



Universidad Nacional Autónoma de México

---

---

**Facultad de Psicología**  
**División de Estudios Profesionales**

Impacto de la dieta alta en grasa  
sobre la memoria en un modelo animal  
de obesidad juvenil

**T E S I S**

Que para obtener el título de:  
**Licenciado en Psicología**

**P R E S E N T A:**  
**Arturo Hernández Matias**

Director: **Dr. Daniel Osorio Gómez**

Revisor: **Dr. David Natanael Velázquez**  
**Martínez**



**Facultad  
de Psicología**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Octubre 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Neurobiología del Aprendizaje y la Memoria, a cargo del Dr. Federico Bermúdez Rattoni, en el Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México, con apoyo económico de CONACyT (CAR 273553), del Programa Especial de Apoyo a la Investigación UAM 2019 para la Dra. Kioko R. Guzmán-Ramos y de DGAPA-PAPIIT (IA201420).

Agradezco a la M.V.Z. Claudia V. Rivera Cerecedo, responsable de la Unidad del Bioterio del Instituto de Fisiología Celular, por su apoyo en el alojamiento, mantenimiento y cuidado de los animales empleados en este proyecto, así como por las facilidades otorgadas para el uso de sus instalaciones.

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi alma máter, en ella me forjé y a ella me debo. Siempre me proveyó de cuanto fuera necesario para alimentar mi intelecto y mi humanidad. Gracias por impulsar mi desarrollo profesional y mi sentido de responsabilidad y compromiso con la sociedad.*

*A todos los miembros del sínodo por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y por sus comentarios, sugerencias y observaciones para fortalecer el contenido del mismo.*

*Al Dr. Daniel Osorio, a quien considero un investigador digno de admirar por su encomiable dedicación y por su compromiso de formar recursos humanos competentes y con amplio sentido crítico, poniendo sus conocimientos siempre a disposición de quien lo necesite. Muchas gracias por inspirar en mí la vocación de entender el mundo a la luz de la ciencia, por ser guía y ejemplo de quienes perseguimos el sueño de ser científicos.*

*A mi madre, por sostenerme todos los días con su inacabable amor, por ayudarme a crecer y confiar en mí incluso cuando me siento incapaz. Gracias por estar siempre y dar todo, sea para reconfortarme al tropezar o para abrazar mis logros; tu fuerza y coraje me motivan a seguir adelante. A ti te dedico mi admiración y todos mis éxitos. Te amo mamá.*

*A mi padre, por mostrarme lo importante que es la responsabilidad, la determinación y la disciplina para alcanzar tus objetivos, y por procurar mi bienestar de forma incansable. Han sido muchos nuestros desencuentros, pero ahora puedo entender que incluso en esos momentos hay enseñanzas valiosas que rescatar. Gracias papá.*

*A mis hermanas, por el infinito cariño, las carcajadas y la complicidad. Esto también es por y para ustedes, mujeres fuertes y de espíritu inquebrantable que han sorteado las adversidades con entereza. Viviré siempre siguiendo su ejemplo.*

*A mis amigos y compañeros de laboratorio, por la camaradería, por su siempre oportuna ayuda en cada experimento y por los entrañables momentos de alegría dentro y fuera del BL-201.*

*A Daniela, con quien he podido experimentar los sentimientos más preciados y conmovedores de mi vida. Una mujer poseedora de tantas virtudes que a veces desconoce pero que para mí son imposibles de ignorar. A ella le agradezco por ser parte de mi felicidad, por ser luz en momentos de incertidumbre, por las risas incontrolables, por acompañarme a sanar heridas pendientes, por mostrarme lo que valgo, por la ternura que veo en sus ojos al mirarme, por permitirme verla crecer en sus logros y motivarla a ir por más, por lo hermosa que se siente la vida al caminar tomando su mano. A su lado no existen dudas, miedos ni dolor, siempre encuentro paz.*

*Gracias eternas por compartirme tanto de ti. Te amo.*

*“La memoria guardará lo que valga la pena, ella no pierde lo que merece ser salvado”*

– Eduardo Galeano

# ÍNDICE

<b>Resumen .....</b>	<b>8</b>
<b>I. Introducción.....</b>	<b>9</b>
<b>II. Antecedentes</b>	
2.1 La obesidad en números.....	15
2.2 Generalidades de la obesidad .....	17
2.3 Impacto de la obesidad en etapas juveniles.....	19
2.4 Obesidad y cerebro .....	21
2.5 Generalidades de la memoria .....	23
2.6 Abordaje experimental de la obesidad.....	25
2.7 Abordaje experimental de los periodos del desarrollo.....	27
2.8 Abordaje experimental de la memoria.....	29
<b>III. Justificación .....</b>	<b>32</b>
<b>IV. Objetivos e hipótesis</b>	
4.1 Objetivo general .....	33
4.2 Objetivos específicos .....	34
<b>V. Método</b>	
5.1 Animales y dieta .....	35
5.2 Cirugía e implantación de cánulas guía .....	37
5.3 Evaluaciones conductuales.....	39
5.3.1 Condicionamiento de aversión al olor (COA). .....	39
5.3.2 Memoria de reconocimiento de objetos (ORM). .....	40
5.3.3 Laberinto acuático de Morris (MWM). .....	41
5.4 Evaluación neuroquímica (microdiálisis en libre movimiento) .....	43
5.5 Evaluaciones metabólicas .....	45

5.5.1 Prueba intraperitoneal de tolerancia a la glucosa (IPGTT). .....	45
5.5.2 Prueba intraperitoneal de sensibilidad a la insulina (IPITT). .....	46
5.6 Análisis estadísticos .....	46
<b>VI. Resultados</b>	
6.1 Peso y grasa visceral .....	49
6.2 Metabolismo de la glucosa (IPGTT e IPITT) .....	51
6.3 Memoria espacial (MWM).....	54
6.4 Memoria de reconocimiento (ORM) .....	57
6.5 Memoria aversiva (COA).....	59
6.6 Concentración extracelular de neurotransmisores .....	62
<b>VII. Discusión .....</b>	<b>65</b>
<b>VIII. Conclusiones.....</b>	<b>83</b>
<b>IX. Referencias .....</b>	<b>84</b>



## Resumen

La obesidad es una enfermedad que ha emergido como producto de una alimentación hipercalórica excesiva y la adquisición de hábitos sedentarios. Recientemente, han surgido investigaciones que relacionan a las dietas obesogénicas con el deterioro cognitivo y alteraciones emocionales. Dichas afectaciones sugieren que el cerebro puede ser particularmente susceptible al impacto de estas dietas, especialmente durante edades tempranas. En este proyecto se evaluó el funcionamiento de diferentes tipos de memoria en ratas *Wistar* adultas expuestas durante su juventud a un régimen alimenticio hipercalórico de tres meses con 45 % del aporte calórico proveniente de lípidos. Se analizaron los efectos conductuales empleando tres protocolos: laberinto acuático de Morris, memoria de reconocimiento de objetos y condicionamiento de aversión al olor. Asimismo, se monitoreó la actividad neuroquímica en el núcleo basolateral de la amígdala durante la adquisición del condicionamiento mediante microdiálisis en libre movimiento. La evaluación a largo plazo indica un efecto bidireccional de la dieta alta en grasa sobre la memoria: mientras que se observan deficiencias en la recuperación de información espacial y en el reconocimiento de objetos, la aversión hacia el estímulo olfativo incrementa significativamente. El análisis de la concentración de neurotransmisores en la amígdala muestra un aumento en los niveles extracelulares de noradrenalina y glutamato tras la presentación del estímulo condicionado e incondicionado, respectivamente. Estos hallazgos sugieren que el consumo excesivo de grasas en etapas juveniles tiene un efecto diferencial sobre la memoria dependiendo del tipo de información que se codifica, debilitando el recuerdo de configuraciones espaciales y de la familiaridad de estímulos neutros, pero exacerbando los recuerdos con carga emocional negativa a través de cambios en la neurotransmisión glutamatérgica y noradrenérgica.

## I. Introducción

Entender el funcionamiento de la mente constituye el fin último que persigue el ser humano, es su aspiración más trascendente y quizá la más difícil a la que se haya enfrentado. Atrás han quedado las explicaciones basadas en especulaciones o interpretaciones místicas, hoy el estudio de lo mental es un asunto enteramente científico, llevado a cabo por las neurociencias, las cuales nos aproximan a la comprensión de cómo la infinidad de circuitos que componen al sistema nervioso permiten a los organismos codificar, interpretar, almacenar y utilizar la información que reciben del exterior, para adaptarse a las exigencias de un entorno en constante cambio (Squire et al., 1996).

No se puede hablar de una neurociencia única, sino de muchas de ellas, que tienen en la mira objetivos muy puntuales. Así, en las ciencias del cerebro convergen infinidad de disciplinas, perspectivas y enfoques, desde la neurociencia del desarrollo hasta la neurociencia computacional, desde la neurofisiología hasta la neuropsicología, desde el estudio de moléculas hasta el estudio de la cognición (Albright et al., 2000; Milner et al., 1998). Todos estos campos de conocimiento, junto con muchos más, constituyen el enorme arsenal experimental que nos ha permitido establecer un marco conceptual común para conocer la estructura, mecanismos operacionales y funciones de los grandes sistemas neurales.

Dentro de esta enorme estructura interdisciplinaria se encuentra la neurociencia cognitiva, cuyo surgimiento se dio a partir de la idea de que las técnicas y conceptos propios de la neurobiología de sistemas podían ser útilmente aplicados al análisis de la cognición (Milner et al., 1998). Esta disciplina se encarga del estudio de los sustratos neurales y mecanismos biológicos que subyacen

a procesos mentales como la percepción, atención, lenguaje, funcionamiento ejecutivo, aprendizaje y memoria (Squire et al., 1996), siendo estos dos últimos fenómenos de especial interés para el desarrollo de esta investigación.

Nuestra vida mental depende en buena medida de lo que aprendemos y recordamos. Normalmente no advertimos lo trascendente que es recordar quiénes somos y qué sabemos, ni nuestra capacidad para aprender nueva información; es hasta que nos vemos desprovistos de estas facultades que nos damos cuenta de que la vida sin memoria se convierte en un confuso enredo de hechos sin relación alguna, lo que eventualmente repercute en otras capacidades cognitivas y como consecuencia, en nuestra funcionalidad cotidiana (Kandel et al., 2014).

La importancia de la memoria para la función mental fue reconocida muy temprano en la historia de la humanidad. En la Antigua Grecia, Aristóteles ya describía a la memoria como una extensión de los sentidos que incorporaba el paso del tiempo desde la experiencia sensorial real; a partir de ese momento, mentes destacadas han tratado de dilucidar la interrogante de cómo aprendemos y recordamos (Albright et al., 2000). Actualmente, con los avances tecnológicos y teóricos de los que disponemos, se han podido examinar aquellas ideas básicas –aunque trascendentes– propuestas hace miles de años, y continúan siendo una pieza clave para nuestro entendimiento sobre la memoria, la cual hoy es descrita como una propiedad fundamental inherente a los sistemas cerebrales que modifica nuestra cognición y comportamiento a través de la experiencia (Eichenbaum, 2016).

Poco a poco, las voces que se preguntaron en dónde se almacena la información, qué sistemas o conexiones cerebrales están involucrados, o qué eventos celulares y moleculares sustentan los tipos particulares de aprendizaje y memoria, comenzaron a ser escuchadas. Al día de hoy sabemos que la memoria no es una secuencia lineal de eventos que culmina en un recuerdo indeleble, sino

un conjunto de varios procesos dinámicos que llevan a codificar, consolidar, recuperar, actualizar e integrar información reciente a conocimientos previos (Sara, 2016). Sabemos también que, debido a que el cerebro está organizado en varios sistemas funcionales, existen múltiples formas de memoria que tienen distintas características anatómicas, funcionales y de procesamiento de la información, haciendo que su almacenamiento no se dé en un solo lugar ni en una sola forma (Morris et al., 1988).

Han pasado más de 50 años desde que el trabajo pionero de Brenda Milner revolucionó a la neurociencia cognitiva al demostrar que ciertas formas explícitas de memoria requieren de estructuras cerebrales específicas para su adquisición y retención (Scoville y Milner, 1957). Ella describió el caso del paciente neurológico más famoso de la literatura; a Henry Molaison, conocido sólo como H.M. por mucho tiempo, se le extrajo gran parte de los lóbulos temporales para aliviar las fuertes crisis epilépticas que padecía. Si bien después de la operación las convulsiones desaparecieron, H.M. se enfrentaba a una nueva condición: La cirugía parecía haberle quitado la capacidad para formar nuevos recuerdos. Estudios posteriores confirmarían que, tanto en humanos como en otros animales, las estructuras alojadas en la región temporal medial del cerebro intervienen en aspectos declarativos de la memoria (Burwell et al., 1996; Martinez y Kesner, 2014).

A su vez, los avances en el desarrollo de modelos experimentales de aprendizaje y memoria condujeron a las neurociencias a un hallazgo que sería crucial para la construcción de su cuerpo teórico: la capacidad plástica de las neuronas. A principios del siglo pasado, Santiago Ramón y Cajal (citado en Morris et al., 1988) sugirió la posibilidad de que el aprendizaje produce cambios morfológicos prolongados en las células nerviosas que alteran la efectividad de sus conexiones, y que estos cambios pueden servir como mecanismo para la formación de recuerdos. Años después,

el psicólogo canadiense Donald Hebb estableció un principio en el que la actividad celular conjunta en una sinapsis conduciría al fortalecimiento de esa conexión sináptica (Hebb, 1949).

Décadas más tarde, los estudios realizados por Eric Kandel en *Aplysia californica*, así como los hechos por Timothy Bliss y Terje Lømo en 1973, comprobarían los planteamientos propuestos por Ramón y Cajal y Hebb. Por un lado, los procesos de aprendizaje en el modelo de *Aplysia* llevaban a cambios funcionales y estructurales en vías sensoriomotoras específicas que persistían por días (Kandel y Spencer, 1968); por el otro, la estimulación eléctrica de alta frecuencia de las principales vías sinápticas del hipocampo de conejo resultaba en un incremento duradero en la eficiencia de las sinapsis estimuladas (Bliss y Lømo, 1973). Tales cambios sinápticos pueden expresarse como alteraciones morfológicas en la arquitectura de la arborización neuronal, específicamente aumentos en el volumen y cantidad de espinas dendríticas en las sinapsis potenciadas (Bosch y Hayashi, 2012). Gracias a estas y otras preparaciones experimentales que relacionan la función celular con cambios en la conducta, quedó demostrado que el aprendizaje y la memoria son consecuencia directa de los mecanismos de plasticidad (Sara, 2016).

A todos estos hallazgos se les sumarían otros en los años venideros gracias al rápido desarrollo de nuevas tecnologías que están permitiendo niveles de indagación sobre la función cerebral nunca imaginados en los albores del milenio (Mayford et al., 1997). Así, el surgimiento de finos métodos moleculares ha llevado a la producción de organismos modificados genéticamente (Wang et al., 2020), al control óptico o químico de poblaciones específicas de neuronas (Goshen et al., 2011), o al empleo de mecanismos epigenéticos que cambian la expresión de ciertos genes sin alterar la secuencia del ADN (Sase et al., 2019). Se espera que la combinación de estas nuevas técnicas genéticas con el análisis de la función sináptica mediante nuevos enfoques electrofisiológicos y técnicas de imagenología in vivo (algunas de ellas con resolución subcelular y precisión temporal

del orden de los milisegundos), proporcione un poderoso conjunto de herramientas que nos conduzca hacia avances provechosos en la incesante búsqueda del engrama (Liu et al., 2012).

Hemos sido testigos de descubrimientos verdaderamente emocionantes acerca de los mecanismos biológicos del aprendizaje y la memoria, pero el progreso hecho hasta el momento debe considerarse sólo como el inicio de un largo camino por recorrer. De hecho, las neurociencias aún se enfrentan a desafíos apremiantes; uno de ellos tiene que ver con la generación de soluciones aplicadas a estados patológicos o degenerativos que afectan el funcionamiento cerebral (Albright et al., 2000). La gran complejidad de enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia, la depresión, el trastorno bipolar o estados ansiosos, ha repercutido de manera negativa en el conocimiento que tenemos de ellas y, frustrantemente, seguimos sabiendo muy poco acerca de sus sustratos y mecanismos celulares (Higgins y George, 2013). Ante este escenario, queda claro que el futuro de las neurociencias requiere de aproximaciones mucho más dinámicas de los procesos que describe, que contribuyan a la comprensión de las aberraciones en la actividad de las células y los circuitos que caracterizan a distintas alteraciones del cerebro, y que propongan alternativas para enfrentar a las enfermedades neurodegenerativas que por tanto tiempo han eludido los esfuerzos de la comunidad científica (Higgins y George, 2013; Kandel et al., 2014).

Cada vez es más amplia la evidencia de que la memoria y el aprendizaje son vulnerables a múltiples factores adicionales a los que típicamente se conocen; condiciones de las que poco se sospechaba hasta hace algunos años y que hoy se asocian con disfunciones cognitivas de consideración (Cordner y Tamashiro, 2015). Tal es el caso de la obesidad –cuya relación con el cerebro se pensaba únicamente en términos de patología vascular–, pues estudios recientes sugieren que el

exceso de peso y sus diferentes comorbilidades (diabetes, hipertensión, dislipidemias, etc.) se vinculan con un bajo desempeño cognitivo e incrementan hasta en un 50 % el riesgo de presentar algún tipo de demencia (Pasinetti y Eberstein, 2008).

