcentaje con respecto a las ratas CONT (Figura 15A).

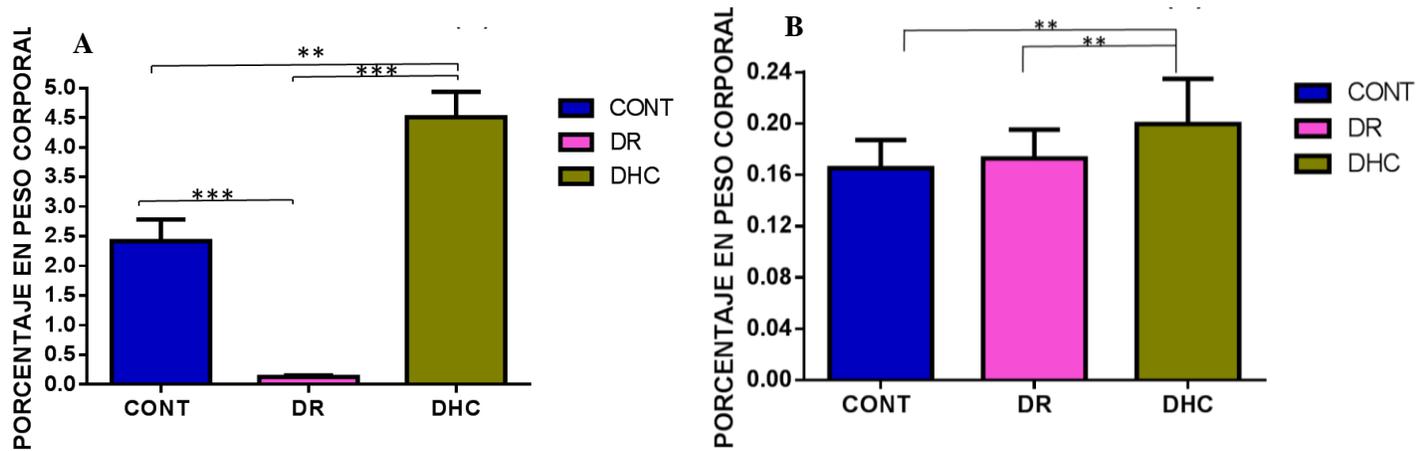


Fig. 15 A y B. Porcentaje del tejido adiposo tanto blanco como café con respecto al peso total de las ratas hembras de los grupos control y experimentales. Prueba t de Student, $p < 0.05$. Valores promedio \pm e.e. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

Contrastando al tejido adiposo blanco se encuentra el tejido adiposo café donde se analiza un incremento del porcentaje de dicho tejido en el peso corporal por parte del grupo DHC con respecto a los grupos CONT y DR, mientras que éstos dos últimos se comportan de una manera similar (Figura 15B).

Resultados conductuales

1 Campo Abierto

- Movimientos ambulatorios.

En la figura 16 A y B se ilustran los valores promedio del número de movimientos ambulatorios que realizan las ratas, el cual consistió en contar el número de veces que los animales realizaron un movimiento para desplazarse de un lado a otro del campo. Como se puede observar en esta figura, las crías hembra del grupo DHC presentan menor número de movimientos de ambulante con respecto a los grupos CONT y DR, mientras que éstos últimos no presentan diferencias significativas entre sí.

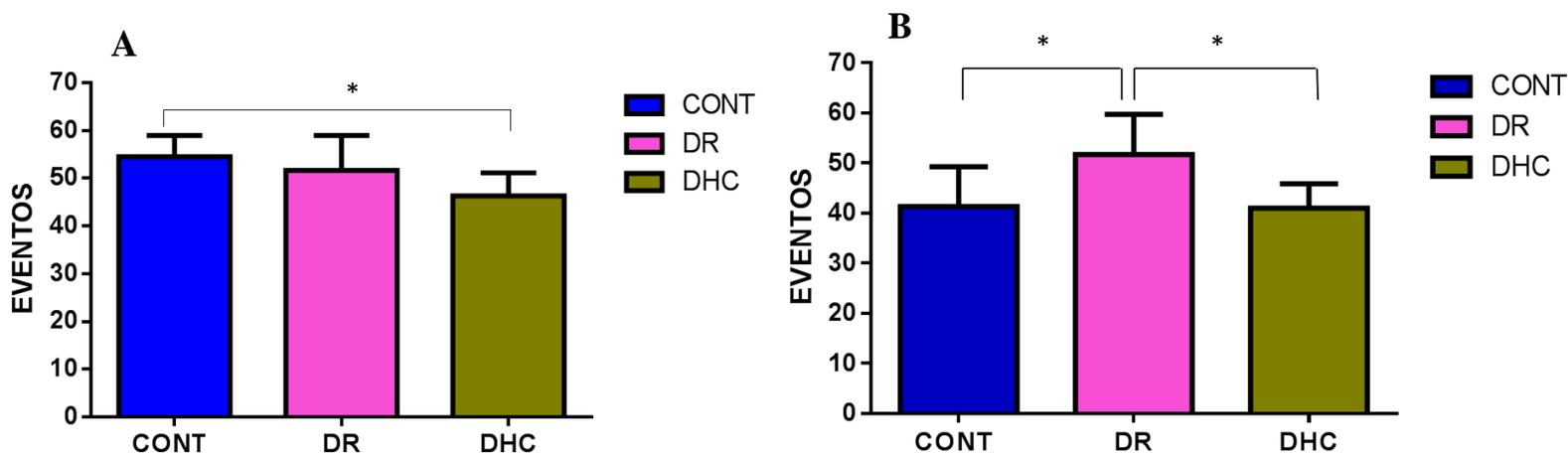


Fig. 16 A) Impacto de las dietas: balanceada para roedores (CONT); hipercalórica (DHC); restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR), sobre las veces en que realizan movimientos ambulatorios las ratas hembras (panel A) y sobre las veces que realizan movimientos no ambulatorios (acicalamiento). Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido. Los asteriscos indican diferencias estadísticamente significativas (t de Student, $p < 0.01$).

Por otra parte, la duración los movimientos ambulatorios se muestran en la figura 17 A. Como se puede observar, tanto las ratas DR como DHC tardan menor tiempo en ejecutar los movimientos ambulatorios que los animales CONT, sin determinarse diferencias significativas entre los grupos DR y DHC.

En concordancia con lo anterior, las ratas DR y DHC manifestaron mayor tiempo en la ejecución de movimientos no-ambulatorios que las ratas CONT, aunque solo el grupo DHC presentó diferencias significativas con respecto al grupo CONT, no así las del grupo DR (Figura 17 B).

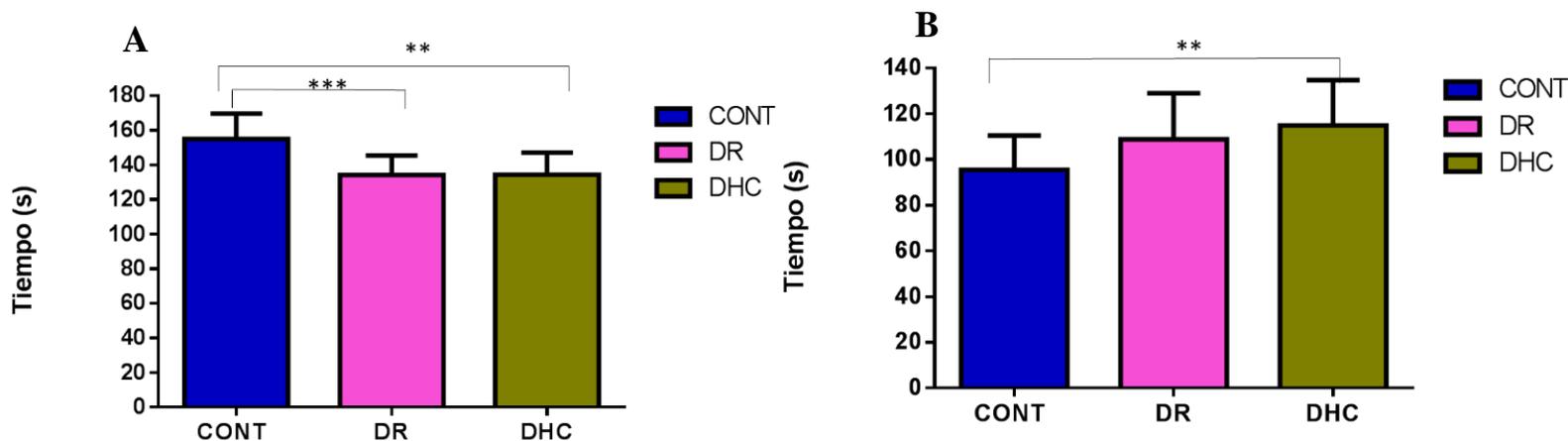


Fig. 17 A) Impacto de la dieta sobre el tiempo en que realizan movimientos ambulatorios las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). B) Impacto de la dieta sobre el tiempo que realizan movimientos no ambulatorios (acicalamiento) las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba t de Student, $p < 0.01$. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

- Tiempo en los cuadrantes

La figura 18 muestra la duración en los cuadrantes externos o internos del campo abierto. Como se puede apreciar en esta gráfica, todos los grupos de animales permanecieron más tiempo en los cuadrantes externos que en los internos, sin embargo, las ratas del grupo DR permanecieron mucho más tiempo en los cuadrantes externos que en los internos a comparación de las ratas de los grupos CONT y DHC, quienes presentaron tiempos de permanencia semejantes entre sí, tanto en los cuadrantes externos como en los internos.