Se han propuesto una gran cantidad de mecanismos para explicar cómo ocurren los déficits cognitivos producto de la obesidad: carga genética, desregulación en la producción de hormonas como la insulina o la leptina, mayor presencia de proteínas proinflamatorias, cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, disminución en la expresión de factores neurotróficos, disfunción mitocondrial, hasta la presencia de marcadores relacionados con la enfermedad de Alzheimer, que en última instancia llevan a afectaciones en el metabolismo cerebral y a cambios en la morfología y funcionamiento celular (Cordner y Tamashiro, 2015; Prickett et al., 2015). Es tal la cantidad y magnitud de los deterioros causados por la obesidad en el sistema nervioso, que se ya se piensa en ella como una auténtica enfermedad del cerebro (Shefer et al., 2013).

Debido al rápido incremento global en el consumo de dietas hipercalóricas, y por ende, al aumento de casos de sobrepeso y obesidad, junto con todo el espectro de patologías que los acompañan, es cada vez más urgente identificar con precisión asociaciones válidas y confiables entre los efectos negativos que éstos tienen sobre la cognición y los mecanismos subyacentes a cada uno de ellos, para así poder desarrollar estrategias efectivas de tratamiento (Prickett et al., 2015).

Aún falta mucho trabajo por realizar, se requiere más información respecto al tema, la cual será crucial para dirigir el rumbo de investigaciones futuras. Como parte de tales esfuerzos, este trabajo busca formar una imagen más clara acerca de la organización de la memoria en el cerebro; se abordó la problemática de la obesidad juvenil y el deterioro cognitivo en un modelo animal mediante tareas conductuales de reconocimiento de objetos, navegación espacial y aprendizaje de aversión, y también a través del monitoreo de la actividad neuroquímica en estructuras clave para

estos tipos de memoria. Este pretende ser un aporte más a la comprensión del sistema nervioso y su compleja relación con otros sistemas de nuestro cuerpo.

## **II. Antecedentes**

### **2.1 La obesidad en números**

Antes de 1980, el número de personas con bajo peso en el mundo era mayor que el de personas con exceso del mismo, según lo reportado por Smith y Smith (2016). Esta situación se ha invertido y en la actualidad, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que la prevalencia de personas mayores de 18 años con sobrepeso u obesidad asciende a más de 1 900 millones; en el caso de la población de 5 a 18 años la cifra llega a los 340 millones, mientras que en niños menores de 5 años se tiene un registro aproximado de 41 millones de individuos (OMS, 2018). La obesidad ha alcanzado proporciones descomunales, pues hoy en día constituye el sexto factor de riesgo de defunción a nivel global y cada año mueren alrededor de 3.4 millones de personas por causas relacionadas con el exceso de peso (Chooi et al., 2019). Nuevas proyecciones muestran un aumento continuo en los casos de obesidad que, de mantener su tendencia, para el año 2030 más del 40 % de la población del planeta tendrá sobrepeso y, dentro de ese porcentaje, más de la mitad desarrollará obesidad (Malo-Serrano et al., 2017).

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) también ha encontrado que, en promedio, el 58 % de la población adulta de los 35 países que conforman a la organización presenta peso excesivo. Las tasas medias de obesidad en adultos en estos países han aumentado desde 21 % en 2010 hasta 24 % en 2016, lo que significa que actualmente hay 50 millones más de personas obesas (OCDE, 2019).



En México, el perfil epidemiológico nacional ha transitado en cuatro décadas de una situación en que la desnutrición y las enfermedades infecciosas eran los mayores problemas de salud pública, a un escenario dominado por la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas con la sobrealimentación (Rivera-Dommarco, 2012). Datos de la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2018), la cual evalúa el estado nutricional y de salud de la población mexicana, indicaron que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en población mayor de 20 años fue de 75.2 % (39.1 % sobrepeso y 36.1 % obesidad), mostrando un aumento de 4 % respecto al año 2012. En adolescentes de 12 a 19 años la prevalencia de sobrepeso fue de 23.8 % y la de obesidad fue de 14.6 % (prevalencia combinada de 38.4 %). En cuanto a la población de 5 a 11 años, 18.1 % vive con sobrepeso y un porcentaje similar (17.5 %) presenta obesidad.

La obesidad es considerada como la epidemia del siglo XXI debido a las dimensiones que ha adquirido a lo largo de las últimas décadas y por su impacto sobre la morbilidad, mortalidad y el gasto sanitario (OMS, 2018; Pérez-Milena, 2015). Esta enfermedad representó en 2017 el 35 % de las defunciones en México, convirtiéndola en la primera causa de muerte (INEGI, 2018). Ese mismo año, la Secretaría de Salud estimó que el costo total de la obesidad (incluyendo costos por pérdida de productividad y atención médica) fue de 240 000 millones de pesos (Torres y Rojas, 2018). Se trata de un problema que involucra a todos los grupos de edad, de distintas etnias y de todos los estratos sociales, incluyendo hogares que se encuentran en situación de inseguridad alimentaria, es decir, que no tienen acceso a alimentos en cantidad suficiente para satisfacer sus requerimientos nutricionales (Rivera-Dommarco, 2012). Este panorama permite dimensionar la magnitud y el potencial efecto negativo que puede ejercer la obesidad sobre la expectativa de vida

de la población que la padece, por lo que es reconocida como uno de los desafíos más importantes para la salud pública que, aunque lentamente, continúa creciendo (Torres y Rojas, 2018).

## **2.2 Generalidades de la obesidad**

La obesidad es una enfermedad sistémica, de curso crónico y multifactorial, definida por la OMS como una acumulación anormal o excesiva de los depósitos de grasa corporal, causada por un desbalance positivo de energía que ocurre cuando la ingesta calórica excede al gasto energético, llevando a una ganancia de peso que puede ser perjudicial para la salud (OMS, 2018; Rivera-Dommarco, 2012). Si bien el sobrepeso generalmente se debe también a una acumulación excesiva de grasa, suele diferenciarse de la obesidad a través de indicadores como el Índice de Masa Corporal (IMC), una medida basada en el peso en relación con la estatura (Moreno, 2012). Bajo estos términos, la OMS establece que un individuo adulto presenta sobrepeso cuando su IMC es  $\geq 25$ , mientras que valores  $\geq 30$  indican obesidad (OMS, 2018)

La falta de correspondencia entre la ingestión y el gasto de energía tiene sus orígenes en un sistema causal de gran complejidad que engloba, desde factores inmediatos que influyen directamente en los requerimientos de energía o en procesos metabólicos relacionados con la acumulación de tejido adiposo (como el consumo de dietas hipercalóricas, falta de actividad física o factores genéticos), hasta agentes distales que actúan de manera indirecta, entre los que se incluyen: cambios en la cultura alimentaria tradicional y en las dinámicas familiares, determinantes socioeconómicos, estrategias de mercadeo masivo que aumentan la disponibilidad y accesibilidad de alimentos altamente procesados, influencia de los medios de comunicación y la publicidad, el desarrollo urbano e industrial, cambios tecnológicos en el trabajo, el transporte y la recreación, políticas agrícolas, fiscales y de comercio exterior, etc. (Bray, 1999; OMS, 2018; Sengier, 2005; Shefer et al., 2013). Todos estos factores operan a diferentes niveles, en entornos locales, regionales, nacionales,

hasta en el ámbito global, los cuales se interconectan, integran e interactúan modificando las características de la alimentación y la actividad física, haciendo difícil el control y prevención de la obesidad tanto a nivel individual como poblacional (Clark y Brancati, 2000).

La acumulación de grasa corporal ocurre en el tejido adiposo, reconocido por ser un órgano endocrino que participa en la respuesta inmune al ser capaz de secretar citocinas proinflamatorias (Hernández-Bautista et al., 2019; Spyridaki et al., 2016). Es por ello que el incremento en los depósitos de grasa que caracteriza al sobrepeso y la obesidad lleva a un estado inflamatorio crónico de bajo grado que favorece la lipólisis de triglicéridos, aumentando la concentración de ácidos grasos libres en la circulación sanguínea y provocando diversas alteraciones cardiovasculares como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedades coronarias, cardiopatía isquémica, infartos y accidentes cerebrovasculares (Chu et al., 2019; Rivera-Dommarco, 2012).

La secreción de marcadores proinflamatorios también puede afectar negativamente la sensibilidad del organismo a la insulina, una hormona producida en el páncreas cuya función es ayudar a introducir la glucosa presente en la sangre al interior de las células para que éstas puedan transformarla en energía (Guillemot-Legrís y Muccioli, 2017; Spyridaki et al., 2016). Cuando la insulina es incapaz de transportar la glucosa circulante, se favorece su acumulación en el torrente sanguíneo, teniendo como consecuencia dificultades para metabolizar adecuadamente el exceso de azúcar (Parton et al., 2007). La resistencia a la insulina y la consecuente hiperglucemia son un sello distintivo de la obesidad que, con el paso del tiempo, pueden derivar en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (Hernández-Bautista et al., 2019).

Así mismo, el exceso de peso ha sido considerado como un factor de riesgo para presentar otro tipo de patologías, como insuficiencia respiratoria, trastornos del dormir, enfermedades osteoarticulares, alteraciones en ejes endocrinos e incluso algunos tipos de cáncer que pueden desarrollarse

en el endometrio, senos, ovarios, próstata, hígado, vesícula biliar, riñones y colon (Chu et al., 2019; Hernández-Bautista et al., 2019; Rivera-Dommarco, 2012). Dependiendo de la edad y la etnia, la obesidad se asocia con una disminución de 6 a 20 años en la esperanza de vida (Smith y Smith, 2016); se estima que por cada 15 kg adicionales al peso de una persona, el riesgo de muerte temprana aumenta aproximadamente 30 % (Malo-Serrano et al., 2017).

### **2.3 Impacto de la obesidad en etapas juveniles**

La obesidad infantojuvenil constituye un foco importante de atención debido a su prevalencia ascendente, su persistencia en la edad adulta y su asociación con otras enfermedades (Pérez-Milena, 2015). Mientras que en 1975 la obesidad se presentaba en menos del 1 % de la población infantil y adolescente del mundo (correspondiente a 11 millones de individuos), en 2016 la cifra ascendió a 124 millones, lo que representaba el 14 % de dicha población en ese año (OMS, 2018). En América Latina, más del 20 % de personas entre 0 y 19 años presentan sobrepeso (aproximadamente 42.5 millones) (Rivera et al., 2014). En México, se ha observado un aumento de más de tres puntos porcentuales en la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad adolescente de 2012 a 2018 (ENSANUT, 2018; Shamah-Levy et al., 2018).

La obesidad en población juvenil, especialmente en adolescentes, tiene consecuencias funcionales de carácter físico y psicológico que pueden ser más agresivas que en el caso de los adultos (Pérez-Milena, 2015; Wabitsch et al., 2018), ya que la adolescencia es una etapa de crecimiento con un cambio dinámico y progresivo, definida como el momento de la vida en el cual el individuo transita por transformaciones en los patrones físicos, conductuales, cognitivos, emocionales y sociales de la niñez hacia los de la adultez (Fuhrmann et al., 2015; Pérez-Milena, 2015).

En términos neurobiológicos, la adolescencia es considerada como el segundo periodo crítico en el desarrollo del cerebro (Fuhrmann et al., 2015), pues lo que se observa típicamente al inicio

de esta etapa es una sobreproducción de sinapsis seguida por una poda de las mismas, indicando que la comunicación neural se encuentra en un estado altamente lábil (Tamnes et al., 2010). De hecho, es en este periodo en donde ocurre la maduración de varios sistemas de neurotransmisión, con picos de desarrollo en vías dopaminérgicas, glutamatérgicas, gabaérgicas, endocannabinoidérgicas y de sistemas opioides endógenos (Schneider, 2013). Tales cambios ocurren principalmente en áreas de integración multimodal como la corteza prefrontal, corteza parietal posterior y corteza temporal superior (Giedd, 2004).

Igualmente, se activan mecanismos de plasticidad que contribuyen a una señalización neuronal efectiva en regiones cerebrales que sustentan a funciones cognitivas de alto orden como el lenguaje y el funcionamiento ejecutivo (Larsen y Luna, 2018). Así, mientras que aspectos básicos de la memoria de trabajo (p. ej. recordar los números para poder hacer cálculos) alcanzan su madurez en la infancia, otras habilidades más complejas, como la búsqueda espacial estratégica, continúan mejorando durante la adolescencia temprana mediante el reclutamiento de regiones frontales (Luciana et al., 2005). Siguiendo esta idea, se han descrito picos de desempeño en tareas de memoria verbal y visoespacial entre los 14 y los 26 años de edad (Murre et al., 2013).

Así, la extensa gama de cambios dinámicos y profundos (tanto neurobiológicos como de cualquier otro tipo) que ocurren en la etapa juvenil la convierten en un periodo de alta vulnerabilidad, lo cual es aprovechado por diversas patologías no sólo para instalarse de forma más rápida, sino también para repercutir con mayor intensidad respecto a otros estadios del desarrollo como la adultez. La obesidad no es la excepción y, aunado al hecho de ser una enfermedad de alta y creciente prevalencia en personas jóvenes, es una problemática que requiere ser atendida con apremio.

## 2.4 Obesidad y cerebro

Existen hallazgos que relacionan la acumulación de tejido adiposo con la presencia de alteraciones en la estructura y funcionamiento cerebrales (Chuang et al., 2016; Moreno-López et al., 2016). El sobrepeso y la obesidad en la adultez se han asociado con una disminución en el flujo sanguíneo regional en la corteza prefrontal (Willeumier et al., 2011) y en el volumen cerebral total, independientemente de variables como la edad o la comorbilidad (Gunstad et al., 2008). También se ha observado en estudios longitudinales que niveles altos de glucosa en sangre en personas obesas se relacionan con atrofia en el hipocampo y la amígdala (Cherbuin et al., 2012). Otros estudios han determinado que individuos con obesidad tienen una mayor conectividad en regiones involucradas con la regulación metabólica y la interocepción (núcleos hipotalámicos), así como con el procesamiento de la recompensa (núcleo accumbens y cuerpo estriado) (Coveleskie et al., 2015), mientras que la conectividad disminuye en zonas prefrontales que participan en el control cognitivo (Kullmann et al., 2014).

Las alteraciones cerebrales asociadas al desarrollo de obesidad durante la adolescencia se caracterizan por reducciones en la conectividad funcional en regiones como la ínsula, cíngulo dorsal anterior y posterior, giro temporal medial y corteza prefrontal dorsolateral, así como una mayor actividad de la corteza orbitofrontal; tales patrones de conectividad correlacionan con una alta sensibilidad a la recompensa, deficiencias cognitivas y generación de estados emocionales de tipo ansioso o depresivo (Olde-Dubbelink et al., 2008).

La explicación a estas alteraciones en el cerebro podría estar dada por mecanismos inflamatorios (Shefer et al., 2013). El consumo crónico de grasas provoca en roedores un incremento en la presencia de especies reactivas de oxígeno, producción acelerada de prostaglandina E2 (PGE2), Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), y activación microglial en la

corteza cerebral (Guillemot-Legrís y Muccioli, 2017). Además, el tejido adiposo produce grandes cantidades de proteína precursora de amiloide, cuya detección por parte del sistema inmune incrementa la secreción de citocinas (Thirumangalakudi et al., 2008).

La presencia de disfunciones cerebrales como consecuencia del exceso de peso puede comprometer el funcionamiento cognitivo (Prickett et al., 2015). Se ha visto que los procesos de control de impulsos y flexibilidad cognitiva están afectados en niños obesos (Mamrot y Hanć, 2019), fenómeno que también ha sido descrito en mujeres con esta misma condición, quienes presentan dificultades para inhibir conductas relacionadas con el consumo de alimentos (Zhang et al., 2014). Holloway y colaboradores (2011) observaron que la implementación de una dieta baja en carbohidratos pero alta en grasas (equivalente al 75 % del aporte calórico diario recomendado) durante cinco días en una muestra de adultos jóvenes sanos disminuyó los niveles de atención y de velocidad de recuperación de información. De manera similar, Edwards et al. (2011) encontraron que hombres de entre 25 y 45 años con un estilo de vida sedentario expuestos a una dieta hipercalórica tenían tiempos de reacción a estímulos más largos al compararlos con personas del mismo sexo y edad pero que realizaban actividad física con frecuencia.

Al evaluar el funcionamiento cognitivo de personas con sobrepeso u obesidad, es común detectar alteraciones en la memoria. En una revisión hecha por Spyridaki et al. (2016) se describen algunos de los déficits que son observados con mayor frecuencia en las evaluaciones clínicas; éstos consisten en dificultades para recuperar información de tipo episódica, tanto a corto como a largo plazo, así como problemas de memoria visual, verbal y de trabajo. Adicionalmente, el consumo de dietas con un alto aporte calórico se relaciona con una capacidad deficiente para recordar información prospectiva y espacial, e incluso incrementa el riesgo a padecer Alzheimer (Morris et al., 2015).

Estos antecedentes muestran que las afecciones cerebrales relacionadas con la obesidad son cuantiosas y distintas entre sí, destacando las alteraciones cognitivas, y en particular, aquellas que inciden sobre procesos de memoria, tanto por su presencia frecuente como por su potencial para limitar la funcionalidad del individuo.

## **2.5 Generalidades de la memoria**

La memoria puede definirse en términos generales como la retención de la información aprendida (Sara, 2016). Para que este proceso ocurra, es necesaria la adquisición de nueva información, la cual posteriormente pasará de un estado lábil a uno estable y duradero (conocido como consolidación), el cual permitirá la recuperación de la información en respuesta a demandas o señales del ambiente (Eichenbaum, 2016).

La complejidad inherente a esta función cognitiva ha llevado al planteamiento de modelos, teorías y clasificaciones que intentan explicar su organización y funcionamiento (Reber, 2015). La clasificación por antigüedad de la información se basa en la duración del trazo de memoria y propone al menos dos categorías temporales: corto y largo plazo (Kandel et al., 2014). La memoria de corto plazo tiene una duración estimada en segundos o hasta minutos, mientras que la memoria de largo plazo puede durar días, meses o incluso años (Ordóñez-Magro et al., 2018). A su vez, dentro de la memoria de corto plazo se suele incluir una subdivisión denominada memoria de trabajo, en la que la información se manipula o utiliza para influir en la conducta inmediata (Baddeley, 2012).

Otra forma de clasificación corresponde al tipo de información almacenada. Dentro de esta categorización existen diversos modelos, cada uno con diferentes criterios para identificar los tipos de memoria (Eichenbaum, 2016). Sin embargo, el modelo más consolidado e inclusivo es el propuesto por L. Squire y S. Zola-Morgan. Según esta propuesta, la representación de la memoria en



diferentes regiones del cerebro depende del acceso voluntario que se tenga a la información que se almacena; así, se sugiere que la memoria se divide en dos categorías: un componente declarativo (explícito) y otro no declarativo o implícito (Squire y Zola-Morgan, 1988).

La memoria declarativa es a la que se refiere el lenguaje coloquial como “memoria”, consiste en el uso consciente de información relacionada con hechos y eventos que involucran personas, lugares u objetos y cuyo contenido puede ser formalmente enunciado, por ejemplo, recordar el nombre propio o el domicilio de residencia (Alcaraz y Gumá-Díaz, 2001). En ella intervienen estructuras alojadas en la región temporal medial del cerebro como el hipocampo, la corteza entorrinal, parahipocampal y perirrinal (Eichenbaum, 2001). Como proceso, implica la organización sistemática de la información que permite hacer generalizaciones e inferencias a partir del conocimiento adquirido (Scoville y Milner, 1957).

En tanto, la memoria no declarativa o implícita se refiere a los recuerdos para los que no tenemos el control voluntario de acceso a ellos (p. ej. andar en bicicleta). Dentro de esta categoría se incluyen hábitos, habilidades, estrategias perceptuales y motoras, efectos de repetición o priming y formas simples de aprendizaje, tanto asociativo como no asociativo (Alcaraz y Gumá-Díaz, 2001). Las variedades de este tipo de memoria son muy heterogéneas y no implican un mecanismo único, por lo que dependen de estructuras ampliamente distribuidas, como vías sensoriomotoras específicas en invertebrados y estructuras subcorticales en vertebrados, destacando el cuerpo estriado, los ganglios basales, la amígdala y el cerebelo (Kim, 2019).

La memoria es un resultado de la actividad cerebral, y por lo tanto, es expresada y modulada de manera neuroquímica. Tanto manipulaciones externas (administración de fármacos, estimulación eléctrica u óptica) como agentes internos (actividad neuroendocrina o visceral) pueden contribuir facilitando o interfiriendo la adquisición, consolidación y recuperación de distintos tipos de

memoria mediante la activación de varios sistemas de neurotransmisión (glutamatérgica, dopaminérgica, noradrenérgica, entre otros) que, de manera directa o indirecta, aportan información al engrama con componentes afectivos, motivacionales, de saliencia, etc. (Alcaraz y Gumá-Díaz, 2001).

## **2.6 Abordaje experimental de la obesidad**

Existe suficiente evidencia que apunta a que la principal causa de la obesidad es el consumo excesivo de alimentos y bebidas con un elevado aporte calórico (es decir, que poseen un contenido de carbohidratos y grasas superior al necesario para satisfacer los requerimientos nutricionales del organismo) pero con un bajo contenido de fibra, vitaminas, minerales y otros micronutrientes (Rodríguez-Ramírez et al., 2011; Shefer et al., 2013).

En investigación, roedores como ratas y ratones han sido los modelos experimentales predominantes en el estudio de la homeostasis de la energía y de la obesidad porque, como en el caso de los seres humanos, son mamíferos que consumen una amplia variedad de alimentos y cuentan con sistemas gustativos y digestivos similares a los nuestros, de manera que cuando hay un exceso en la ingesta calórica, los animales presentan un aumento en su peso corporal (Rosini et al., 2012).

A pesar de que se han desarrollado numerosos modelos de obesidad en roedores, hasta ahora no se ha encontrado uno que recapitule todos los aspectos de la obesidad humana y sus comorbilidades (Lutz, 2018). Sin embargo, cada uno de ellos nos permite indagar sobre mecanismos específicos de la enfermedad o sus consecuencias. Estos modelos pueden ser de tipo genético (basados en mutaciones o manipulaciones de genes específicos) o bien, emplear animales genéticamente intactos en donde la obesidad es inducida mediante la exposición a ciertos tipos de dieta (Warden y Fisler, 2010). En el primer caso, las modificaciones genéticas pueden ser muy útiles para estudiar

aspectos puntuales del control de la ingesta, pero no se asemejan al perfil predominante de la obesidad debido a que las mutaciones son responsables de un reducido porcentaje de casos de esta enfermedad (York, 1996). Por su parte, los modelos dietarios representan de mejor manera la influencia de factores ambientales inmediatos en la ganancia de peso corporal (Schemmel et al., 1970; Thibault, 2013).

De forma similar a lo que ocurre en humanos, una ingesta con alto contenido lipídico lleva a un incremento significativo de peso en roedores comparados con animales expuestos a una dieta basada en alimento estándar (Bourgeois et al., 1983; Buettner et al., 2007). Generalmente, se emplean dietas cuyo contenido de grasas equivale del 30 al 78 % del consumo total de energía (Bourgeois et al., 1983).

En el caso específico de las ratas, las cepas que tienden a ser obesas con más facilidad, tanto por peso como por grasa corporal, son *Sprague Dawley* y *Wistar*; otras cepas, como la *Osborne-Mendel*, pueden ganar más peso pero no difieren en porcentaje de grasa corporal (Schemmel et al., 1970). Es importante mencionar que la diferencia entre una cepa y otra radica sólo en la propensión a padecer obesidad cuando los animales son alimentados con dietas hiperlipídicas o hipercalóricas, pero en todos los casos, el peso y el porcentaje de grasa corporal se ven más influenciados por el tipo de dieta que por la cepa (Schemmel et al., 1970; Thibault, 2013). Además, hay cierto nivel de variabilidad incluso dentro de una misma cepa, en la que pueden observarse tanto animales con ganancia de peso como animales que muestran resistencia a los efectos obesogénicos de la dieta (Rosini et al., 2012).

En cuanto al sexo de los animales, hay diferencias en los patrones de crecimiento y composición de grasa corporal: Las hembras suelen tener más grasa subcutánea y su peso corporal se vuelve

estable hacia la adultez temprana, mientras que los machos presentan más grasa de tipo visceral y continúan ganando peso toda su vida (Lutz, 2018; Thibault, 2013).

El grado de obesidad en roedores puede ser determinado por criterios basados en la ganancia de peso y/o el incremento de grasa corporal, comparando estas variables entre los animales expuestos a la dieta obesogénica y aquellos que recibieron alimento estándar (Woods et al., 2003). La obesidad se considera moderada cuando el peso o grasa corporal es de 10 a 25 % mayor en el grupo experimental respecto al grupo control; valores mayores al 40 % indican obesidad severa (Lutz y Woods, 2012). Medir la grasa corporal suele ser un criterio más sensible que el peso para evaluar la obesidad en estos modelos, pues se ha visto que animales alimentados con dietas hipercalóricas presentan un ligero incremento en su peso en comparación con el aumento en los depósitos de grasa durante el mismo intervalo de tiempo (Woods et al., 2003).

Tal como ocurre en seres humanos, la obesidad dietaria en ratas y ratones favorece la instalación de alteraciones metabólicas, cuya presencia puede determinarse a través de pruebas de tolerancia a la glucosa y de resistencia a la insulina, en las que se toman muestras de sangre a intervalos definidos para medir los niveles de glucemia en ayuno antes y después de la administración de dosis concentradas de glucosa o insulina, respectivamente (Lichtenstein y Schwab, 2000). En ambos casos, la presencia de obesidad coincide con altos niveles de glucosa en plasma, indicando por un lado, problemas para asimilar cantidades adicionales de azúcar, y por el otro, dificultades en la utilización de la insulina para movilizar la glucosa desde el torrente sanguíneo hacia otras partes del organismo (Hernández-Bautista et al., 2019).

## **2.7 Abordaje experimental de los periodos del desarrollo**

Otro aspecto a considerar en estos modelos es la edad en la cual los animales serán sometidos a la dieta. Después del nacimiento, los roedores viven un periodo de cuidado parental que dura de

14 a 21 días y que es referido como el estadio predestete; a partir del Día Posnatal (PD) 21 inicia la etapa prepuberal o posdestete (Schneider, 2013). La pubertad comprende el lapso durante el cual se alcanza la madurez sexual y por tanto, la competencia reproductiva (Romeo y McEwen, 2006). Su inicio es fácil de detectar pues coincide con la aparición de signos físicos externos: En ratas hembra inicia aproximadamente a partir del PD 30 y culmina con la ocurrencia de la primera ovulación en el PD 38, mientras que en machos el inicio de la pubertad está marcado por la separación del prepucio y el glande (lo que normalmente ocurre entre el PD 38 y el PD 45) y su fin está determinado por la aparición de la espermatogénesis, que ocurre hacia el PD 60 (Korenbrodt et al., 1977).

En contraste con la pubertad, el inicio y el fin exactos de la adolescencia son difíciles de distinguir, ya que en el caso de los seres humanos, este periodo se determina por la adquisición y refinamiento de una mezcla de componentes psicológicos, sociales y cognitivos propios de la adultez (Spear, 2000). Se estima que, en roedores, la duración de la etapa adolescente, incluida la pubertad, abarca desde el PD 30 hasta el PD 60 en ratas hembra, y del PD 40 al 80 en machos, aproximadamente (Schneider, 2013). La delimitación de estas ventanas temporales se basa en el hecho de que cambios neurobiológicos y conductuales similares a los observados en la adolescencia humana, como alteraciones en volúmenes de sustancia gris y blanca, preferencia por la novedad, desarrollo social, impulsividad y alta sensibilidad a la recompensa, son observados también en roedores a estas edades (Friemel et al., 2010).

Sin embargo, existen diferencias individuales que pueden generar variabilidad en el inicio y término de la adolescencia, por lo que animales más jóvenes o más viejos pueden ser considerados igualmente como adolescentes (Schneider, 2013). Es por ello que, para evaluar en su totalidad el

curso de la etapa juvenil en roedores, se ha propuesto delimitar periodos cuyo inicio sea previo al de la pubertad y que culminen después del fin de la adolescencia (Boitard et al., 2014, 2015).

## **2.8 Abordaje experimental de la memoria**

El estudio experimental de la memoria y sus mecanismos en animales no humanos se basa en manifestaciones conductuales a partir de las cuales se infiere la presencia o ausencia de un recuerdo. Cada vez que el comportamiento actual es determinado por algún aspecto relacionado con experiencias previas, se dice que está involucrado un proceso de memoria (Dunkelberger et al., 2008). En el laboratorio, existen protocolos que permiten usar respuestas no verbales como indicios de ciertos componentes o tipos de almacenamiento de la información.

El estudio de los aspectos emocionales de la memoria suele emplear los principios del condicionamiento clásico, dando lugar a experimentos conductuales como el Condicionamiento de Aversión al Olor (en inglés Conditioned Odor Aversion o COA), el cual resulta de la asociación de una solución olorizada pero insípida con el malestar gástrico inducido mediante la inyección de agentes tóxicos como el lipopolisacárido o el cloruro de litio; como resultado, el animal evitará o disminuirá el consumo de la solución olorizada en ausencia del estímulo causante del malestar (Hojo et al., 2018).

Al tratarse de una tarea que requiere el uso de estimulación aversiva, una de las regiones cerebrales con mayor actividad durante el COA es la amígdala (Boitard et al., 2015). La literatura reporta que la inactivación de la porción basolateral mediante lesiones permanentes o por bloqueo farmacológico de receptores específicos durante la adquisición del COA, disminuye la aversión al estímulo condicionado (Ferry et al., 1995; Inui et al., 2006; Miranda et al., 2007). Por su parte, Boitard y colaboradores (2015) evaluaron el impacto de la obesidad juvenil en el desempeño de esta tarea conductual y en el funcionamiento amigdalino, encontrando que la exposición a una

dieta con alto contenido en grasa desde el destete hasta el inicio de la adultez en ratas mejora la memoria a largo plazo del COA; esta respuesta emocional exacerbada se relaciona con una mayor presencia de marcadores de actividad en la amígdala basolateral y es atenuada por el antagonismo de receptores de glucocorticoides en esta misma estructura.

Por otro lado, la memoria de reconocimiento es descrita como la habilidad para saber que algo ha sido previamente vivido o presenciado, pudiendo tratarse de estímulos individuales o de un evento en su totalidad (Mandler, 1980). La tarea de Reconocimiento de Objetos, también conocida como ORM (siglas en inglés para Object Recognition Memory) ha sido ampliamente usada para evaluar esta habilidad mediante el análisis del grado de discriminación entre un objeto novedoso y uno familiar (Brown y Aggleton, 2001). Esta prueba ofrece varias ventajas: Es un protocolo que requiere únicamente de dos sesiones; implica una conducta de exploración, aprovechando la preferencia innata de los roedores por la novedad; y sus condiciones se asemejan más a las que se usan en el estudio de aspectos de la memoria declarativa en humanos, por lo que su validez ecológica es alta (Lueptow, 2017). Estudios previos de farmacología y lesión han mostrado que varias regiones cerebrales están involucradas en el reconocimiento de objetos, principalmente la corteza perirrinal y la corteza insular (Balderas et al., 2008; Tanimizu et al., 2018).

En tanto, la memoria espacial es esencial en el repertorio conductual de numerosos organismos, permitiendo, por ejemplo, la búsqueda de comida, la conducta parental y reproductiva, el regreso al nido o la huida a un lugar seguro (Carrillo-Mora et al., 2009). Una forma de evaluar su funcionamiento es mediante el Laberinto Acuático de Morris (en inglés Morris Water Maze o MWM). Se trata de un protocolo en el que los animales son entrenados para encontrar una plataforma oculta dentro de un tanque con agua, para lo cual deben hacer uso de representaciones espaciales específicas para reconocer su localización (Morris, 1984). Surgió como una alternativa al laberinto radial

y presenta ciertas ventajas con respecto a este último, pues parece ser más sensible a las alteraciones cognitivas, las estrategias de aprendizaje son más fáciles de detectar, es un protocolo relativamente fácil de aprender e implementar, y actualmente es uno de los modelos más empleados en el estudio de la memoria en general (Carrillo-Mora et al., 2009). Además, se considera que esta tarea es dependiente del funcionamiento del hipocampo, ya que al lesionar o inactivar esta estructura, los animales presentan dificultades para encontrar la plataforma durante el entrenamiento, o bien, recordar su ubicación al día siguiente (D'Hooge y De Deyn, 2001).

Además de los protocolos conductuales, otra fuente de información sobre el funcionamiento de la memoria proviene del análisis neuroquímico, ya sea mediante la administración de fármacos o mediante el análisis de neurotransmisores liberados en una región cerebral específica. En este último caso, la microdiálisis ha sido una herramienta útil para la identificación de metabolitos presentes en el espacio extracelular de una estructura en particular (McAadoo y Wu, 2008).

Esta técnica se basa en la capacidad de los solutos para atravesar membranas semipermeables hasta alcanzar el equilibrio en ambos lados de las mismas: Al colocar una sonda de microdiálisis (por ejemplo, en tejido cerebral) perfundida con alguna solución fisiológica, se produce un equilibrio con el fluido extracelular por difusión en ambas direcciones, permitiendo el intercambio de otras moléculas a través de la membrana de la sonda (Plock y Kloft, 2005). Aquellas moléculas suficientemente pequeñas para atravesar la membrana y que se encuentren en una elevada concentración en el espacio extracelular pasarán a formar parte del microdializado que recolecta la sonda (Revuelto-Rey et al., 2012). Esto permite un análisis cuantitativo de las moléculas recolectadas en las muestras, reflejando un patrón de liberación en el sitio de interés.



### **III. Justificación**

La obesidad es un problema de salud pública influenciado por múltiples causas, capaz de desencadenar numerosas complicaciones y que no distingue edad, sexo, grupo étnico o condición socioeconómica, convirtiéndose en uno de los principales factores de riesgo de defunción en el mundo. Este panorama permite entender la enorme dificultad que implica controlar y prevenir dicha enfermedad.

La etapa juvenil representa un periodo crítico en el desarrollo cerebral, ya que de forma paralela a la adquisición y refinamiento de habilidades cognitivas, ocurre un desarrollo emocional importante (Andersen, 2016; Fuhrmann et al., 2015). La alta propensión a padecer desórdenes nutricionales en estas edades puede llevar a ingestas poco equilibradas de alimentos con alto contenido calórico, propiciando la aparición temprana de sobrepeso u obesidad y repercutiendo negativamente en el funcionamiento cognitivo y emocional, con consecuencias que pueden persistir durante toda la vida (Larsen y Luna, 2018; Moreno-López et al., 2016).