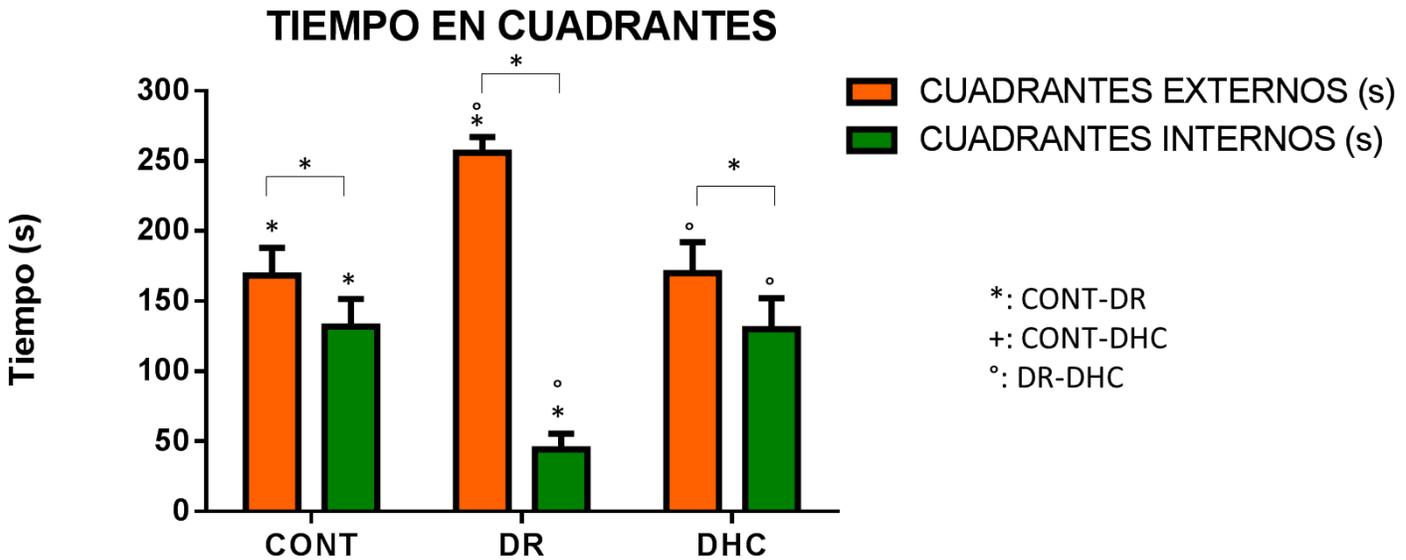


Fig. 18 Impacto de la dieta sobre el tiempo (s) en los cuadrantes de la arena en las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba t de Student, $p < 0.01$. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

- La gráfica de la Figura 19 A ilustra el tiempo promedio de inmovilidad de las ratas sujetas a las distintas dietas experimentales. Como se puede apreciar, las ratas hembras DR permanecen inmóviles durante un menor tiempo que las ratas CONT y DHC, presentando únicamente diferencias significativas con respecto al tiempo de inmovilidad de las ratas CONT, pero no con el de las ratas DHC. Por otra parte, el número promedio de levantamientos de las ratas CONT fue significativamente mayor que el de las ratas DR y DHC (Figura 19 B).

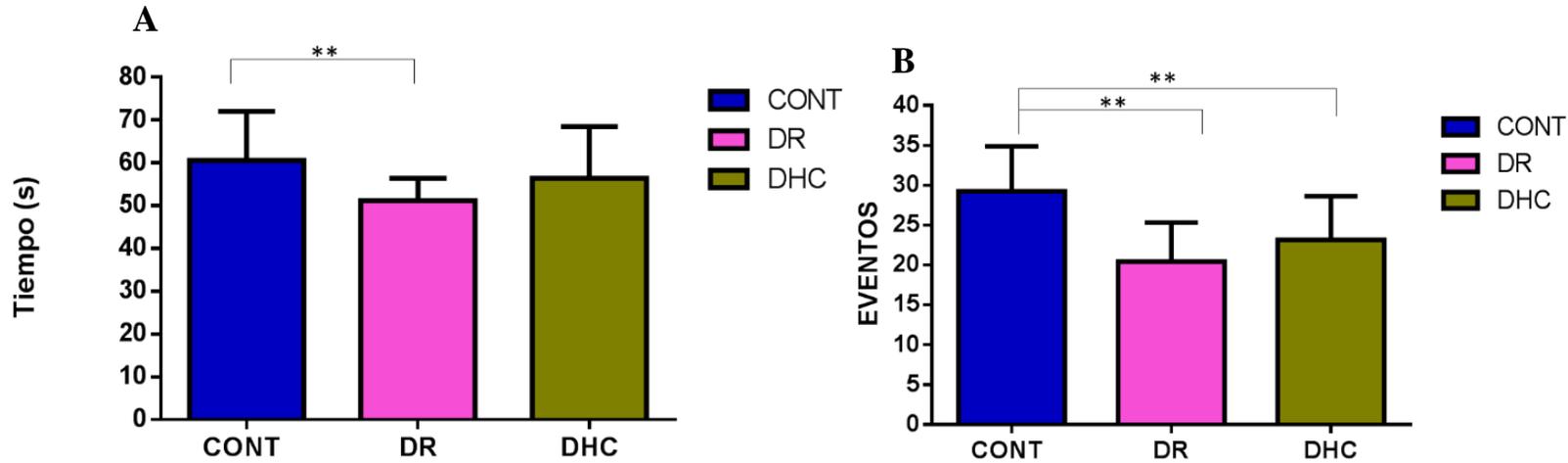


Fig. 19 A) Impacto de la dieta sobre el tiempo (s) de inmovilidad en las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba t de Student, $p < 0.01$. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido. B) El impacto de la dieta sobre el número de levantamientos realizados en las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba t de Student, $p < 0.01$. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

Con respecto a la distancia que recorren los tres grupos experimentales de ratas (CONT, DR y DHC) durante la prueba de campo abierto, éstas no presentan diferencias significativas entre sí (Fig. 20 A). Sin embargo, las ratas DR desarrollan mayor velocidad de desplazamiento que las de los grupos CONT y DHC (Fig. 20 B), posiblemente debido a que recorren la distancia recorrida (indicada en Fig. 20 A) en menos tiempo que las ratas de los otros grupos.

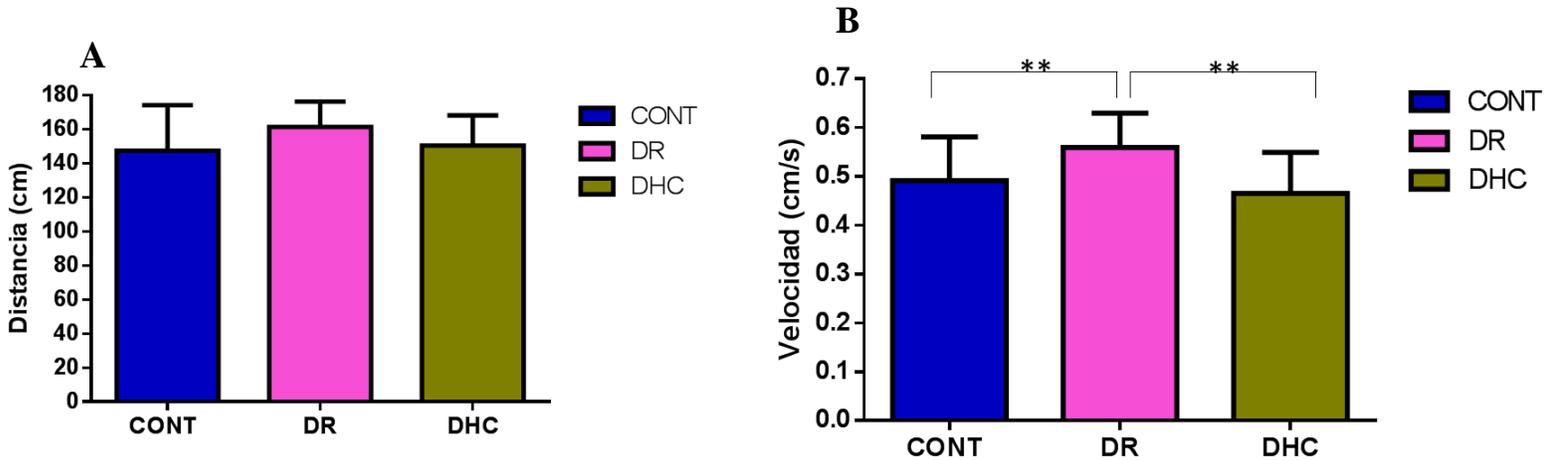


Fig. 20 A) Impacto de la dieta sobre la distancia (cm) realizadas por las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba t de Student, $p < 0.01$. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido. B) El impacto de la dieta sobre la velocidad (cm/s) realizada por las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba t de Student, $p < 0.01$. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

2 Laberinto en cruz

- Una variable a tomar fueron el número de veces en que entró la rata a los brazos abiertos y las veces que entró a los cerrados como muestra la gráfica de la figura 21. Como se puede observar, no se presentan diferencias significativas en el número de veces en que las ratas CONT entran a cada uno de los brazos. Sin embargo, tanto las ratas DR y DHC se introdujeron en un número mayor de veces a los brazos abiertos que a los brazos cerrados.