Sin embargo, la literatura referente a este tema reporta resultados heterogéneos; por un lado, se ha descrito un bajo rendimiento en dominios como atención, flexibilidad mental y desinhibición en adolescentes obesos (Li et al., 2008). Existe evidencia, tanto en seres humanos como en modelos animales, que apunta a que sólo ciertos tipos de memoria se ven afectados mientras que otras modalidades permanecen intactas (Prickett et al., 2015; Mantor et al., 2018), pero al mismo tiempo se cuenta con información en la que la evaluación de esos mismos tipos de memoria arroja resultados contradictorios en otros estudios (Coppin et al., 2014; Spyridaki et al., 2016; Ohta et al., 2003), dificultando la comparación de resultados entre experimentos y haciendo insuficiente la descripción del fenómeno.

Para frenar el avance de la epidemia de obesidad, es urgente encontrar soluciones basadas en el conocimiento científico de su etiología y fisiopatología para dar dirección a la implementación de estrategias terapéuticas efectivas de contención y prevención. Una aproximación al entendimiento de esta compleja enfermedad está dada por la enorme diversidad de modelos dietarios para el abordaje experimental de la obesidad. En este sentido, acotar el periodo de exposición a una dieta a etapas tempranas de la vida enriquece la caracterización del síndrome obeso al determinar de manera más puntual y específica si sus efectos son más agresivos en periodos de crecimiento y de alta labilidad (Larsen y Luna, 2018; Schneider, 2013).

En tanto, recurrir al uso de tareas conductuales que evalúan el funcionamiento de diferentes tipos de memoria, en conjunto con la utilización de métodos de análisis de la dinámica neuroquímica en áreas cerebrales relacionadas con estas tareas, permite contrastar los datos obtenidos con lo observado en investigaciones anteriores y contribuir a una mejor descripción de las alteraciones cognitivas asociadas a la obesidad.

## **IV. Objetivos e hipótesis**

### **4.1 Objetivo general**

Para contribuir al avance del entendimiento de la obesidad desde una perspectiva neurobiológica y considerando los antecedentes hasta aquí expuestos, el objetivo general de este proyecto es evaluar, a nivel conductual y neuroquímico, el funcionamiento de la memoria tras el consumo de una dieta alta en grasa en un modelo animal de obesidad juvenil.

La hipótesis general plantea que, derivado de la exposición de ratas *Wistar* jóvenes a una dieta con alto contenido en grasa, se producen, además de disfunciones metabólicas, alteraciones cognitivas relacionadas con la memoria de reconocimiento, de sucesos aversivos y de configuraciones espaciales, así como cambios en la actividad neuroquímica subyacente.

#### 4.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar el funcionamiento metabólico de ratas *Wistar* tras el consumo de una dieta con alto contenido lipídico durante el periodo juvenil.

**Hipótesis nula:** No existe relación entre el consumo de una dieta con alto contenido lipídico durante el periodo juvenil y la presencia de alteraciones metabólicas.

**Hipótesis alternativa:** Existen alteraciones metabólicas atribuibles al consumo de una dieta con alto contenido lipídico durante el periodo juvenil.

2. Describir el impacto del consumo de una dieta alta en grasa durante la etapa juvenil sobre la memoria espacial.

**Hipótesis nula:** El funcionamiento de la memoria espacial en ratas jóvenes expuestas a una dieta alta en grasa es igual que el de animales que consumen alimento estándar.

**Hipótesis alternativa:** La exposición de ratas jóvenes a una dieta alta en grasa se relaciona con déficits en el funcionamiento de la memoria espacial.

3. Evaluar el impacto de la exposición juvenil a una dieta alta en grasa sobre la memoria de reconocimiento.

**Hipótesis nula:** No existen deficiencias en la discriminación de estímulos familiares y novedosos en animales bajo un régimen alimenticio con alto contenido en grasa llevado a cabo durante la etapa juvenil.

**Hipótesis alternativa:** Un régimen alimenticio con alto contenido en grasa llevado a cabo durante la etapa juvenil de ratas *Wistar* se relaciona con dificultades en el reconocimiento de estímulos familiares y novedosos.

4. Evaluar los efectos del consumo de una dieta con alto contenido en grasa durante la juventud sobre la memoria emocional.

**Hipótesis nula:** El consumo de una dieta hiperlipídica por parte de animales jóvenes no se relaciona con alteraciones en el establecimiento del condicionamiento de aversión al olor.

**Hipótesis alternativa:** Existe una relación entre el consumo de una dieta hiperlipídica en periodos juveniles y alteraciones en el establecimiento de una memoria aversiva.

5. Caracterizar la dinámica de la actividad neuroquímica en la amígdala durante la adquisición del COA en animales expuestos en edades juveniles a una dieta alta en grasa.

**Hipótesis nula:** La actividad neuroquímica extracelular de la amígdala durante la adquisición del COA es igual en ratas con exposición juvenil a una dieta con alto contenido en grasa respecto a animales tratados con dieta estándar.

**Hipótesis alternativa:** Existen cambios en la actividad neuroquímica amigdalina durante la adquisición del COA a partir de la exposición juvenil a una dieta con alto contenido en grasa.

## V. Método

### 5.1 Animales y dieta

Este proyecto tuvo un diseño experimental de grupos independientes, con un tipo de estudio transversal en el que se comparó un grupo control con uno experimental en un momento determinado. Todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por los Comités Internos para

el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV) del Instituto Politécnico Nacional, y del Instituto de Fisiología Celular (IFC, protocolo DOG158-20) de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Se utilizaron ratas macho de la cepa *Wistar* provenientes de la Unidad de Producción y Experimentación de Animales de Laboratorio (UPEAL) del CINVESTAV. Al cumplir tres semanas de edad, es decir, en el PD 21, fueron destetados y alojados en grupos de tres animales en cajas de acrílico (45 cm de largo x 35 cm de ancho x 20 cm de alto) con agua y comida estándar ad libitum bajo un ciclo luz/oscuridad de 12 horas (luces encendidas de 06:00 a 18:00 hrs) y a una temperatura de  $22 \pm 2$  °C. Todos los experimentos se realizaron en la fase de luz.

Las descripciones esquemáticas de los experimentos realizados y del curso temporal que éstos siguieron se encuentran en la Figura 1. A partir del PD 21 (Semana 3) y durante un periodo de tres meses, un grupo de animales (en adelante denominado CHOW) fue alimentado con una dieta estándar (A04, SAFE Diets, Augy, Francia) que aporta 3.3 kcal/g; mientras que otro grupo (denominado HFD) fue expuesto a una dieta alta en grasas (D12451i, Research Diets, New Brunswick, NJ, EUA) cuya densidad energética es de 4.7 kcal/g, en la que el aporte calórico proveniente de grasas es de 45 % (Tabla 1). En este lapso, las ratas fueron pesadas semanalmente y se llevó un registro diario del alimento consumido en ambos casos. El criterio para establecer el inicio y duración de la dieta consistió en incluir en su totalidad la etapa juvenil de los animales (Schneider, 2013), por lo que el periodo de exposición abarcó más allá del final estimado de la adolescencia en machos (PD80), concluyendo en el PD 110 o Semana 15 (Figura 1A).

Tabla 1

Composición y cantidad de energía proporcionada por las dietas empleadas en el estudio

Contenido	Dieta	
	Estándar (CHOW)	Alta en grasa (HFD)
Proteínas	19.3 % kcal	20 % kcal
Carbohidratos	72.3 % kcal	35 % kcal
Grasas	8.4 % kcal	45 % kcal
Densidad energética	3.3 kcal/g	4.7 kcal/g

## 5.2 Cirugía e implantación de cánulas guía

Al finalizar el periodo de tres meses de exposición a sus respectivas dietas, todos los animales fueron individualizados en cajas de acrílico con el mismo tipo de alimento que se les proporcionó inicialmente y se procedió a la implantación de cánulas para microdiálisis (CMA Microdialysis, Estocolmo, Suecia). Las ratas fueron anestesiadas con isoflurano (5 % v/v para la inducción, y de 1-3 % para el mantenimiento) y colocadas en un aparato estereotáxico, después se les aplicó vía subcutánea 0.3 ml de lidocaína 2 % m/v con epinefrina (PiSA Agropecuaria, Guadalajara, México) sobre la parte superior del cráneo para evitar el sangrado y se realizó un corte en la zona para exponer el tejido óseo. Mediante un atlas estereotáxico (Paxinos y Watson, 1998), se determinaron las coordenadas de ubicación correspondientes a la amígdala basolateral (BLA) para la colocación unilateral de las cánulas guía (Antero-Posterior: -3 mm, Medial-Lateral: -5 mm y Dorso-Ventral: -7.5 mm, tomando Bregma como referencia), las cuales fueron fijadas al cráneo con tornillos quirúrgicos y cemento acrílico dental.

El periodo de recuperación fue de siete días posteriores a la cirugía; durante este lapso, se realizaba diariamente una revisión del estado de salud de las ratas así como la administración intraperitoneal de 10 mg/kg del antibiótico enrofloxacina (Baytril 2.5 %, Bayer, México), y 2 mg/kg de meloxicam (Melodex 0.5 %, Aranda Pets, México) como antiinflamatorio y analgésico.

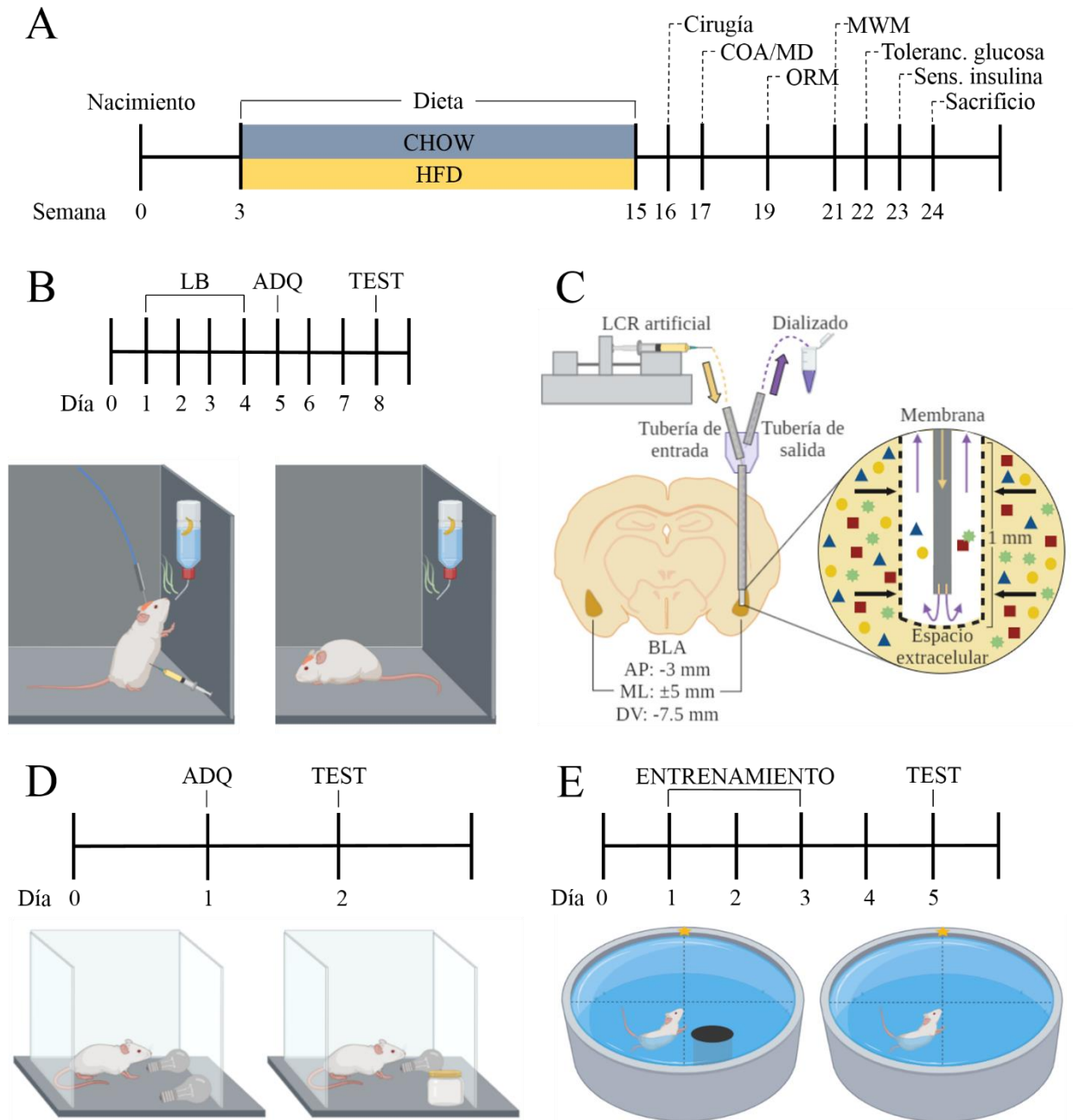


Figura 1. Representación esquemática de los experimentos realizados. En A se ilustra el curso temporal de todos los experimentos, incluido el periodo de consumo de dieta estándar (CHOW) o de dieta alta en grasa (HFD). Las pruebas conductuales y neuroquímicas incluyen: el Condicionamiento de Aversión al Olor (COA, en B), el análisis de la concentración extracelular de neurotransmisores mediante microdialisis (en C); la tarea de Memoria de Reconocimiento de Objetos (ORM, en D) y el Laberinto Acuático de Morris (MWM, en E). LB = Línea Basal; ADQ = Adquisición; TEST = Evaluación de memoria a largo plazo; LCR = Líquido Cefalorraquídeo; BLA = Amígdala Basolateral.

## 5.3 Evaluaciones conductuales

### 5.3.1 Condicionamiento de aversión al olor (COA).

Para la realización de este experimento, los animales fueron privados de agua por 24 horas y posteriormente tuvieron acceso al líquido durante 15 minutos diarios a lo largo de cuatro días en cajas cuadradas (40 cm x 40 cm en la base y 50 cm de alto) hechas de madera y pintadas de color gris; se introdujo a una rata por caja junto con un bebedero sujetado a una de las paredes. El consumo diario de agua se registró para cada animal como la diferencia del peso del bebedero en gramos antes y después de colocarlo en la caja. A partir de estos valores se obtuvo un promedio que constituyó la línea basal de consumo.

En el quinto día ocurrió la sesión de adquisición, en la que los animales tuvieron acceso durante 15 minutos a una solución de acetato de isopentilo (112674, Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, EUA) disuelto en agua a una concentración de 0.01 % v/v y cuyo olor característico es similar al del plátano. Media hora después, la mitad de los animales de cada grupo (CHOW y HFD) recibió una inyección intraperitoneal de cloruro de litio (LiCl) 0.075 M (62478, Sigma-Aldrich, Steinheim, Alemania), mientras que a la otra mitad se le administró cloruro de sodio (NaCl) 0.9 % m/v (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, EUA); el volumen de inyección fue de 7.5 ml/kg. Debido al procedimiento de microdiálisis, que se describe con detalle más adelante, después de la inyección transcurrieron 20 minutos hasta que los animales fueron devueltos a sus cajas hogar.

En los dos días posteriores a la adquisición, las ratas tuvieron acceso a agua sin olor en las mismas cajas durante 15 minutos diarios para restablecer el consumo basal. Finalmente, en el octavo día se realizó la evaluación de la memoria a largo plazo, colocando el bebedero con agua olorizada en los mismos tiempos y especificaciones de la fase de adquisición pero sin la inyección de LiCl ni de NaCl (Figura 1B). Se calculó el porcentaje de consumo de agua con acetato de



isopentilo durante la adquisición y la prueba con respecto al consumo basal para medir el grado de neofobia y aversión respectivamente.

### **5.3.2 Memoria de reconocimiento de objetos (ORM).**

La realización de esta prueba transcurrió dentro de una habitación iluminada a una intensidad de 60 luxes y sonoamortiguada. Se utilizó una arena cuadrada hecha de acrílico y forrada en su interior de color negro, con las siguientes dimensiones: 45 cm x 45 cm de base y 50 cm de alto. Durante la sesión de adquisición o muestra, se colocó a cada rata en la arena para que explorara por 10 minutos dos objetos idénticos, pudiendo ser focos blancos (6 cm de diámetro x 11 cm de largo) o frascos transparentes de vidrio (5.5 cm de diámetro x 5 cm de alto), fijados al suelo de la arena con velcro. La fase de prueba ocurrió 24 horas después y consistió en sustituir uno de los dos objetos idénticos (o familiares) utilizados el día anterior por un objeto diferente que no había sido presentado antes, permitiendo la exploración de los objetos por 10 minutos (Figura 1D). Para evitar la presencia de señales olfativas, los objetos y la arena fueron limpiados con etanol 70 % v/v al final de cada ensayo.

Mediante un registro observacional llevado a cabo por un experimentador entrenado pero sin conocimiento de los tratamientos experimentales a los que se habían expuesto los animales, y utilizando un sistema de videograbación, al término del experimento se contabilizó y analizó el tiempo de exploración por rata para cada uno de los objetos en ambas sesiones. La conducta de exploración fue definida como cualquier acercamiento del hocico del animal a menos de 1 cm de distancia del objeto; comportamientos como subirse en los objetos o morderlos no fueron considerados en el análisis. A partir de estos datos se calculó un índice de exploración para cada objeto en las dos sesiones, obtenido al dividir el tiempo de exploración de un objeto entre el tiempo de

exploración de los dos objetos. La suma de los índices de exploración de los dos objetos en cada sesión da como resultado un valor de 1.