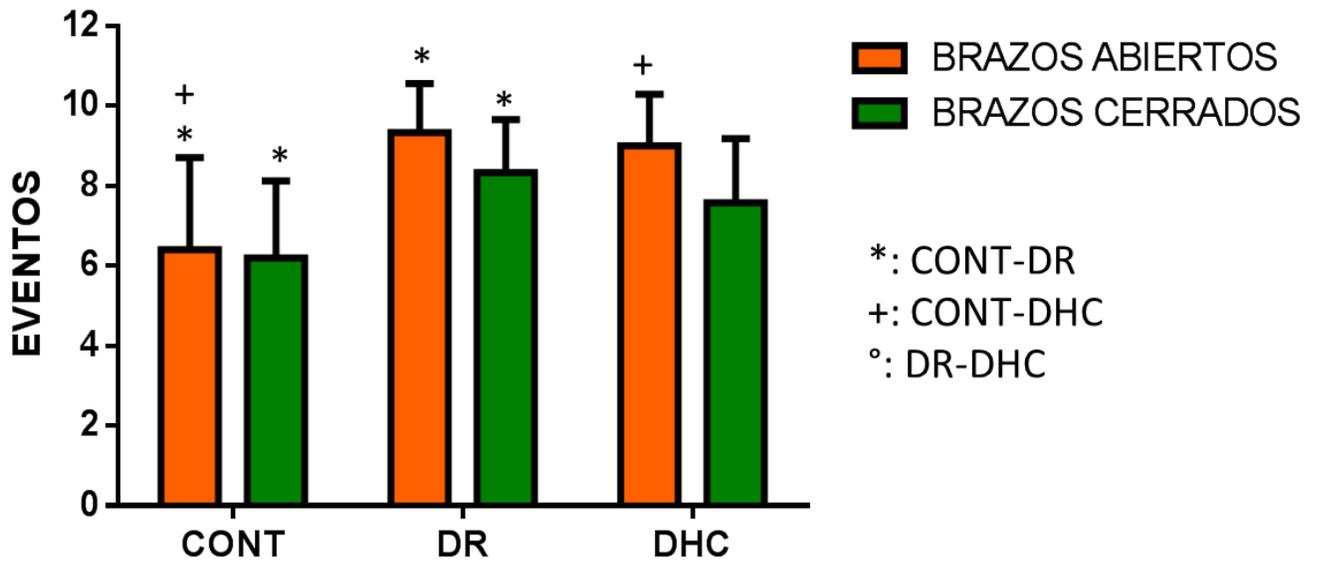


Fig. 21 Impacto de la dieta sobre el número de eventos al entrar en brazos abiertos y cerrados de la prueba de laberinto en cruz realizadas por las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba t de Student, $p < 0.01$. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

- Por otra parte, los tiempos promedio de permanencia de las ratas en los brazos cerrados como en los brazos abiertos se muestran en la Figura 22. Como se puede apreciar en esta gráfica, los tres grupos de ratas permanecen un mayor tiempo en los brazos cerrados que en los abiertos. Sin embargo, los animales DR son los que tienen menor tiempo de permanencia en los brazos abiertos y mayor tiempo en los brazos cerrados que las ratas de los grupos CONT y DHC, los cuales comparándose entre sí, permanecen en tiempos similares en ambos brazos (Figura 22).

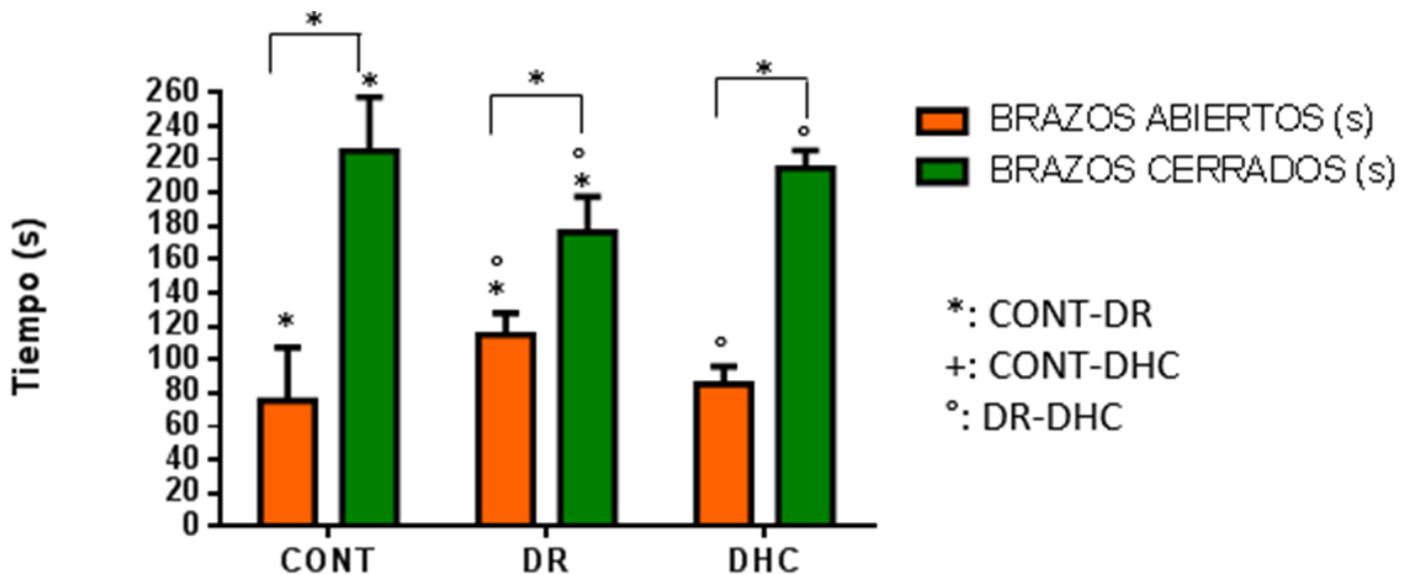


Fig. 22 Impacto de la dieta sobre el tiempo de permanencia en los brazos abiertos y en los cerrados de la prueba de laberinto en cruz realizadas por las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba t de Student, $p < 0.01$. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

3.1 Laberinto de Barnes habituación y aprendizaje

– Esta prueba toma en consideración el número de errores que cometen las ratas de los distintos grupos en la búsqueda del agujero meta (con la caja de escape) en una serie de 8 ensayos, los cuales se dividen en 3 fases: Habitación: Ensayos 1 y 2 (realizados en el primer día de la prueba); Adquisición: Ensayos 3 a 6 (días 2 al 6) y finalmente, Memoria: Ensayo 7 (día 8 de la prueba). Los resultados obtenidos en cuanto a los errores cometidos por los animales en las fases de habituación y de adquisición muestran que las ratas de distintos grupos presentaban gradualmente y de manera similar, menos errores a medida que se desarrollaba la prueba (Fig. 23).

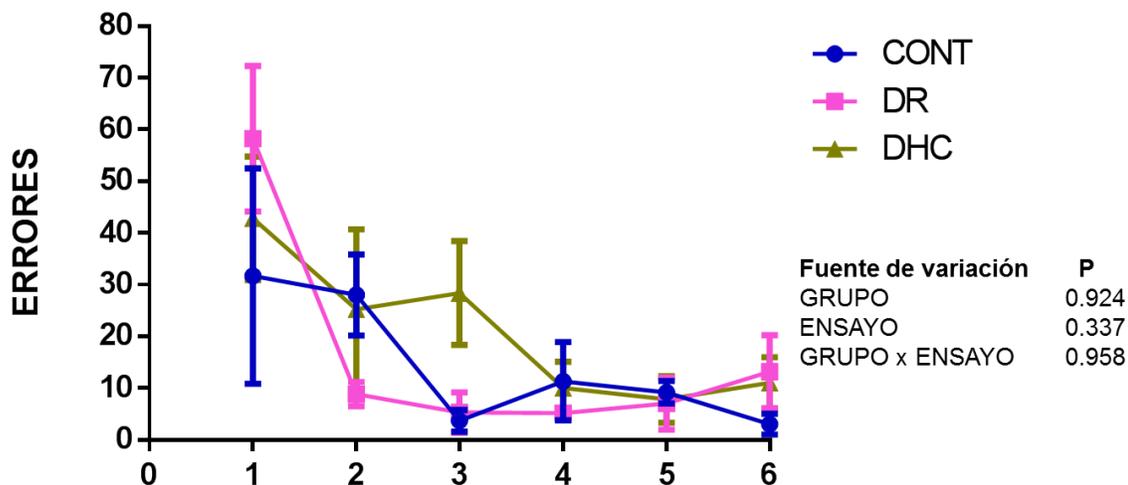


Fig. 23 Impacto de la dieta sobre el número de errores al encontrar la caja de escape cometidos en la prueba de laberinto de Barnes en las fases de habituación y aprendizaje realizadas por las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba de medidas repetidas ANOVA de dos factores. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

- Los tiempos promedio (\pm D.E.) que toman las ratas de los grupos control y experimentales en encontrar el agujero meta se muestran en la Figura 24. De igual manera que en el número de errores para localizar el agujero meta, las ratas de los 3 grupos mostraron mejor desempeño temporal a medida que se repitieron los ensayos. Sin embargo, en estas fases, se presentaron diferencias significativas entre las dietas y los ensayos. Esto es, el grupo DR presentó un mejor desempeño en localizar los agujeros meta que los grupos CONT y DHC.

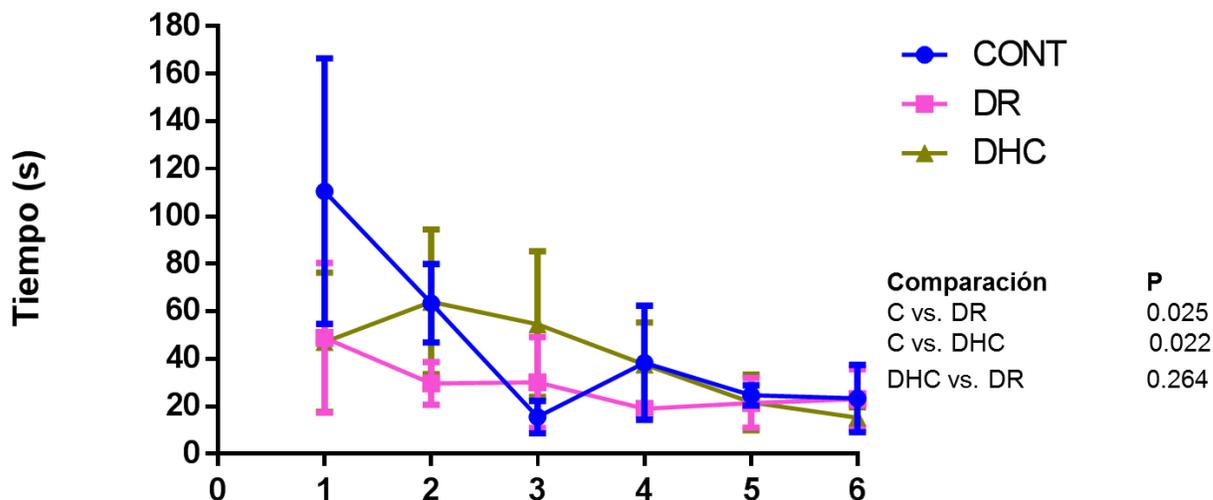


Fig. 24 Impacto de la dieta sobre el tiempo (s) que tardaron en encontrar el agujero donde se hallaba la caja de escape al realizarse la prueba del laberinto de Barnes en las fases de habituación y aprendizaje realizadas por las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba de medidas repetidas ANOVA de dos factores. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

– Con respecto al tiempo que tardaban las ratas en entrar a la caja de escape, nuevamente los animales DR tardaron menos tiempo en entrar a la caja que los animales CONT y DHC; esto se puede relacionar con la velocidad observada en la prueba de campo abierto, presentándose diferencias significativas al enfrentar todos los grupos entre sí, a lo largo de los ensayos de la fase de habituación y la fase de adquisición (Figura 25).

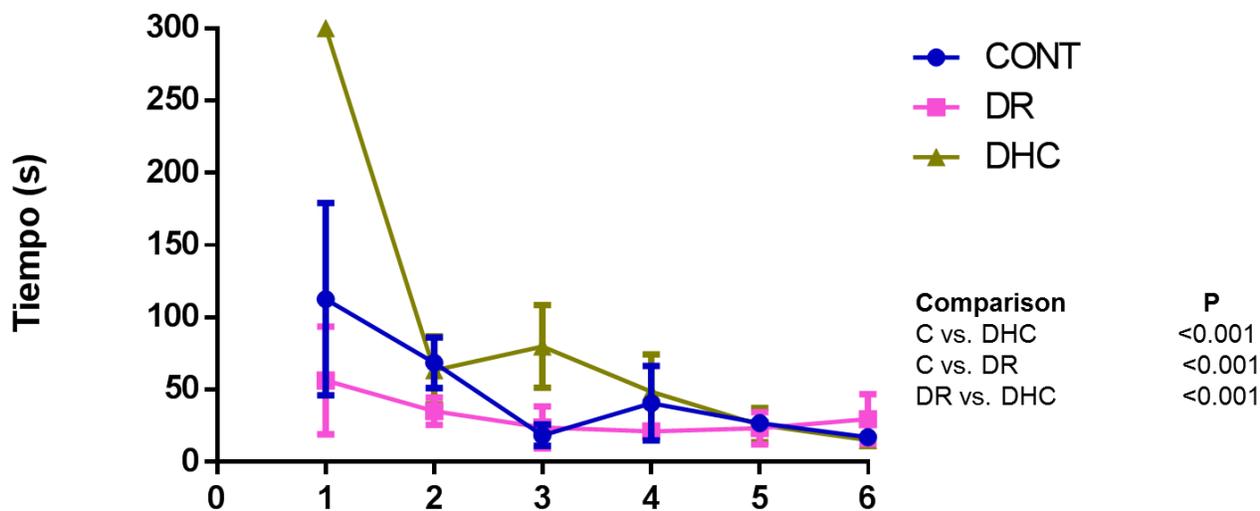


Fig. 25 Impacto de la dieta sobre el tiempo (s) que tardaron en entrar el agujero donde se hallaba la caja de escape durante la prueba del laberinto de Barnes en las fases de habituación y aprendizaje realizadas por las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba de medidas repetidas ANOVA de dos factores. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

3.2 Laberinto de Barnes Memoria

– En la fase de memoria (último ensayo, realizado 3 días después de las fases de habituación y adquisición) se determinó el número de errores que cometieron las ratas con las distintas dietas para localizar el agujero meta. Como se puede observar en la gráfica de la Figura 26, las ratas del grupo DR cometieron un mayor número de errores que los grupos CONT y DHC, no habiendo diferencias significativas entre estos dos últimos.

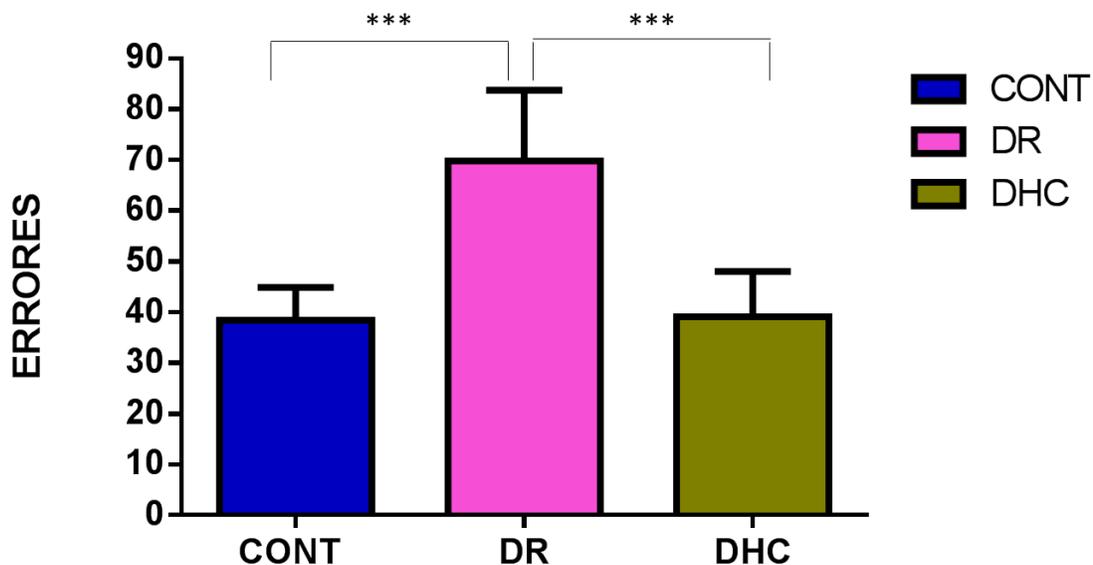


Fig. 26 Impacto de la dieta sobre el número de errores que cometieron para estar en el cuadrante meta durante la prueba del laberinto de Barnes en la fase de memoria realizadas por las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba de t de Student, $p < 0.01$. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

– La Figura 27 muestra la latencia que tardan las ratas de los distintos grupos en encontrar el agujero meta en el último ensayo de la prueba. Tal y como se puede observar, el grupo de ratas DR tardaron significativamente menos tiempo en localizar el agujero meta que las ratas CONT y una diferencia no significativa con las ratas DHC. También las ratas DCH presentan una diferencia significativa en el tiempo que tardaron en encontrar el agujero meta en comparación con el grupo CONT.