### **5.3.3 Laberinto acuático de Morris (MWM).**

Debido a limitaciones de infraestructura, este experimento y los correspondientes a las evaluaciones metabólicas se desarrollaron en el Instituto de Fisiología Celular. Las manipulaciones experimentales se llevaron a cabo una semana después de la llegada de los animales al vivarium del instituto para permitir su habituación a las nuevas condiciones de alojamiento.

Este protocolo requirió el uso de un tanque circular (160 cm de diámetro x 80 cm de alto) de color negro que fue llenado con agua a  $22 \pm 2$  °C hasta alcanzar una profundidad de alrededor de 40 cm. Su circunferencia fue dividida arbitrariamente en cuatro polos: Norte, Sur, Este y Oeste, a partir de los cuales se establecieron cuatro cuadrantes imaginarios, denominados NE, NO, SE y SO. Dentro del tanque se colocó una plataforma de acrílico de 12 cm x 12 cm de base y 36 cm de alto, de acuerdo a los siguientes criterios: la plataforma debía estar sumergida por completo de modo que no fuera visible desde la superficie del agua, aproximadamente 2 cm por debajo de la misma; la totalidad del cuerpo de la plataforma debía localizarse en el área correspondiente a un solo cuadrante (es decir, se evitó su colocación entre los límites de dos o más cuadrantes) y lejos de la pared del tanque. La ubicación de la plataforma se mantuvo igual a lo largo de todo el entrenamiento (en este caso, en el cuadrante SE). Se colocaron además claves visuales en la pared interna del tanque, por encima del nivel del agua, de modo que sirvieran como las únicas señales de referencia.

La fase de entrenamiento duró tres días, cada uno conformado por una sesión de 10 ensayos. Cada ensayo consistió en colocar al animal dentro del tanque y dejarlo nadar hasta que encontrara la plataforma y se posicionara encima de ella; si lo anterior no ocurría después de 40 segundos, el

experimentador guiaba manualmente a la rata hasta la plataforma, permitiéndole estar en ella durante 20 segundos. Transcurrido este tiempo, el animal era trasladado a una caja de acrílico seca fuera del tanque durante 10 segundos, lo que constituyó el intervalo entre ensayos. Los ensayos posteriores se desarrollaron de la misma manera, difiriendo únicamente en el lugar de inicio desde donde el experimentador colocaba a la rata en el tanque. Se seleccionaron aleatoriamente 10 puntos de inicio iguales para todos los animales y para las tres sesiones de entrenamiento con el fin de asegurar una navegación guiada por claves visuales y evitar trayectorias sistemáticas. Al finalizar cada sesión, los animales eran secados y devueltos a sus cajas. En cada ensayo se registró el tiempo de llegada a la plataforma por medio de un cronómetro.

La evaluación de la memoria a largo plazo ocurrió 48 horas después de la última sesión de entrenamiento y consistió en un único ensayo. La plataforma fue removida del tanque y se introdujo a cada rata una sola vez para que nadara durante 40 segundos (Figura 1E). Al igual que en el análisis de la conducta exploratoria durante el reconocimiento de objetos (ORM), cada ensayo fue videograbado para realizar de forma extemporánea el registro observacional, el cual consistió en contabilizar el tiempo de llegada a la ubicación de la plataforma así como el número de cruces en dicho lugar, considerados como indicadores válidos de la presencia de una memoria espacial. La latencia de llegada se determinó considerando la localización original de la plataforma durante el entrenamiento; el conteo iniciaba cuando el animal entraba en contacto con el agua y terminaba en el momento en que sus extremidades superiores hacían contacto con el área correspondiente a la ubicación de la plataforma. Para el cálculo del número de cruces, el criterio a seguir consistía en que el cuerpo entero de la rata atravesara dicha área.

#### **5.4 Evaluación neuroquímica (microdiálisis en libre movimiento)**

Se utilizaron sondas de microdiálisis (CMA 12 MD Probe, CMA Microdialysis) con una membrana de 1 mm de largo y un tamaño de poro de 20 kDa, la cual, previo al inicio del experimento, fue perfundida con líquido cefalorraquídeo (LCR) artificial (NaCl 118 mM, KCl 4.7 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2 mM, MgSO<sub>4</sub> 1.2 mM, CaCl<sub>2</sub>\*2H<sub>2</sub>O 2.5 mM, NaHCO<sub>3</sub> 19 mM y glucosa 3.3 mM, pH a 7.4) filtrado y a temperatura ambiente; para tal efecto, se empleó una microbomba de infusión (CMA 100, CMA Microdialysis) con jeringas conectadas a tuberías de plástico, las cuales a su vez estaban unidas a las tuberías de entrada de las sondas (Figura 1C). Se hizo pasar LCR a través de las tuberías a una velocidad de 4 µl/min durante 30 minutos y se verificó la ausencia de burbujas en el dispositivo. Posteriormente, se disminuyó la velocidad de perfusión a 1 µl/min y la sonda fue introducida en el cerebro de la rata a través de la cánula guía.

Estos procedimientos se llevaron a cabo de forma paralela a la sesión de adquisición del COA. Tras la inserción de la sonda, se colocó al animal en la caja experimental vacía y se estableció un periodo de estabilización de 40 minutos, tiempo en el cual no se recolectaron muestras. Al término de este lapso, se tomaron muestras de microdializado –proveniente de la tubería de salida de la sonda– cada 4 minutos, en tubos de microcentrífuga de 0.2 ml con 1 µl de mezcla antioxidante (ácido ascórbico 0.25 mM, Na<sub>2</sub>EDTA 0.27 mM y ácido acético 0.1 M) en su interior para evitar la descomposición de las moléculas en la muestra. Con el propósito de establecer una línea basal de la concentración extracelular de neurotransmisores en BLA, se recolectaron tres fracciones de dializado antes de la fracción correspondiente a la presentación de la solución olorizada (estímulo condicionado). Treinta minutos después del periodo de consumo de agua con olor ocurrió la ad-

ministración de LiCl (estímulo incondicionado) o de NaCl (estímulo neutro), y al transcurrir alrededor de 20 minutos concluyó la recolección de las fracciones de dializado; las muestras fueron almacenadas en un ultracongelador a -80 °C hasta el momento de su análisis.

Las fracciones obtenidas fueron sometidas a un proceso de derivatización en el que, mediante una reacción química, se modifica la estructura de los compuestos a analizar para hacerlos susceptibles a su detección por fluorescencia. Se les añadió a las muestras 6 µl de 3-(2-furoil) quinolin-2-carboxaldehído (FQ), 2 µl de cianuro de potasio (KCN) 25 mM y 1 µl de estándar interno (O-metil-L-treonina) 7.5 mM, permitiendo que la mezcla reaccionara en condiciones de oscuridad a 65 °C por 15 minutos. FQ es un compuesto fluorogénico que reacciona en presencia de KCN con el grupo amino primario de las moléculas presentes en la muestra mediante una reacción de sustitución nucleofílica, lo que permite derivatizar tanto catecolaminas como aminoácidos; el estándar interno es un aminoácido que no se encuentra de manera natural en la muestra y que sirve como referencia para corregir la variabilidad en la reacción de derivatización.

El análisis posterior requirió de un equipo de electroforesis capilar (P/ACE MDQ Glycoprotein system, Beckman Coulter) que permite la identificación y cuantificación de analitos al acoplarse a un detector adecuado. Dichos analitos se encuentran suspendidos en una solución electrolítica y, al aplicar voltaje dentro de un capilar de diámetro muy pequeño, éstos son separados en función de sus cargas. Sin embargo, los productos resultantes de la reacción de derivatización son de carácter hidrofóbico, por lo que fue necesario emplear una modalidad de electroforesis capilar denominada cromatografía electrocinética micelar para separar los compuestos de acuerdo a sus características electroforéticas y a través de la formación de micelas.

Se procedió a preparar los reactivos necesarios para la separación e identificación de las muestras en el equipo de electroforesis capilar. Se utilizó buffer de corrida 2X (buffer de boratos 25

mM,  $\beta$ -ciclodextrina 5 mM y dodecilsulfato de sodio (SDS) 35 mM, pH final de 9.6), del cual se tomaron 5 ml y se adicionaron 2 ml de urea 5 M y 1.7 ml de metanol, aforando a un volumen final de 10 ml con agua mili Q. Por cada método de análisis, se requirió de tres viales con buffer, uno con hidróxido de sodio (NaOH) 0.1 M y uno con agua mili Q. Estos reactivos se colocaron junto con las muestras –a las que se les agregaron 10  $\mu$ l de aceite mineral– en el equipo; las muestras fueron inyectadas hidrodinámicamente a 0.5 psi por 5 segundos en un capilar de 75  $\mu$ m, después la separación se realizó a 25 kV. De manera conjunta, se empleó un sistema de detección de fluorescencia inducida por un láser de ionización de argón con una longitud de onda de 488 nm para identificar a las moléculas de interés asociadas a FQ.

La respuesta de detección para las moléculas presentes en cada muestra fue registrada automáticamente en una gráfica denominada electroferograma, en la que se pueden observar los patrones de migración de dichas moléculas. Los datos obtenidos se hicieron coincidir con electroferogramas previos establecidos para cuatro neurotransmisores: glutamato (GLU), ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), noradrenalina o norepinefrina (NE) y dopamina (DA), y se calculó el área bajo la curva (ABC) de los picos generados en el electroferograma de la muestra, realizando las correcciones con respecto al ABC del estándar interno. Los valores obtenidos fueron convertidos a porcentaje de liberación respecto a la línea basal (LB) mediante la fórmula: % LB = concentración de analito x 100 / promedio de las concentraciones de las tres primeras fracciones.

## **5.5 Evaluaciones metabólicas**

### **5.5.1 Prueba intraperitoneal de tolerancia a la glucosa (IPGTT).**

Al término de los procedimientos de evaluación conductual y neuroquímica, se realizaron pruebas para monitorear el metabolismo de la glucosa en ambas condiciones de alimentación. Los animales fueron privados de alimento y agua por 12 horas; concluido el tiempo de ayuno, se realizó

una punción en la punta de la cola de cada rata para tomar una muestra de sangre y determinar la concentración de glucosa basal a través de un glucómetro con tiras reactivas (Accu Check Performa, Roche, México). Inmediatamente después, se les inyectó glucosa (G8270, Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, EUA) vía intraperitoneal disuelta en agua destilada, a una dosis de 2 g/kg y un volumen de inyección de 7.5 ml/kg. A partir de la medición de glucosa basal (correspondiente al tiempo 0 del monitoreo) se recolectaron muestras de sangre por la misma vía a los 15, 30, 60, 120, 150 y 180 minutos.

### **5.5.2 Prueba intraperitoneal de sensibilidad a la insulina (IPITT).**

En esta prueba se administraron 0.25 U/kg de insulina humana de acción rápida (Humulin R, Eli Lilly & Co, México) diluida en NaCl 0.9 % a una concentración 1:100, bajo los mismos parámetros y condiciones en los que se realizó la curva de tolerancia a la glucosa. Los tiempos de registro de la concentración de glucosa en sangre a partir de la inyección de insulina (minuto 0) ocurrieron en los minutos 15, 30, 60, 90, 120 y 150.

Al término de todos los experimentos y con previa aplicación de anestesia (Pisabental, PiSA Agropecuaria, México; 60 mg/kg ip), los animales fueron eutanizados por decapitación para proceder a la extracción del cerebro y de la grasa epididimal. Se decidió extraer tejido adiposo del epidídimo debido a la facilidad de su recolección y a que, en ratas macho con obesidad, la grasa visceral es la más abundante (Thibault, 2013). Es importante señalar que en todo momento se tomaron las acciones necesarias para evitar en la medida de lo posible generar estrés o dolor en los animales.

### **5.6 Análisis estadísticos**

Para el análisis del peso de los animales, se compararon las medias de los pesos iniciales y finales de los grupos CHOW y HFD mediante el análisis de la varianza (ANOVA) de dos factores

(Dieta y Tiempo) con la prueba post hoc de Bonferroni. Los niveles de grasa epididimal y de glucosa basal fueron analizados mediante una prueba t de student para muestras no relacionadas o independientes. En el caso de las pruebas de tolerancia a la glucosa y de resistencia a la insulina, se promedió para cada una la concentración de glucosa en sangre en cada intervalo en ambos grupos; los datos fueron analizados con una prueba ANOVA de medidas repetidas junto con el estadístico post hoc de Bonferroni, siendo el factor Dieta la variable intersujetos y el factor Tiempo la variable intrasujetos. Adicionalmente, se calculó el área bajo la curva (ABC) de cada animal y se promediaron los valores por grupo en ambas pruebas; en este caso se empleó una prueba t de student para muestras independientes para identificar diferencias entre grupos.

En la fase de entrenamiento de MWM, los datos se graficaron como el promedio del tiempo por ensayo (en segundos) para llegar a la plataforma, en ambos grupos y en cada uno de los tres días. Para identificar diferencias entre grupos en el mismo ensayo, se promediaron dos ensayos consecutivos para obtener 15 valores por grupo y se realizó una prueba ANOVA de medidas repetidas (factor Dieta como variable intersujetos y factor Ensayo como variable intrasujetos), así como la prueba post hoc de Bonferroni. Respecto al análisis estadístico de las diferencias intra grupos, se promediaron los ensayos por día en cada grupo y para cada uno se ejecutó un ANOVA de un factor junto con la prueba post hoc de Tukey para evaluar su aprendizaje a lo largo de las sesiones.

En la evaluación de memoria a largo plazo se calculó la media del tiempo de llegada (en segundos) y del número de cruces en la ubicación de la plataforma por grupo; para cada caso, los datos se analizaron mediante una prueba t de student para muestras independientes.

En cuanto al análisis de los datos obtenidos en las dos sesiones del protocolo de ORM, se utilizó la media de los índices de reconocimiento por grupo y por objeto, los cuales fueron comparados contra un valor de .5 mediante el estadístico t de student para una muestra para determinar si las



exploraciones eran significativamente diferentes del azar. Para revelar si existían diferencias en la exploración de los objetos dentro del mismo grupo, tanto en la adquisición como en la fase de prueba, se realizó la prueba ANOVA de un factor así como la prueba post hoc de Tukey.

Por su parte, en el experimento de COA se promediaron por separado los porcentajes de consumo de agua con olor en el día de adquisición y en el día de prueba con respecto al consumo basal (100 %). En el caso de la adquisición, los cuatro grupos de animales (CHOW-NaCl, HFD-NaCl, CHOW-LiCl y HFD-LiCl) fueron reorganizados para graficar únicamente dos grupos (CHOW y HFD) que se compararon entre sí mediante una prueba t de student para muestras independientes, mientras que en la sesión de prueba se compararon los cuatro grupos utilizando un ANOVA de un factor junto con el estadístico post hoc de Tukey para identificar diferencias entre grupos. En ambas fases del experimento, se realizaron pruebas t de una muestra para identificar diferencias entre las medias de cada grupo respecto al consumo basal de agua.

El análisis de la actividad neuroquímica en BLA durante la adquisición del COA se llevó a cabo promediando el porcentaje de liberación de cada neurotransmisor (GLU, GABA, NE y DA) respecto a la liberación basal, por grupo (CHOW y HFD) y por estímulo (condicionado e incondicionado), y comparando cada porcentaje con un valor de 100 % mediante el estadístico t para una muestra. Se utilizó también la prueba t de student para muestras no relacionadas con el propósito de encontrar cambios en los niveles extracelulares de un mismo neurotransmisor en los animales con dieta estándar y con dieta alta en grasa, tanto en el consumo de la solución olorizada así como ante la inyección del cloruro de litio. En contraste, el monitoreo por microdiálisis de la respuesta a la administración intraperitoneal de cloruro de sodio se realizó únicamente en animales del grupo HFD; en este caso, el número de sujetos experimentales no era suficiente para determinar la normalidad de los datos, por lo que fue necesario emplear una prueba no paramétrica para el análisis

de las diferencias en la liberación de neurotransmisores respecto a la actividad basal. El estadístico utilizado fue la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

Todos los datos fueron representados como medias  $\pm$  error estándar (SEM) y analizados con el software GraphPad Prism versión 5. En todos los experimentos, un valor de  $p < .05$  fue considerado como estadísticamente significativo.

## VI. Resultados

### 6.1 Peso y grasa visceral

La prueba ANOVA de dos factores identificó un efecto de interacción entre las variables Tiempo (Inicial y Final) y Dieta (CHOW y HFD) que se relaciona con el peso de los animales ( $F_{(3,24)} = 8.62, p = .007$ ). La prueba post hoc de Bonferroni indicó diferencias entre el grupo CHOW (media = 493.47 g,  $n = 11$ ) y el grupo HFD (media = 608.44 g,  $n = 7$ ) al final del periodo de tres meses de consumo de sus respectivas dietas ( $p < .001$ ), mientras que al inicio de las mismas, ambos grupos tuvieron el mismo peso ( $p > .05$ ). Es decir, el consumo de una dieta alta en grasa en etapas juveniles incrementó significativamente el peso de los animales (Figura 2). Este aumento de peso viene acompañado por diferencias en la cantidad de grasa epididimal (Figura 3); al comparar las medias de ambos grupos (CHOW =  $8.45 \text{ g} \pm 0.60, n = 12$ ; HFD =  $14.63 \text{ g} \pm 1.08, n = 11$ ) mediante el estadístico t de student para muestras no relacionadas, se encontró que hay una mayor presencia de grasa en el grupo HFD ( $t_{(21)} = 5.08, p < 0.001$ ).