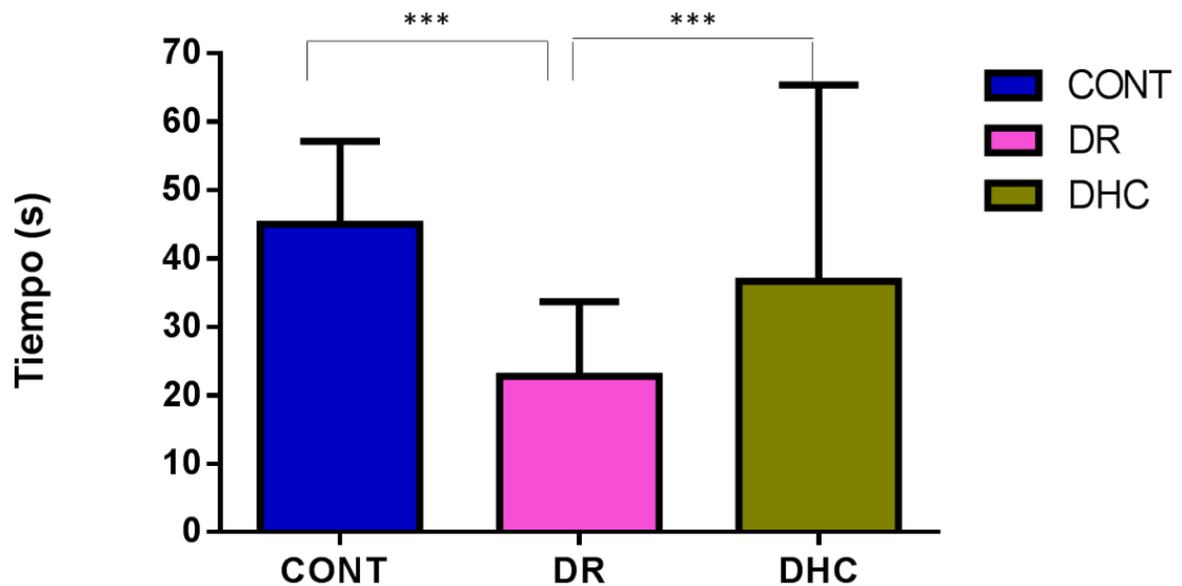


Fig. 27 Impacto de la dieta sobre el tiempo en encontrar el agujero meta durante la prueba del laberinto de Barnes en la fase de memoria realizadas por las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba de t de Student, $p < 0.01$. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

- Por otra parte, las ratas DHC permanecen mayor tiempo en el cuadrante meta que las CONT y DR, las cuales no presentan diferencia significativa entre sí (Fig. 28).

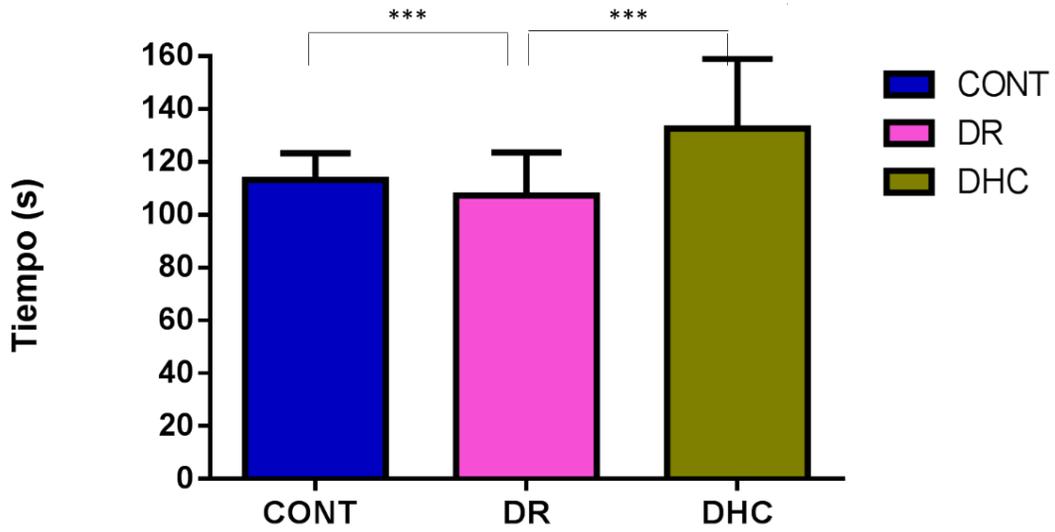


Fig. 28 Impacto de la dieta sobre el tiempo de permanencia en el cuadrante meta durante la prueba del laberinto de Barnes en la fase de memoria realizadas por las ratas hembras alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Prueba de t de Student, $p < 0.01$. Valores promedio \pm desviación estándar. (CONT): grupo control; (DHC): grupo obeso y (DR): grupo desnutrido.

Discusión

El objetivo del presente estudio en su primera fase fue la caracterización de modelos animales que permitiesen el análisis del efecto de la desnutrición o la obesidad sobre el metabolismo energético y la morfometría de ratas hembras. Mientras que durante su segunda fase el objetivo fue poner a prueba el modelo animal empleado, por medio de pruebas conductuales (actividad locomotora, ansiedad, memoria y aprendizaje).

Morfología y metabolismo

De acuerdo a la clasificación de Gómez y colaboradores (1956), la cual establece las deficiencias de crecimiento relacionadas con la gravedad de la desnutrición, así como las tablas de crecimiento para valorar el crecimiento físico de las ratas realizado por Cossio-Bolaños *et al* (2013), el menor peso corporal mostrado por las ratas hembras del grupo DR, la mínima adiposidad, tanto de tejido adiposo blanco como del café que presenta este grupo de animales en comparación con el de las ratas normo-alimentadas, se podría considerar que éstas presentan un grado severo de desnutrición, además de que en una revisión realizada por Franco y colaboradores (2019) mencionan que existe un retraso en el crecimiento por parte de las ratas desnutridas, por lo que se puede explicar las deficiencias morfológicas y metabólicas en las ratas con dieta restringida de nuestro estudio.

En contraste, las ratas del grupo DHC alcanzan un 132.5% de sobrepeso además de tener un 8.9% de tejido adiposo blanco, siendo éstos valores semejantes a los reportados por Buyukdere *et al* (2019), quienes determinan la adiposidad de ratas sujetas a dietas hipercalóricas, mientras que en respecto con el tejido adiposo café poseen 0.04% mayor por parte de las DHC con respecto al que

poseen los controles; dicho tejido adiposo es el encargado principalmente de la termogénesis, por lo que al analizar la temperatura observa que no hay diferencias significativas entre ambos grupos (García *et al*, 2017). Por lo anterior y de acuerdo a la clasificación realizada por Socarrás *et al* (2002) las ratas hembras con DHC utilizadas en este estudio presentan una obesidad de tipo moderada.

En cuanto a la ingesta de alimento y calorías por parte del grupo DHC con respecto al grupo CONT esta es semejante a la reportada por Díaz-Urbina *et al* (2018), quienes señalan que el grupo CONT consume mayor cantidad de alimento, esto debido a que la leptina es una hormona principalmente segregada por los adipocitos, por lo que la saciedad ocurre con menor ingesta de alimento (Moreno y Martínez, 2002); pero el grupo DHC tiene un mayor consumo de calorías, lo cual podría explicar parcialmente el acelerado crecimiento corporal que manifiestan las ratas del grupo DHC, con respecto al grupo CONT.

Por otra parte, los valores obtenidos en la prueba de glucemia aplicada a las ratas del grupo DHC son semejantes a los reportados por Srinivasan y colaboradores (2005), muestran que en el minuto 30 las ratas obesas presentan un rango de 200-250 mg/dL de glucemia en la sangre, que son aproximadamente 50 mg/dL menor al reportado en nuestro estudio, pero al final del tiempo (180 minutos) llegan a tener una glucemia en sangre similar a las ratas de los otros dos grupos.

En cambio, las ratas DR presentan al inicio del tratamiento menor talla corporal que las del grupo CONT, lo que podría deberse a la escasa ingesta proteínica de este grupo de animales, concordando ello con lo reportado por Friedman *et al* (1998). Además, se ha demostrado que la desnutrición proteínica durante los primeros días de edad provoca una notable influencia negativa sobre el crecimiento y el desarrollo celular (Widdowson *et al*, 1963).

Por otro lado, la concentración de glucosa sanguínea que presenta el grupo DR son cercanos a los obtenidos por Zambrano y colaboradores (2006), quienes observan que el grupo de ratas con dieta restringida (30%) presentan una reacción a la tolerancia de glucosa muy cercana a la del grupo control, de manera semejante a lo observado en este trabajo. En cambio, las ratas DR presentan una glucemia en ayuno que es menor a la de los grupos CONT y DHC. Prácticamente en todos los grupos de animales de nuestro estudio muestran valores equivalentes a una glucemia normal, es decir, no alcanzan los niveles de glucemia necesarios para considerarse tener síndrome metabólico, según Hernández y colaboradores (2012). Sin embargo, considerando las alteraciones que sufren los animales DR y DHC en los demás parámetros analizados (peso, talla, ingesta de alimento y de calorías), se podría considerar que las ratas de los grupos DR y DHC presentan desnutrición severa y obesidad moderada, respectivamente en animales machos de 6 meses de edad.

Conducta

De acuerdo a la prueba de laberinto elevado en cruz, las ratas DR presentan un mayor grado de ansiedad como menciona Rodgers y Dalvi en 1997, y Korte y De Boer en 2003, puesto que señalan que el porcentaje de entradas y el tiempo invertido en cada brazo constituyen a un índice de ansiedad primario debido a que pasan mayor tiempo en los brazos abiertos que las ratas CONT, esto siguiendo la interpretación propuesta por Komada y colaboradores (2008); lo cual concuerda con experimentos previos de Dueñas (2012), quién muestra que la separación materna temprana provoca un incremento en la ansiedad en las crías que es similar a la que presentan las crías desnutridas de nuestro estudio.

En la literatura se señala que las ratas machos con una dieta alta en calorías presentan una elevada ansiedad y un deterioro en cuanto a cuestiones cognitivas debido a que en algunos casos se llegan a presentar casos de neuroinflamación, y en dietas con poco valor nutrimental puede haber un exceso de glutamato, presentando excitotoxicidad (Jiménez-Balado, 2019). Sin embargo, en estudios como los de Hwang *et al* (2010) y los de Lanza *et al* (2014) se muestra que las ratas hembras con dieta hipercalórica se comportan de manera semejante a las ratas controles y que las neuronas del hipocampo no manifiestan alteraciones apreciables en las ratas sometidas a dietas obesogénicas, con respecto a las del grupo con dietas normales. Los resultados obtenidos en tales estudios concuerdan con las observaciones realizadas en el presente trabajo. Por el contrario, las ratas sometidas a dieta restringida además de tener afectaciones metabólicas, presentan alteraciones cognitivas, tales como un incremento en el nivel de la ansiedad y una reducción en la memoria y aprendizaje con respecto a las ratas controles, lo cual está de acuerdo con múltiples reportes experimentales (Hwang *et al*, 2010; Lanza *et al*, 2014).

En relación con la actividad locomotora (prueba de campo abierto), nuestros resultados muestran que las ratas con dieta DHC presentan un incremento modesto en los movimientos no ambulatorios (acicalamiento y levantamientos) y en el tiempo que permanecen en los cuadrantes externos, aunque estos no presentaron diferencias significativas con respecto a las ratas controles. Lo anterior indica que las ratas, con un cierto grado de obesidad, manifiestan una ansiedad semejante a la de las ratas controles, lo cual tiene relación con algunos estudios realizados en ratas hembras (López, 2017). En cambio, las ratas con dieta DR pasan un tiempo similar en ambos brazos durante la prueba de laberinto elevado en cruz, y en los cuadrantes externos en la prueba de campo

abierto lo que indica que poseen mayor grado de ansiedad que las ratas controles, esto es debido a que se ve modificada su conducta natural que es estar en lugares cerrados y oscuros (Miranda *et al*, 2009).

En relación a la memoria y el aprendizaje, en una revisión realizada por Martí-Nicolovius y Arévalo-Rosa (2018), se menciona que las ratas macho que se mantienen en una dieta restringida presentan problemas de aprendizaje y memoria cuando son adultas, de igual manera a lo que acontece en el presente estudio, aunque cabe señalar que en la prueba de habituación y aprendizaje tuvieron un pequeño retraso; pero al final de dichas pruebas llegan a tener un aprendizaje similar al de las ratas CONT, en cambio se observó que en la prueba de memoria las ratas DR cometen una mayor cantidad de errores para encontrar el agujero meta. En comparación de las ratas obesas; Hwang *et al* (2010) mediante una prueba de memoria y aprendizaje llamada *step-down*, encuentran que las ratas hembras no presentan diferencias significativas entre los grupos DHC y el grupo CONT, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en este estudio con la prueba del Laberinto de Barnes, en la que se evidencia básicamente que el aprendizaje y la memoria de las ratas hembras obesas son semejantes a las controles.

La observación de que las ratas hembras obesas presentan comportamientos de ambulantaje y cognitivos (ansiedad, memoria y aprendizaje) semejantes a las ratas hembras control, lo cual permite sugerir que en las primeras se presentan mecanismos o procesos de neuroprotección que les ayudan a reducir o minimizar las alteraciones provocadas por la dieta rica en grasas y azúcares. Posiblemente, las acciones neuroprotectoras estén asociadas al incremento en los niveles séricos de estradiol (Cordero *et al*, 2012), resultante del aumento de grasas corporales en los animales con obesidad, el cual, junto a otras hormonas

sexuales, particularmente los estrógenos, así como algunos de los receptores a los mencionados podrían ejercer acciones protectoras de las funciones cognitivas mediadas por el hipocampo y la corteza prefrontal (Zárate *et al*, 2017). De igual manera, un aumento en la concentración de progesterona sanguínea facilitaría el desarrollo de las células de Purkinje localizadas en el cerebelo, que participan activamente en la planeación de los movimientos ambulatorios (Zárate *et al*, 2017). Por el contrario, las ratas sometidas a desnutrición presentan decrementos significativos en los parámetros cognitivos y de ambulante determinados en este estudio, lo que va en paralelo con el poco contenido de grasa corporal, característica de los animales sujetos a privación alimenticia prolongada. Cabe mencionar que dicho efecto neuroprotector por parte de las hormonas sexuales femeninas, se ven disminuidos al llegar a una edad adulta al presentarse el climaterio donde hay un déficit de estrógenos, esto provoca que se manden señales de neuroinflamación, causando por consecuencia la muerte celular (Vallejo, 2018).

Por otra parte, Coppin *et al* (2014) demostraron que las ratas macho obesas presentan un decremento en la memoria de trabajo con respecto a los animales control, lo que es contrario a lo que se observó en nuestro estudio, en donde reportamos que las ratas hembras sometidas a una dieta hipercalórica mantienen un comportamiento cognitivo similar al de las ratas controles, así como estudios realizados por Eslava-González y colaboradores (2018) donde a un grupo de ratas (machos) les dan bebidas altas en azúcares, y observan un incremento considerable de peso, y de igual manera un aumento considerable en la ansiedad en comparación de las ratas que bebieron agua simple; ésta última medida por el laberinto elevado en cruz, mostrando diferencias en nuestro estudio donde las ratas (hembras) sometidas a una dieta alta en calorías tuvieron una ansiedad

similar al de las ratas (hembras) controles. Dicho esto, se re-afirma la proposición de que las hormonas sexuales femeninas participan en la neuroprotección de las ratas obesas, debido a que las proteínas secretadas por tejido adiposo están activamente involucradas en la homeostasis de energía y la regulación de la función neuroendócrina autonómica y función inmune (Tovar y Ayala, 2017). En cambio, las ratas hembras con dieta restringida muestran menor grado de aprendizaje y memoria que las ratas controles, lo cual se asemeja a lo reportado por Souza y *et al* (2011) en ratas macho. Por lo anterior, se abre la posibilidad de que exista una estrecha asociación entre los niveles séricos de las hormonas sexuales femeninas con la posible neuroprotección sugerida en el presente estudio. Sin embargo, es recomendable el realizar estudios avocados a analizar tal posibilidad.

Conclusiones

- La hipótesis propuesta fue en primera instancia aceptada, puesto que las ratas con restricción calórica tuvieron afectaciones conductuales, así como retraso en parámetros morfológicos y mostraron alteraciones metabólicas estructurales, así como en las pruebas cognitivas realizadas, donde se observó una mayor ansiedad, y un decremento en la memoria con respecto a las ratas controles.
- La segunda hipótesis propuesta fue nula, puesto que en primera instancia las ratas sometidas a una dieta hipercalórica se observó que en el metabolismo no hay alteraciones; mientras que la estructura está alterada teniendo un mayor peso que las ratas controles. En las pruebas cognitivas realizadas no se observan alteraciones significativas con respecto a las ratas controles.

Bibliografía

- Acevedo-Triana César. (2012). La hipótesis de continuidad mental no supone la validez de los modelos. Consultado el 4 de marzo de 2019 en <http://neurociencia-neurofilosofia.blogspot.com/2012/12/la-hipotesis-de-continuidad-mental-no.html>
- Aguilar Cordero, M., González Jiménez, E., García López, P., Álvarez Ferre, J., & Padilla López, C. A. (2012). Obesidad y niveles séricos de estrógenos: importancia en el desarrollo precoz del cáncer de mama. *Nutrición Hospitalaria*, 27(4), 1156-1159.
- Ávila, A. C. Q., & Barreto, P. (2015). Desarrollo motor en niños con desnutrición en Tunja, Boyacá. *Facultad Nacional de Salud Pública: El escenario para la salud pública desde la ciencia*, 33(1), 15-21.
- Barker, D. J. P., & Clark, P. M. (1997). Fetal undernutrition and disease in laterlife. *Reviews of reproduction*, 2(2), 105-112.
- Barrett ES, Sefair AV., & O'Connor TG. (2017). Estrés materno prenatal en contexto: fisiología del estrés materno, inmunología, neuroendocrinología, nutrición y desarrollo infantil. En: Rajendram R., Preedy V., Patel V. (eds) Dieta, nutrición y programación fetal. Nutrición y salud. Humana Press, Cham
- Baxter, MF, Latorre, JD, Koltés, DA, Dridi, S., Greene, ES, Bickler, SW., & Bottje, WG. (2018). Evaluación de un modelo de rehabilitación nutricional en dos pollos de engorde modernos y su ancestro de aves de la selva: un modelo para comprender mejor la desnutrición infantil. *Fronteras en nutrición*, 5, 18.
- Bolívar, P. A. Q. (2019). La malnutrición: más allá de las deficiencias nutricionales. *Trabajo Social*, 21(1), 219-239.