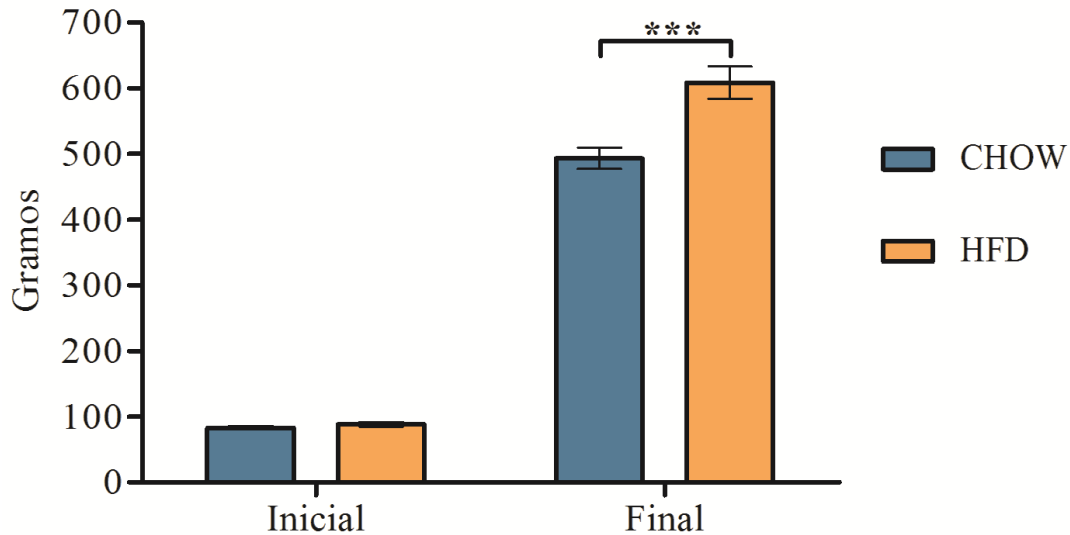


Figura 2. Peso de los animales del grupo CHOW ( $n = 11$ ) y del grupo HFD ( $n = 7$ ) al inicio y al final del periodo de tres meses de consumo de sus respectivas dietas. De acuerdo con la prueba post hoc de Bonferroni, el peso de los animales del grupo HFD fue significativamente mayor al del grupo CHOW tras tres meses de exposición a la dieta. Datos representados como media del peso en gramos  $\pm$  SEM para cada grupo. CHOW = Dieta estándar, HFD = Dieta alta en grasa.

\*\*\*  $p < .001$

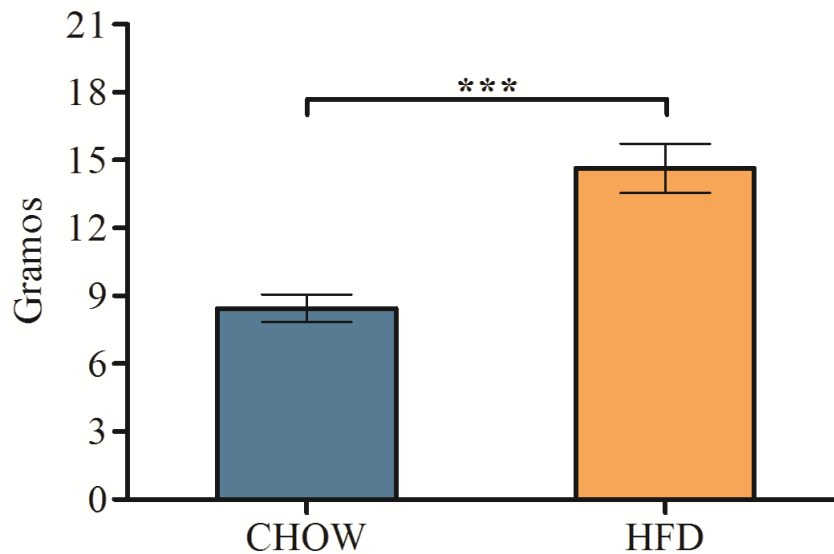


Figura 3. Grasa epididimal extraída de los animales del grupo CHOW ( $n = 12$ ) y del grupo HFD ( $n = 11$ ) al término de la realización de los procedimientos experimentales (aproximadamente cinco meses después del inicio de la dieta). El estadístico t para muestras no relacionadas indicó una mayor presencia de grasa en el grupo HFD respecto al grupo CHOW. Datos representados como media del peso de grasa epididimal en gramos  $\pm$  SEM para cada grupo. CHOW = Dieta estándar, HFD = Dieta alta en grasa.

\*\*\*  $p < .001$

## 6.2 Metabolismo de la glucosa (IPGTT e IPITT)

En cuanto al análisis de las curvas metabólicas, la prueba *t* encontró diferencias estadísticamente significativas en los niveles basales de glucosa en sangre ( $t_{(32)} = 4.56, p < .001$ ); el grupo HFD presentó concentraciones medias más altas ( $105.43 \text{ mg/dL} \pm 2.82, n = 16$ ) respecto al grupo CHOW ( $88.11 \text{ mg/dL} \pm 2.55, n = 18$ ), tal como se observa en la Figura 4. En la prueba de tolerancia a la glucosa, el análisis de la varianza de medidas repetidas señaló un efecto de la interacción entre Tiempo y Dieta sobre la concentración de glucosa ( $F_{(1, 32)} = 2.70, p = .015$ ), con diferencias entre grupos a los 15 ( $p < .05$ ), 30 ( $p < .01$ ), 60 ( $p < .001$ ) y 120 ( $p < .05$ ) minutos, de acuerdo con la prueba de Bonferroni (Figura 5A); en todos estos intervalos, el grupo HFD presentó concentraciones más altas de glucosa respecto al grupo CHOW. De manera similar, se encontraron diferencias estadísticas al comparar el área bajo la curva (Figura 5B) de cada grupo ( $t_{(32)} = 4.02, p < .001$ ), indicando que, en general, la administración de glucosa provoca un aumento mayor en los niveles de glucemia en los animales expuestos a la dieta con alto contenido graso (media CHOW =  $1161.81 \pm 107.7$ ; media HFD =  $1698.88 \pm 72.96$ ).

Respecto a la prueba de sensibilidad a la insulina, la prueba ANOVA de medidas repetidas indicó que la interacción entre las variables Tiempo y Dieta no muestra relación con los niveles de glucosa en sangre ( $F_{(1, 30)} = 0.31, p = 0.926$ ). Sin embargo, el análisis detectó relaciones significativas de cada una de las variables con la concentración de glucosa, que son independientes una de la otra; en la variable Tiempo, se obtuvo un valor  $F_{(6, 26)} = 47.34$  con un valor de  $p < .001$ , mientras que en la variable Dieta el resultado fue un valor  $F_{(1, 31)} = 15.74, p < .001$ . La prueba post hoc encontró niveles más altos de glucosa en el grupo HFD ( $n = 15$ ) respecto al grupo CHOW ( $n = 17$ ) en los minutos 0 ( $p < .05$ ), 30 ( $p < .01$ ), 60 ( $p < .05$ ), 120 ( $p < .05$ ) y 150 ( $p < .05$ ), los cuales pueden observarse en la Figura 6A. El análisis del ABC para ambos grupos determinó un valor *t*

$t_{(30)} = 4.02$ ,  $p < 0.001$ , indicando diferencias significativas entre el grupo CHOW (media =  $122.61 \pm 9.36$ ,  $n = 17$ ) y el grupo HFD (media =  $200.28 \pm 17.6$ ,  $n = 15$ ); estos datos se encuentran representados en la Figura 6B. Los resultados anteriores indican que el consumo de dietas altas en grasa durante periodos juveniles genera un efecto de resistencia a la insulina.

En conjunto, las pruebas metabólicas realizadas evidencian una disminución en la tolerancia a la glucosa y en la sensibilidad a la insulina en el grupo HFD, que se reflejan en elevados niveles de azúcar en sangre los cuales, sin embargo, mantienen la misma cinética que la observada en el grupo CHOW, ya que en ambos grupos se presentan patrones similares de incremento o disminución a lo largo del tiempo (Figura 5A y Figura 6A).

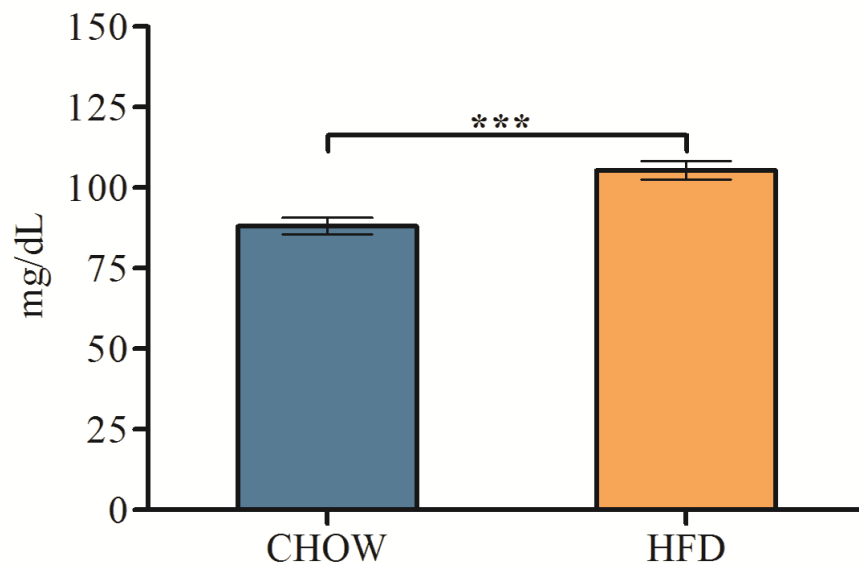


Figura 4. Niveles basales de glucosa circulante en sangre en los animales del grupo CHOW ( $n = 18$ ) y del grupo HFD ( $n = 16$ ) en condiciones de ayuno, después de tres meses de consumo de sus dietas correspondientes. De acuerdo con la prueba t de student para muestras independientes, la exposición a una dieta con alto contenido en grasa incrementa significativamente la concentración de glucosa presente en la circulación sanguínea. Datos representados como media de la concentración de glucosa en miligramos (mg)/decilitro (dL)  $\pm$  SEM para cada grupo. CHOW = Dieta estándar, HFD = Dieta alta en grasa.

\*\*\*  $p < .001$

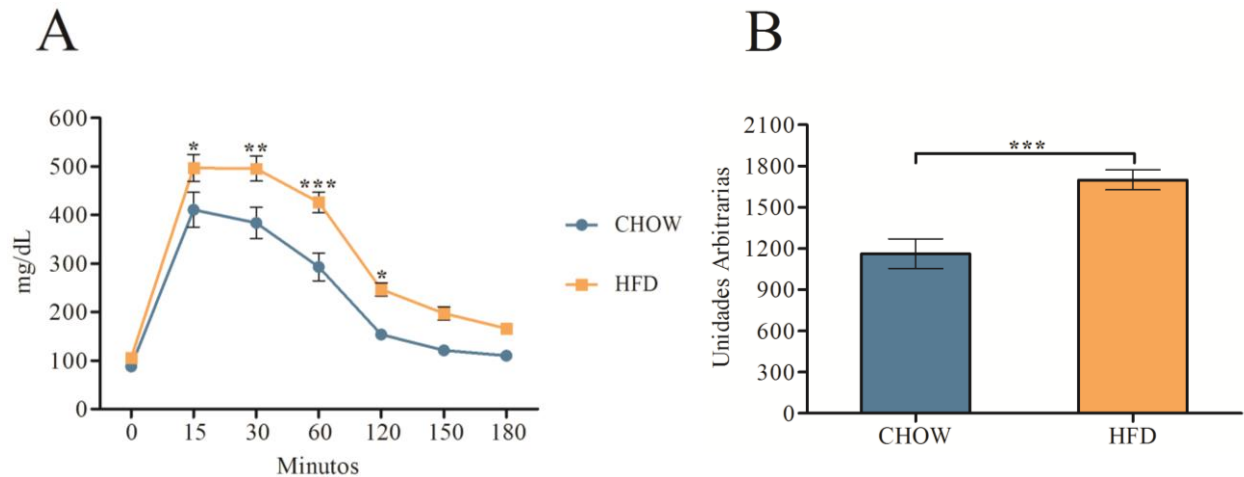


Figura 5. Curvas de tolerancia a la glucosa (A) y análisis del área bajo la curva (B) correspondientes al grupo CHOW ( $n = 18$ ) y al grupo HFD ( $n = 16$ ). Los animales fueron inyectados con una dosis de 2 mg de glucosa por kg de peso vía intraperitoneal y se registraron los niveles de glucosa en sangre a los 0, 15, 30, 60, 120, 150 y 180 minutos después de la inyección. En A, la prueba post hoc de Bonferroni determinó diferencias entre ambos grupos del minuto 15 al minuto 120, periodo en el que los niveles de glucosa en el grupo HFD fueron significativamente más altos. En B, la comparación de ambos grupos mediante el estadístico t para muestras no relacionadas mostró que el área es significativamente mayor en el grupo de animales alimentados con la dieta alta en grasa. Datos representados como media de la concentración de glucosa en miligramos (mg)/decilitro (dL) en A y como media del área en unidades arbitrarias en B  $\pm$  SEM para cada grupo. CHOW = Dieta estándar, HFD = Dieta alta en grasa.

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

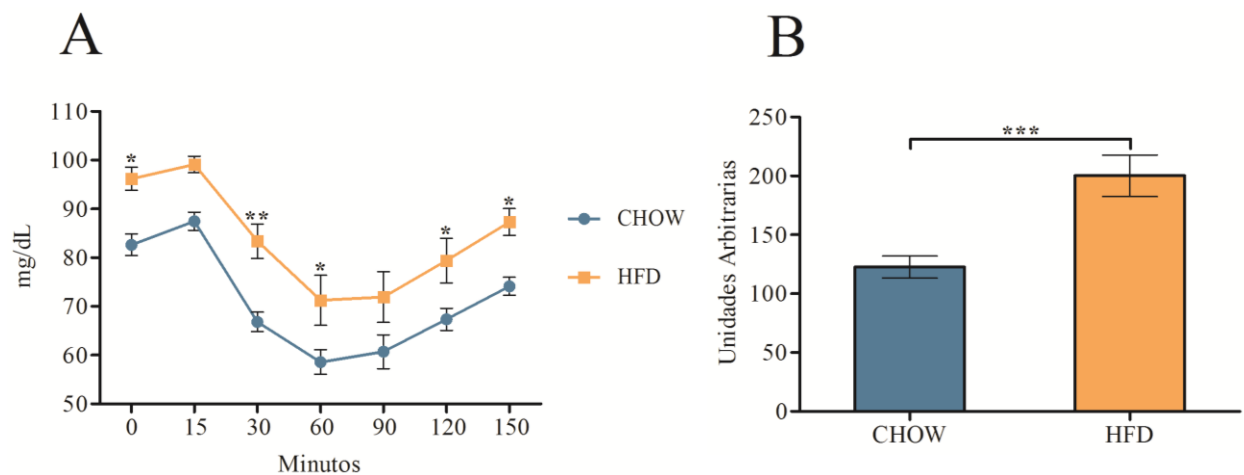


Figura 6. Curvas de sensibilidad a la insulina (A) y análisis del área bajo la curva (B) de los animales del grupo CHOW ( $n = 17$ ) y del grupo HFD ( $n = 15$ ). Los animales fueron inyectados con una dosis de 0.25 unidades de insulina por kg de peso vía intraperitoneal y se registraron los niveles de azúcar en sangre a los 0, 15, 30, 60, 90, 120 y 150 minutos después de la inyección. En A, la prueba post hoc de Bonferroni determinó diferencias entre ambos grupos en los minutos 0, 30, 60, 120 y 150, momentos en los que los niveles de glucosa en el grupo HFD fueron estadísticamente más altos. En B, la comparación de ambos grupos mediante el estadístico t para muestras no relacionadas mostró que el área es significativamente mayor en el grupo de animales alimentados con la dieta alta en grasa. Datos representados como media de la concentración de glucosa en miligramos (mg)/decilitro (dL) en A y como media del área en unidades arbitrarias en B  $\pm$  SEM para cada grupo. CHOW = Dieta estándar, HFD = Dieta alta en grasa.

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

### 6.3 Memoria espacial (MWM)

En la fase de entrenamiento del laberinto acuático, se realizó un ANOVA de medidas repetidas en el que no hubo un efecto de la interacción entre las variables Ensayo y Dieta sobre el tiempo de llegada de los animales a la plataforma ( $F_{(1,31)} = 1.01, p = .439$ ) ni un efecto atribuible a la dieta ( $F_{(1,31)} = 2.24, p = .144$ ). La prueba post hoc de Bonferroni no encontró diferencias entre el grupo CHOW ( $n = 17$ ) y HFD ( $n = 16$ ) en ninguno de los ensayos ( $p > .05$ , Figura 7).

No obstante, la misma prueba ANOVA identificó a la variable Ensayo como principal fuente de variación ( $F_{(14,18)} = 28.28, p < .001$ ). Al comparar los tiempos de llegada por día en cada grupo mediante el análisis de la varianza de un factor, se encontró que las medias eran significativamente diferentes en ambos casos; en el grupo CHOW se obtuvo un valor  $F_{(2,48)} = 17.97, p < .001$ , mientras que en el grupo HFD el resultado fue  $F_{(2,45)} = 32.13$ , con un valor  $p < .001$ . La prueba de comparaciones múltiples de Tukey indicó que el tiempo de llegada disminuyó del Día 1 a los Días 2 (CHOW:  $q = 6.13, p < 0.001$ ; HFD:  $q = 7.95, p < .001$ ) y 3 (CHOW:  $q = 8.13, p < .001$ ; HFD:  $q = 10.97, p < .001$ ) en los dos grupos (Figura 8). Con estos resultados, no se encuentra evidencia de que la dieta alta en grasa afecte la adquisición de información espacial en el protocolo de MWM, ya que todos los animales disminuyeron en igual proporción sus tiempos de llegada a la plataforma a lo largo de los ensayos.

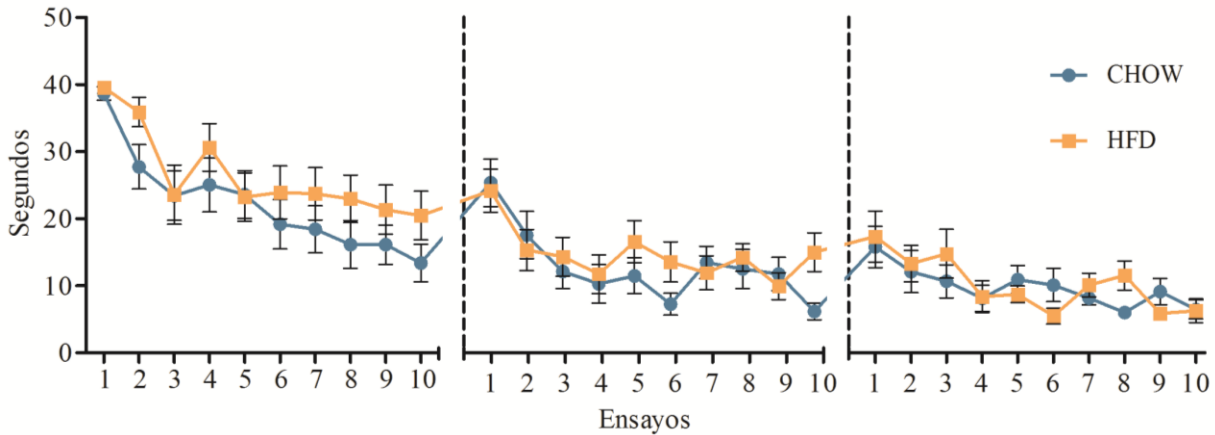


Figura 7. Tiempo de llegada a la plataforma durante el entrenamiento en el laberinto acuático (MWM) en cada uno de los ensayos. Las líneas punteadas verticales separan a los tres días de adquisición de la tarea. De acuerdo con la prueba post hoc de Bonferroni, no se encontraron diferencias entre el grupo CHOW ( $n = 17$ ) y el grupo HFD ( $n = 16$ ) al compararlos en el mismo ensayo. Datos representados como media del tiempo en segundos  $\pm$  SEM para ambos grupos. CHOW = Dieta estándar, HFD = Dieta alta en grasa.

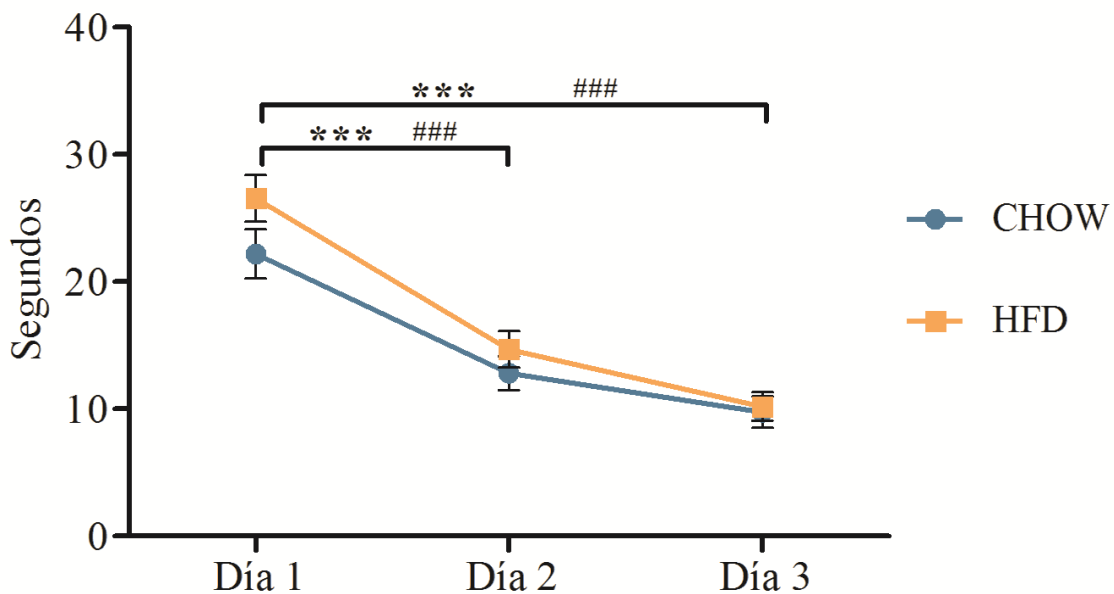


Figura 8. Tiempo de llegada a la plataforma por día durante el entrenamiento en el laberinto acuático (MWM). La prueba de comparaciones múltiples de Tukey encontró diferencias estadísticamente significativas entre el Día 1 y los Días 2 y 3, tanto para los animales del grupo CHOW ( $n = 17$ ) como para el grupo HFD ( $n = 16$ ). Datos representados como media del tiempo en segundos  $\pm$  SEM para ambos grupos. CHOW = Dieta estándar, HFD = Dieta alta en grasa. \*\*\*  $p < .001$  para las comparaciones del grupo CHOW, ###  $p < .001$  para las comparaciones del grupo HFD



En contraste con lo obtenido durante el entrenamiento, en la fase de prueba del laberinto acuático se encontraron diferencias significativas en el desempeño del grupo CHOW y del grupo HFD. La prueba t para muestras independientes mostró que la latencia media de llegada a la ubicación de la plataforma fue mayor en el grupo HFD (21.42 seg  $\pm$  2.96,  $n = 15$ ) respecto al grupo CHOW (9.79 seg  $\pm$  1.47,  $n = 14$ ), con un valor  $t_{(27)} = 3.43$ ,  $p = .002$  (Figura 9A). En cambio, el análisis del número de cruces (Figura 9B) sobre la misma ubicación no fue estadísticamente diferente ( $t_{(27)} = 2.03$ ,  $p = .052$ ) entre el grupo CHOW (media = 3.57  $\pm$  0.32,  $n = 14$ ) y el grupo HFD (media = 2.43  $\pm$  0.43,  $n = 15$ ). Por lo tanto, se puede concluir que el consumo de una dieta alta en grasa durante la etapa juvenil afecta la recuperación de información de tipo espacial en el laberinto acuático únicamente en términos de tiempo de llegada, aunque también se observa una tendencia a la disminución en el número de cruces sobre la ubicación de la plataforma.

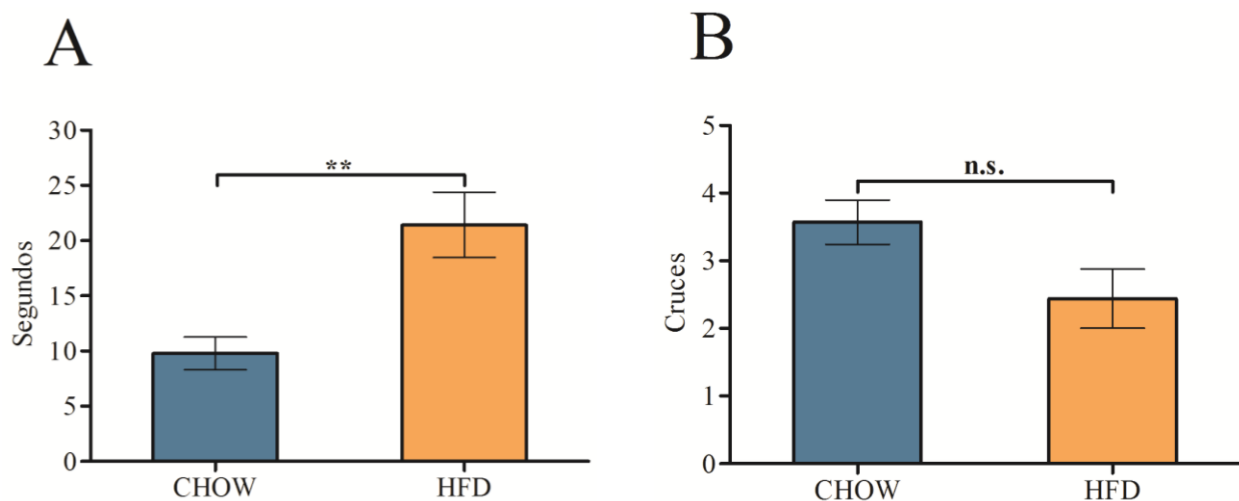


Figura 9. Tiempo de llegada (A) y número de cruces sobre la ubicación de la plataforma (B) durante la evaluación de la memoria a largo plazo del Laberinto Acuático de Morris (MWM). Al comparar al grupo CHOW ( $n = 14$ ) con el grupo HFD ( $n = 15$ ) mediante el estadístico t de student para muestras independientes, se encontró que la latencia de llegada fue mayor en el grupo de animales alimentados con una dieta alta en grasa; sin embargo, el número de cruces no fue significativamente diferente. Datos representados como media del tiempo en segundos en A y como media del número de cruces en B  $\pm$  SEM para ambos grupos. CHOW = Dieta estándar, HFD = Dieta alta en grasa.

\*\*  $p < .01$ , *n.s.* = no significativo ( $p = 0.052$ )

#### 6.4 Memoria de reconocimiento (ORM)

Durante la fase de muestra del protocolo de ORM, el estadístico *t* de student para una muestra comparó los índices de exploración de ambos objetos (O1 y O2) con el valor del azar (.5), sin encontrar diferencias significativas en el grupo CHOW (media O1 =  $.503 \pm 0.014$ ,  $t_{(12)} = 0.25$ ,  $p = .808$ ; media O2 =  $.496 \pm 0.014$ ,  $t_{(12)} = 0.25$ ,  $p = .808$ ;  $n = 13$ ) ni en el grupo HFD (media O1 =  $.51 \pm 0.03$ ,  $t_{(12)} = 0.39$ ,  $p = .698$ ; media O2 =  $.49 \pm 0.03$ ,  $t_{(12)} = 0.39$ ,  $p = .698$ ;  $n = 13$ ). Así mismo, y de acuerdo con el estadístico ANOVA de un factor, ningún grupo tuvo preferencia por alguno de los dos objetos, ya que se obtuvo un valor  $F_{(3, 48)} = 0.18$ ,  $p = .905$  (Figura 10).

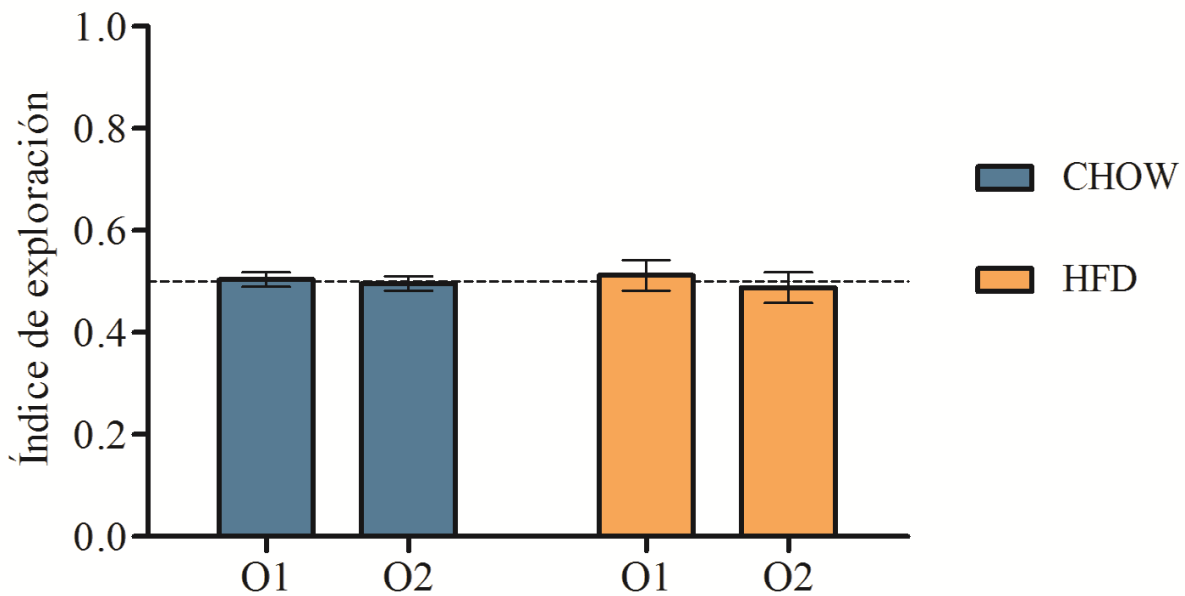


Figura 10. Fase de adquisición del protocolo de reconocimiento de objetos (ORM). La prueba *t* para una muestra no encontró diferencias en la exploración de ninguno de los dos objetos en ningún grupo al compararlos con el azar (.5, línea punteada horizontal). De manera similar, todos los animales exploraron en igual proporción el Objeto 1 (O1) y el Objeto 2 (O2). Datos representados como media del índice de exploración  $\pm$  SEM por objeto y por grupo. CHOW = Dieta estándar ( $n = 13$ ), HFD = Dieta alta en grasa ( $n = 13$ ).

En la fase de prueba, se encontraron diferencias en la exploración de los Objetos Familiar (OF) y Novedoso (ON) respecto al azar en el grupo CHOW (media OF =  $.36 \pm 0.03$ ,  $t_{(12)} = 4.27$ ,  $p <$

.001; media ON =  $.64 \pm 0.03$ ,  $t_{(12)} = 4.27$ ,  $p < 0.001$ ;  $n = 13$ ) pero no en el grupo HFD (media OF =  $.48 \pm 0.03$ ,  $t_{(12)} = 0.52$ ,  $p = 0.609$ ; media ON =  $.52 \pm 0.03$ ,  $t_{(12)} = 0.52$ ,  $p = 0.609$ ;  $n = 13$ ). Al realizar un análisis de la varianza, se observó que los índices de reconocimiento diferían entre sí de manera significativa ( $F_{(3, 50)} = 10.96$ ,  $p < 0.001$ ); concretamente, la prueba de comparaciones múltiples de Tukey identificó diferencias en los animales expuestos a la dieta estándar, los cuales dedicaron más tiempo a explorar el objeto novedoso ( $q = 8.03$ ,  $p < 0.001$ ). Esto contrasta con los resultados obtenidos en el grupo HFD, en donde las ratas exploraron ambos objetos por igual ( $q = 1.11$ ,  $p > .05$ ), tal como ocurrió en la sesión de adquisición. De este análisis se puede concluir que la dieta alta en grasa ejerce un efecto negativo sobre la memoria a largo plazo del reconocimiento de estímulos familiares y novedosos al impedir la correcta discriminación entre ellos (Figura 11).

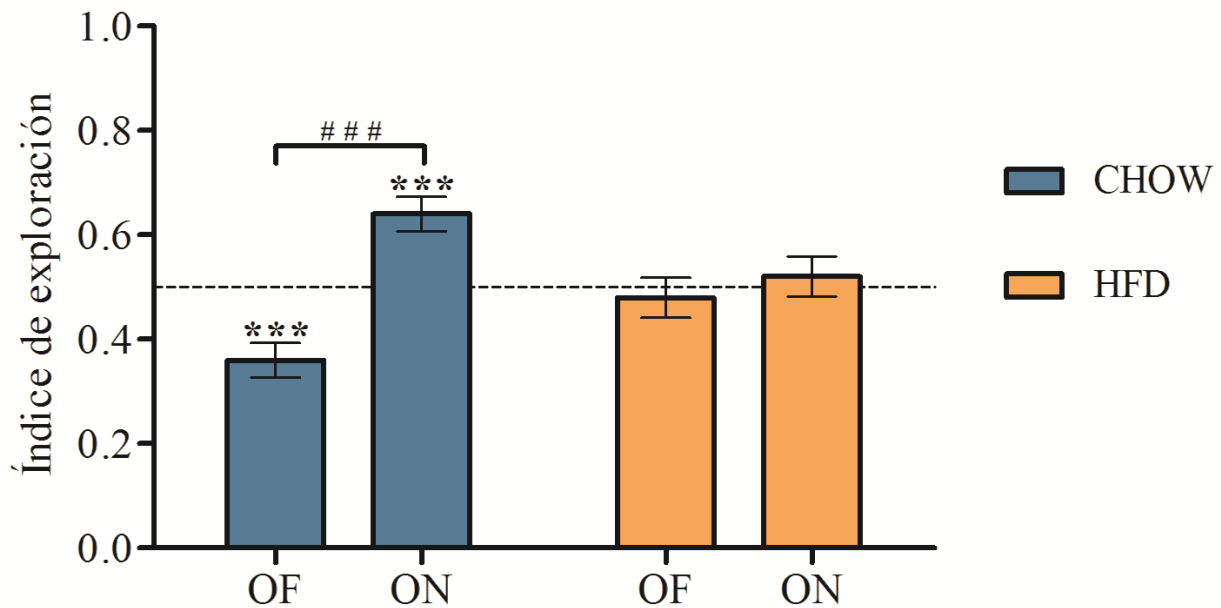


Figura 11. Evaluación de la memoria a largo plazo del protocolo de reconocimiento de objetos (ORM). La prueba t para una muestra detectó diferencias en la exploración del Objeto Familiar (OF) y del Objeto Novedoso (ON) en el grupo CHOW ( $n = 13$ ) al compararlo con el valor del azar (.5, línea punteada horizontal). La prueba de comparaciones múltiples de Tukey indicó que la exploración de ON fue significativamente mayor que la de OF en el mismo grupo. En contraste, no se observaron diferencias en la exploración de OF y ON en el grupo HFD ( $n = 13$ ) al compararlos entre sí ni con el azar. Datos representados como media del índice de exploración  $\pm$  SEM por objeto y por grupo. CHOW = Dieta estándar, HFD = Dieta alta en grasa.