- Borda Pérez, M. (2007). La paradoja de la malnutrición. *Salud Uninorte*, 23(2).
- Buyukdere, Y., Gulec, A., y Akyol, A. (2019). La dieta de la cafetería aumentó la adiposidad en comparación con la dieta alta en grasas en ratas macho jóvenes. *PeerJ*: e6656.
- Calzada León, R. (2019). De desnutrición a obesidad. Consultado el 15 de marzo de 2019 en <http://repositorio.pediatrica.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/1480>
- Castro García, H. (2019). Programación metabólica asociada al exceso de grasa corporal. Efectos de la reversión de la dieta de cafetería (modelo de postcafetería) antes de la gestación sobre la descendencia y efectos directos de la dieta en ratas jóvenes. *Doctoral dissertation, Universitat de les Illes Balears*.
- Contu L., & Hawkes C. A. (2017). A review of the impact of maternal obesity on the cognitive function and mental health of the offspring. *Review of International Journal of Molecular Sciences*, 18(5), 1093.
- Coppin, G., Nolan-Poupart, S., Jones-Gotman, M., & Small, D. M. (2014). Working memory and reward association learning impairments in obesity. *Neuropsychologia*, 65, 146-155.
- Corvalán, C., Garmendia, M. L., Jones-Smith, J., Lutter, C. K., Miranda, J. J., Pedraza, L. S., & Stein, A. D. (2017). Nutrition status of children in Latin America. *Obesity Reviews*, 18, 7-18.
- Cossio-Bolaños, M., Gómez Campos, R., Vargas Vitoria, R., Fogaça, H., Tadeu, R., & Arruda, M. D. (2013). Curvas de referencia para valorar el crecimiento físico de ratas machos Wistar. *Nutrición Hospitalaria*, 28(6), 2151-2156.

- Dávila-Torres, J., González-Izquierdo, J. D. J., & Barrera-Cruz, A. (2015). Obesity in Mexico. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53(2), 240-249.
- de Souza, AS., Fernandes, FS., & Tavares do Carmo, MDG. (2011). Efectos de la malnutrición materna y la rehabilitación nutricional postnatal en los ácidos grasos del cerebro, el aprendizaje y la memoria. *Opiniones de nutrición*, 69 (3), 132-144.
- Díaz-Urbina, D., Escartín-Pérez, R. E., López-Alonso, V. E., & Mancilla-Díaz, J. M. (2018). Efectos de una dieta con alto contenido de grasas sobre patrones conductuales alimentarios. *Acta Colombiana de Psicología*, Vol. 21, no. 1 (jul.-dic. 2018); p. 95-105.
- Dueñas, Z. (2012). Efectos de la separación materna temprana sobre el desempeño en el laberinto en cruz elevado en ratas adultas. *Acta Biológica Colombiana*, 17(1), 129-142.
- Durán, P. (2004). Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la "hipótesis de Barker". *Archivos argentinos de pediatría*, 102(1), 26-34.
- Escobar, C., Ángeles-Castellanos, M., Bautista, E. N. E., & Buijs, R. M. (2016). Food during the night is a factor leading to obesity. *Revista Mexicana de Trastornos Alimentarios*, 7(1), 78-83.
- Eslava-González, L. L., Henao-Pacheco, M. A. B. E. L., Escaño, M., & Dueñas, Z. (2018). In rats, consumption of black drinks, normal or light, increases corporal weight and anxiety. *Revista Med*, 26(1), 7-13.
- FAO, WFP, IFAD. 2012. The state of food insecurity in the world 2012. Economic growth is necessary but not sufficient to accelerate reduction of hunger and malnutrition. Rome: FAO; 2012.

- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). The State of Food Insecurity in the World. (2011). <http://www.fao.org/publications/sofi/en>
- Franco, A. E. C., García, S. G. S., Tumbaco, G. G. B., & Zambrano, R. M. G. (2019). Alteraciones endocrinológicas y metabólicas de las enfermedades crónicas. *RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento*, 3(1), 1150-1163.
- Friedman, S. M., Rodriguez, P. N., Olivera, M. I., Bozzini, C., Norese, F. L. O. R. E. N. C. I. A., Gamba, C. A., & Boyer, P. M. (1998). Enanismo por desnutrición: cronodinamia de los procesos metabólicos en ratas. *Medicina (B Aires)*, 58(3), 282-6.
- García Torres, D., Castellanos González, M. F., Cedeño Morales, R., Benet Rodríguez, M., & Ramírez Arteaga, I. (2017). Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay*, 7(1), 131-151.
- Georgieff, MK. (2007). La nutrición y el desarrollo del cerebro: prioridades de nutrientes y medición. *La revista estadounidense de nutrición clínica*, 85 (2), 614S-620S.
- Gomez, F., RAMOS, G., Frenk, S., CRAVIOTO, M., Chavez, R., & Vazquez, J. (1956). Mortality in second and third degree malnutrition. *Journal of tropical pediatrics*, 2(2), 77-83.
- González-Jiménez, E., & Schmidt Río-Valle, J. (2012). Regulación de la ingesta alimentaria y del balance energético: factores y mecanismos implicados. *Nutrición Hospitalaria*, 27(6), 1850-1859.
- Hernández Tamayo, M., Miguel Soca, P. E., Hidalgo, M. M., Rodríguez Graña, T., & Escofet, S. N. (2012). Caracterización del síndrome metabólico en pacientes adultos con obesidad. *Medisan*, 16(03), 341-347.

- Hita, M. E. G., Macías, K. G. A., & Enríquez, S. S. (2006). Regulación neuroendócrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Investigación en salud*, 8(3), 191-200.
- Hoeijmakers L., Lucassen P. & Korosi A. (2015). The interplay of early-life stress, nutrition, and immune activation programs adult hippocampal structure and function. *Front Mol. Neuroscience*, 7: 103.
- Hwang, L. L., Wang, C. H., Li, T. L., Chang, S. D., Lin, L. C., Chen, C. P., & Chiou, L. C. (2010). Sex differences in high-fat diet-induced obesity, metabolic alterations and learning, and synaptic plasticity deficits in mice. *Obesity*, 18(3), 463-469.
- Jácome, A. P., Hernández, G. M. G., Gutiérrez, G. V., Guillén, L. E. F., & Pérez, A. L. D. J. L. (2017). Efectos de la malnutrición en el aprendizaje y rendimiento escolar en niños preescolares en Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México. *Lacandonia*, 6(1), 99-102.
- Ji Y., Wu Z., Dai Z., Sun K., Wang J. & Wu. G. (2015). Nutritional epigenetics with a focus on amino acids: implications for the development and treatment of metabolic syndrome. *JNutrBiochemic*. 27:1-8.
- Jiménez-Balado J., (2019). Glutamato (neurotransmisor): definición y funciones. *Psicología y mente*. Consultado el 28 de julio del 2019 en <https://psicologiaymente.com/neurociencias/glutamato-neurotransmisor>
- Juárez, J., & de la Paz, M. (2010). Modificación del receptor a leptina por efecto de la serotonina en hipocampo de rata. *Doctoral dissertation, Universidad Autónoma Queretana*.
- Keunen, K., Van Elburg, RM, Van Bel, F., & Benders, MJ. (2015). Impacto de la nutrición en el desarrollo cerebral y sus implicaciones neuroprotectoras después del parto prematuro. *Investigación pediátrica*, 77 (1-2), 148.

- Komada, M., Takao, K., & Miyakawa, T. (2008). Elevated plus maze for mice. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (22), e1088.
- Korte, S. M., & De Boer, S. F. (2003). A robust animal model of state anxiety: fear-potentiated behaviour in the elevated plus-maze. *European journal of pharmacology*, 463(1-3), 163-175.
- Lane, MA, Baer, DJ, Rumpler, WV, Weindruch, R., Ingram, DK, Tilmont, EM. & Roth, GS. (1996). La restricción calórica disminuye la temperatura corporal en monos rhesus, consistente con un mecanismo antienvjecimiento postulado en roedores. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias*, 93(9), 4159-4164.
- Lanza, J. F., Caimari, A., del Bas, J. M., Torregrosa, D., Cigarroa, I., Pallàs, M., & Escorihuela, R. M. (2014). Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PloS one*, 9(1), e85049.
- Latorre, L. F. G. (2015). Elaboración de material histológico didáctico en embriología con embriones de rata. *Morfología*, 7(2), 10-28.
- López, M. T. R. (2017). Efecto de la dieta materna restringida e hipercalórica en el estado metabólico y conductual de la descendencia: implicaciones en el sistema endocannabinoide. *Doctoral dissertation, Universidad Complutense de Madrid*.
- Lindsay, KL, Buss, C., Wadhwa, PD, & Entringer, S. (2018). La interacción entre la nutrición y el estrés en el embarazo: implicaciones para la programación fetal del desarrollo cerebral. *Psiquiatría biológica*.
- Martí Nicolovius, M., & Arévalo García, R. (2018). Envejecimiento y memoria: efectos de la restricción calórica. *Revista de Neurología*, 66(12), 415-422.

- Mataix J. (2008). Nutrición y alimentación humana “II. Situaciones fisiológicas y patológicas”. Tomo II. Editorial Ergon, Madrid pp: 753.
- McKnight, J. R., Satterfield, M. C., Li, X., Gao, H., Wang, J., Li, D., & Wu, G. (2011). Obesity in pregnancy: problems and potential solutions. *Front Biosci (elite ed)*, 3, 442-452.
- Miranda, D. A., Conde, C. A., Celis, C., & Corzo, S. P. (2009). Modelado del comportamiento de ratas en laberinto en cruz elevado basado en redes neuronales artificiales. *Revista Colombiana de Física*, 41(2), 406.
- Moreno Fernández, R. D., Pedraza, C., & Gallo, M. (2013). Neurogénesis hipocampal adulta y envejecimiento cognitivo. *Escritos de Psicología (Internet)*, 6(3), 14-24.
- Moreno MJ, Martínez JA. (2002) El tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. *An Sist Sanit Navar*, 25 Suppl 1:29-39
- Muquinche Usca de Lourdes, M., & Valencia Olalla, G. E. (2019). Propuesta Educativa sobre Alimentación para la prevención de malnutrición dirigida a madres con hijos menores de 5 años de la localidad de Yaruquíes, Ecuador. *Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores*, 6(2).
- Neisy, P. R., Yamilet, A. L., Mirelys, P. R., Belkys, Y. M., & Tania, C. G. (2018). Biomodelos en el estudio de la obesidad. *Morfovirtual2018*.
- Nigg, JT, Johnstone, JM, Musser, ED, Long, HG, Willoughby, MT, & Shannon, J. (2016). Trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH) y sobrepeso / obesidad: nuevos datos y metanálisis. *Revisión de la psicología clínica*, 43, 67-79.
- Ovesen, P., Rasmussen, S., & Kesmodel, U. (2011). Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstetrics & Gynecology*, 118(2), 305-312.

- Psicologíaeficaznl. (2015). Modelos Animales en Psicología: Test de Campo Abierto. Consultado el 4 de marzo de 2019 en <https://psicologiaeficaznl.wordpress.com/2015/11/20/modelos-animales-en-psicologia-test-de-campo-abierto/>
- Ramírez-Jaspeado, R., Palacios-Rojas, N., Funes, J., Pérez, S., & Donnet, M. L. (2018). Identificación de áreas potenciales en México para la intervención con maíz biofortificado con zinc= Identification of potential areas in México for intervention with biofortified high-zinc maize.
- Rashak, HA, Sánchez-Pérez, HJ, Abdelbary, BE, Bencomo-Alarm, A., Enríquez-Ríos, N., Gómez-Velasco, A., & Restrepo, BI. (2019). Diabetes, desnutrición, migración y comunidades indígenas: tuberculosis en Chiapas, México. *Epidemiología e infección*, 147.
- Rivera-Dommarco, J. Á., Cuevas-Nasu, L., González de Cosío, T., Shamah-Levy, T., & García-Feregrino, R. (2013). Desnutrición crónica en México en el último cuarto de siglo: análisis de cuatro encuestas nacionales. *salud pública de méxico*, 55, S161-S169.
- Rkhzay-Jaf J., O'Dowd J. F., & Stocker C. J. (2012). Maternal obesity and the fetal origins of the metabolic syndrome. *Current cardiovascular risk reports*, 6(5), 487-495.
- Rodgers, R. J., & Dalvi, A. (1997). Anxiety, defence and the elevated plus-maze. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 21(6), 801-810.
- Rueda-Orozco, PE, Montes-Rodríguez, CJ, Soria-Gómez, E., Méndez-Díaz, M., & Próspero-García, O. (2008). El deterioro de la actividad de los endocannabinoides en el estriado dorsolateral retrasa la extinción de la conducta en una tarea de memoria de procedimiento en ratas. *Neurofarmacología*, 55 (1), 55-62.

- Sáenz de Pipaón, M. (2017). Nutrición del recién nacido de muy bajo peso. [XVII Congreso de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría (SEINAP), 6 y 7 de octubre de 2017]. *Revista Española de Pediatría*, 73(4), 266-267.
- Satterfield, M. C., McKnight, J. R., Li, X. L., & Wu, G. (2011). Nutrition, epigenetics, and vascular function. *Nutrition, Epigenetic Mechanisms, and Human Disease*, 125-139.
- Shamah-Levy, T., Villalpando, S., Mundo-Rosas, V., Cruz-Góngora, V. D. L., Mejía-Rodríguez, F., & Méndez Gómez-Humarán, I. (2013). Prevalencia de anemia en mujeres mexicanas en edad reproductiva, 1999-2012. *salud pública de méxico*, 55, S190-S198.
- Siega-Riz, A. M., & Gray, G. L. (2013). Gestational weight gain recommendations in the context of the obesity epidemic. *Nutrition reviews*, 71(suppl_1), S26-S30.
- Socarrás Suárez, M. M., Bolet Astoviza, M., & Licea Puig, M. E. (2002). Obesidad: tratamiento no farmacológico y prevención. *Revista Cubana de Endocrinología*, 13(1), 0-0.
- Srinivasan, K., Viswanad, B., Asrat, L., Kaul, C. L., & Ramarao, P. (2005). Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological research*, 52(4), 313-320.
- Stein, A. D., Zybert, P. A., Van de Bor, M., & Lumey, L. H. (2004). Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: The Dutch Hunger Winter. *International Journal of Epidemiology*, 33(4), 831-836.
- Toni, R.; Malaguti, A.; Benfenati, F., & Martini, L. (2004): The human hypothalamus: a morpho-funtional prespective. *J Endocrinol. Invest.* 27 (Supl. 6): 73-94.

- Tovar Rodríguez, J. M., & Ayala Ruiz, A. (2017). Función gonadorreguladora de la leptina. *Revista del Hospital Juárez de México*, 71(3), 111-119.
- Troncoso, J., Lamprea, M., Cuestas, D., & Múnera, A. (2010). El estrés agudo interfiere con la evocación y promueve la extinción de la memoria espacial en el laberinto de Barnes. *Acta Biológica Colombiana*, 15(1).
- Valenzuela, B., & Nieto, K. A. H. N. (2003). Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Revista chilena de pediatría*, 74(2), 149-157.
- Valenzuela Peraza, A., Martínez Avila, M. A., Granados Rojas, L., Romero Villena, M. L., & Barragán Mejía, G. M. (2004). Efecto de la desnutrición pre y posnatal y la exposición posnatal a vapores de tolueno sobre el desempeño en campo abierto en ratas. *Archivos de neurociencias (México, DF)*, 9(3), 125-130.
- Vallejo Maldonado, S. (2018). Terapia hormonal de la menopausia, ¿por qué prescribirla? *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(1), 51-59.
- Wang, J., Wu, Z., Li, D., Li, N., Dindot, S. V., Satterfield, M. C. & Wu, G. (2012). Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. *Antioxidants and redox signaling*, 17(2), 282-301.
- Widdowson, EM, & McCance, RA. (1963). El efecto de los períodos finitos de desnutrición en diferentes edades sobre la composición y el posterior desarrollo de la rata. *Actas de la Royal Society de Londres. Serie B. Ciencias biológicas*, 158(972), 329-342.
- WorldHealthOrganization (WHO). (2016). ¿Qué es la malnutrición? <http://www.who.int/features/qa/malnutrition/es/>

- World Health Organization (WHO). (2017). Malnutrición: no se trata solamente de hambre. <http://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/malnutrition-it-s-about-more-than-hunger>
- World Trade Organization (WTO). Who are de developing countries in the WTO? https://www.wto.org/english/tratop_e/devel_e/d1who_e.htm
- Wu G., Imhoff-Kunsch B., & Girard AW. (2012). Paediatric and Perinatal Epidemiology. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1365-3016. Vol. 26 Suppl 1, pp. 4-2.
- Zambrano, E., Bautista, C. J., Deas, M., Martinez-Samayoa, P. M., Gonzalez-Zamorano, M., Ledesma, H., & Nathanielsz, P. W. (2006). A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex-and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. *The Journal of Physiology*, 571(1), 221-230.
- Zainuddin, M. S. A., & Thuret, S. (2012). Nutrition, adult hippocampal neurogenesis and mental health. *British medical bulletin*, 103(1), 89.
- Zárate, S., Stevnsner, T., & Gredilla, R. (2017). Role of estrogen and other sex hormones in brain aging. Neuroprotection and DNA repair. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 430.