\*\*\*  $p < .001$  respecto al valor del azar (.5), ###  $p < .001$  respecto al objeto familiar (OF)

## 6.5 Memoria aversiva (COA)

En lo referente a los experimentos de condicionamiento de aversión al olor (COA), se compararon los porcentajes de consumo de agua con acetato de isopentilo durante la adquisición y la prueba de memoria a largo plazo respecto al consumo basal de agua (100 %) en dos y cuatro grupos, respectivamente. En la sesión de adquisición, los grupos CHOW-NaCl ( $n = 7$ ), HFD-NaCl ( $n = 7$ ), CHOW-LiCl ( $n = 7$ ) y HFD-LiCl ( $n = 7$ ) fueron reorganizados en un grupo CHOW ( $n = 14$ ) y uno HFD ( $n = 14$ ) debido a que el consumo de agua con olor ocurrió antes de que los animales recibieran la inyección de NaCl o de LiCl, por lo que la dieta era el único tratamiento diferente entre ellos en ese momento. De acuerdo con el estadístico  $t$  para una muestra, durante la fase de adquisición no se observaron diferencias significativas en ninguno de los grupos respecto al consumo basal de agua (media CHOW =  $103.85 \% \pm 7.01$ ,  $t_{(13)} = 0.55$ ,  $p = .592$ ; media HFD =  $97.75 \% \pm 5.9$ ,  $t_{(13)} = 0.38$ ,  $p = .709$ ), por lo que la solución olORIZADA no generó una respuesta neofóbica en los animales (Figura 12). Al comparar las medias entre sí mediante una prueba  $t$  para muestras no relacionadas, tampoco se encontraron diferencias estadísticas ( $t_{(26)} = 0.66$ ,  $p = .511$ ); es decir, no se observó un efecto de la dieta sobre el consumo previo a la presentación del estímulo incondicionado.

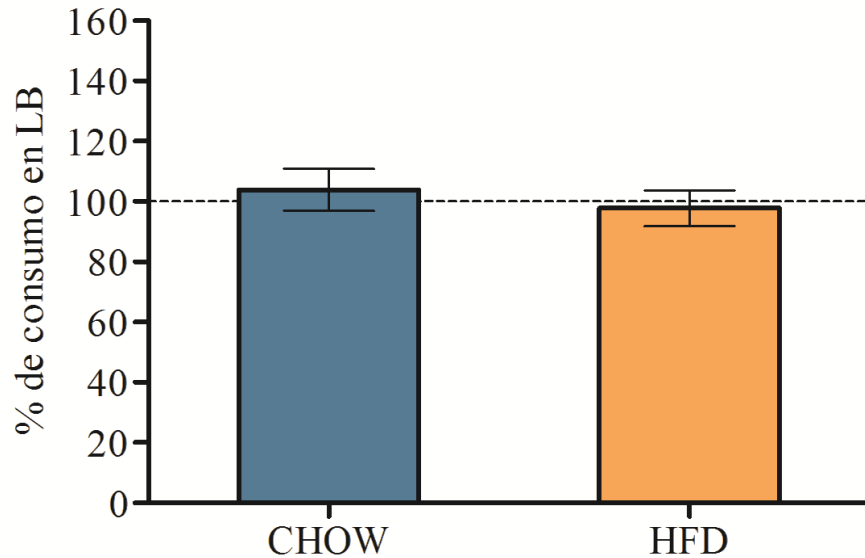


Figura 12. Porcentaje de consumo en la fase de adquisición en el protocolo de Condicionamiento de Aversión al Olor (COA). El consumo de la solución de acetato de isopentilo no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos ni al compararlos con el consumo basal de agua (línea punteada horizontal). Datos representados como media del porcentaje de consumo respecto a la línea base (LB, 100 %)  $\pm$  SEM por grupo. CHOW = Dieta estándar ( $n = 14$ ), HFD = Dieta alta en grasa ( $n = 14$ ).

En cambio, en la evaluación de la memoria a largo plazo los cuatro grupos se comportaron de manera diferente. En los animales a los que se les administró NaCl, únicamente los pertenecientes al grupo CHOW incrementaron de manera significativa su consumo respecto a la línea basal (media = 129.91 %  $\pm$  6.41,  $t_{(6)} = 4.66$ ,  $p = .003$ ); en el grupo HFD no se hallaron diferencias (media = 112.49 %  $\pm$  10.59,  $t_{(6)} = 1.18$ ,  $p = .282$ ). Por su parte, la administración de LiCl generó una tendencia a la disminución en el consumo de agua con olor en el grupo CHOW (media = 73.38 %  $\pm$  14.62,  $t_{(6)} = 1.82$ ,  $p = .118$ ), mientras que en el grupo HFD la reducción fue estadísticamente significativa (media = 43.97 %  $\pm$  15.46,  $t_{(6)} = 3.62$ ,  $p = .011$ ). El análisis de la varianza encontró diferencias significativas entre las medias de los cuatro grupos ( $F_{(3,24)} = 9.88$ ,  $p < .001$ ), y mediante la prueba de comparaciones múltiples de Tukey se identificó la presencia de diferencias entre los grupos CHOW-NaCl y CHOW-LiCl ( $q = 4.59$ ,  $p < .05$ ), CHOW-NaCl y HFD-LiCl ( $q = 6.981$ ,  $p < .001$ ), y entre los grupos HFD-NaCl y HFD-LiCl ( $q = 5.56$ ,  $p < .01$ ), por lo que la administración

de un agente de malestar gástrico como el LiCl fue capaz de generar aversión a la solución olori-  
 zada independientemente del tipo de dieta. Al comparar las medias de los grupos CHOW-LiCl  
 (73.38 %  $\pm$  14.62,  $n = 7$ ) y HFD-LiCl (43.97 %  $\pm$  15.46,  $n = 7$ ) mediante una prueba t de muestras  
 independientes, se obtuvo un valor  $t_{(12)} = 1.38$ ,  $p = .192$ , indicando que las medias no son estadís-  
 ticamente diferentes; sin embargo, se observa que el consumo de agua con acetato de isopentilo  
 en los animales del grupo HFD tiende a estar por debajo del consumo promedio del grupo CHOW,  
 sugiriendo que la exposición a dietas con alto contenido en grasa podría exacerbar la aversión a un  
 estímulo gustativo condicionado tras haber sido asociado con malestar gástrico (Figura 13) .

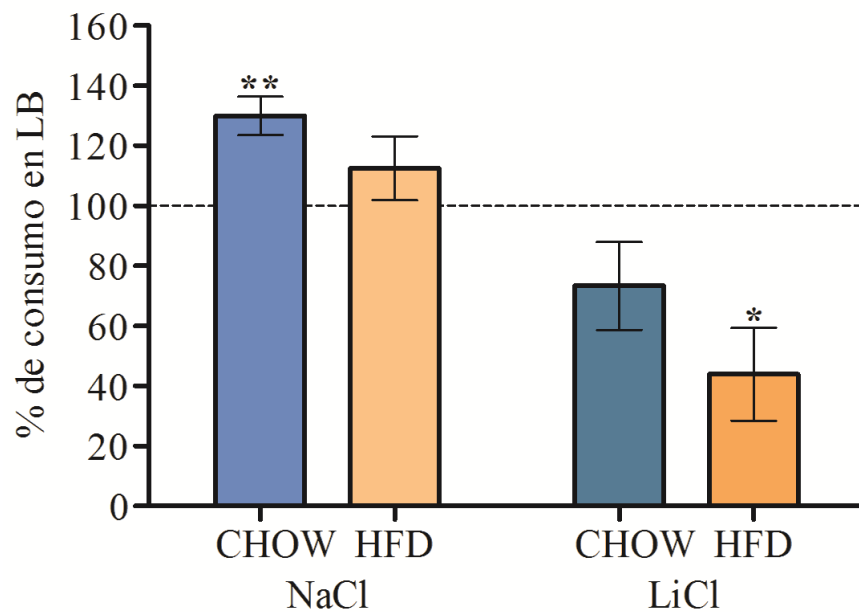


Figura 13. Porcentaje de consumo durante la evaluación de la memoria a largo plazo en el protocolo de Condicionamiento de Aversión al Olor (COA). El estadístico t para una muestra indicó que, al realizar la comparación con el consumo basal de agua (línea punteada horizontal), únicamente el grupo CHOW-NaCl incrementó su consumo, mientras que el grupo HFD-LiCl lo disminuyó. Datos representados como media del porcentaje de consumo respecto a la línea base (LB, 100 %)  $\pm$  SEM por grupo. CHOW-NaCl = Dieta estándar con inyección de cloruro de sodio 0.9 % ( $n = 7$ ), HFD-NaCl = Dieta alta en grasa con inyección de cloruro de sodio 0.9 % ( $n = 7$ ), CHOW-LiCl = Dieta estándar con inyección de cloruro de litio 0.075 M ( $n = 7$ ), HFD-LiCl = Dieta alta en grasa con inyección de cloruro de litio 0.075 M ( $n = 7$ ).

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$  respecto al consumo basal

## 6.6 Concentración extracelular de neurotransmisores

El análisis de la actividad neuroquímica se realizó durante la fase de adquisición del COA, monitoreando la liberación de cuatro neurotransmisores en la porción basolateral de la amígdala (BLA) de animales CHOW y HFD: glutamato (GLU), ácido  $\gamma$ -amino butírico (GABA), noradrenalina (NE) y dopamina (DA). Así mismo, la inyección de cloruro de litio que se realiza durante el condicionamiento fue sustituida por la de cloruro de sodio en un grupo independiente de ratas HFD (que previamente ingirieron la solución olORIZADA también) y se evaluó la respuesta ante dicho estímulo considerando los mismos neurotransmisores en la misma estructura cerebral. El análisis estadístico incluyó sólo a las fracciones en las que se recolectó la respuesta al acetato de isopentilo (estímulo condicionado), a la inyección de LiCl (estímulo incondicionado), así como a la administración de NaCl (estímulo neutro).

Durante la presentación de la solución de acetato de isopentilo (Figura 14), se observaron disminuciones significativas en las concentraciones extracelulares de GABA (media = 45.76 %  $\pm$  11.46,  $t_{(6)} = 4.73$ ,  $p = .003$ ) y NE (media = 60.62 %  $\pm$  60.62,  $t_{(6)} = 4.01$ ,  $p = .007$ ) en el grupo CHOW respecto al porcentaje de liberación basal (100 %), de acuerdo con la prueba t de student para una muestra. En cuanto a las comparaciones entre grupos, los análisis estadísticos identificaron diferencias entre el grupo CHOW (media = 60.62 %  $\pm$  60.62,  $n = 7$ ) y el grupo HFD (media = 310.74 %  $\pm$  97.65,  $n = 7$ ) en la liberación de NE ( $t_{(12)} = 2.77$ ,  $p = .018$ ).

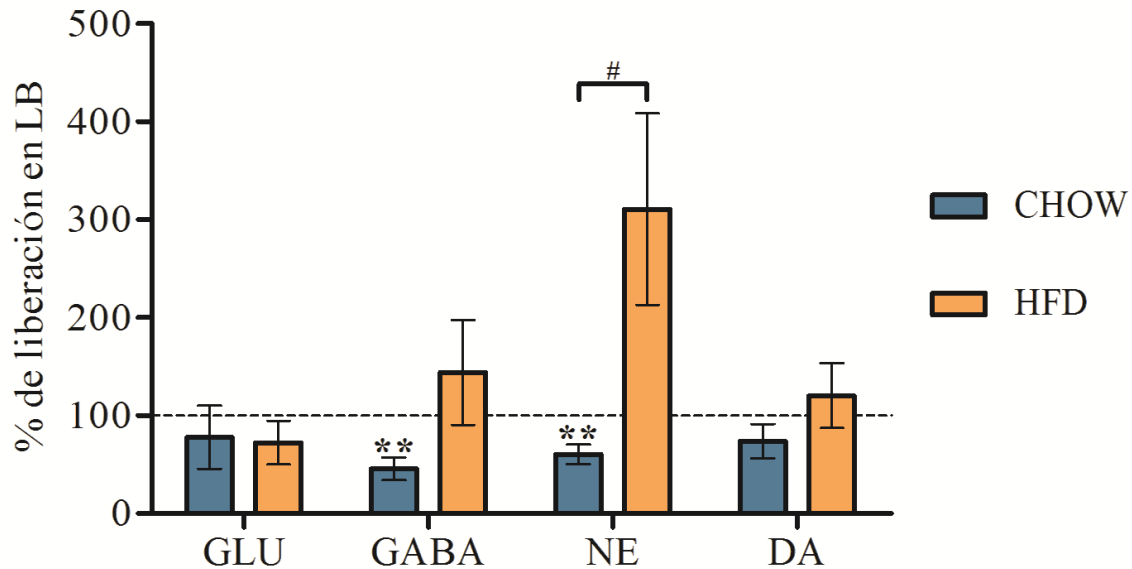


Figura 14. Porcentaje de liberación extracelular de diferentes neurotransmisores en la amígdala basolateral tras la presentación del estímulo condicionado durante la adquisición del Condicionamiento de Aversión al Olor. El consumo de la solución olorizada generó un incremento en la concentración de NE en los animales del grupo HFD ( $n = 7$ ) respecto al grupo CHOW ( $n = 7$ ). La comparación individual con el porcentaje de liberación basal (línea punteada horizontal) indicó disminuciones significativas en la liberación de GABA y NE en el grupo CHOW. Datos representados como media del porcentaje de liberación respecto a LB (100 %)  $\pm$  SEM por grupo y por neurotransmisor. CHOW = Dieta estándar, HFD = Dieta alta en grasa, LB = Línea basal, GLU = Glutamato, GABA = Ácido  $\gamma$ -amino butírico, NE = Noradrenalina, DA = Dopamina.

\*\*  $p < .01$  respecto a LB, #  $p < .05$  respecto a la liberación de NE en el grupo CHOW

La Figura 15 corresponde a la actividad neuroquímica ocurrida inmediatamente después de la presentación del estímulo incondicionado (LiCl). La prueba t de student para una muestra no señaló diferencias en las concentraciones extracelulares de ninguno de los cuatro neurotransmisores al realizar la comparación respecto a la línea basal de liberación; este efecto se observó tanto en los animales alimentados con dieta estándar como en aquellos expuestos a una dieta alta en grasa. De manera similar, los niveles de GLU, GABA, NE y DA del grupo CHOW no fueron estadísticamente distintos al compararlos con su homólogo en el grupo HFD, sin embargo, es preciso indicar que hay una clara tendencia al aumento en la concentración de GLU en los animales HFD (media = 532.79 %  $\pm$  201.4,  $n = 6$ ) que no alcanza a ser significativa debido a la gran variabilidad de los datos.



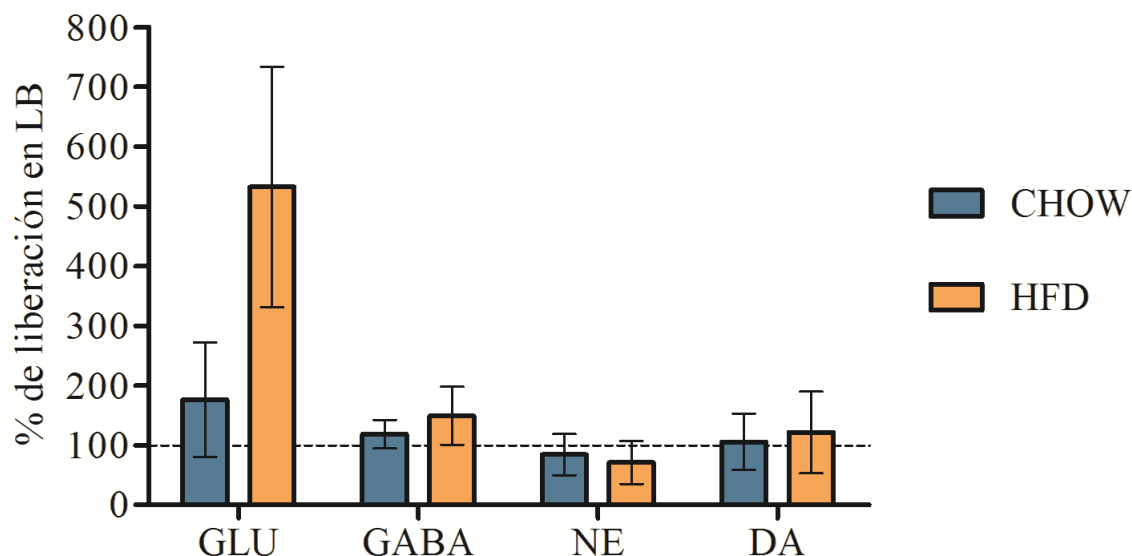


Figura 15. Porcentaje de liberación de diferentes neurotransmisores en la amígdala basolateral tras la presentación del estímulo incondicionado durante la adquisición del Condicionamiento de Aversión al Olor. Al comparar cada subgrupo con el porcentaje de liberación basal (línea punteada horizontal), o bien al grupo CHOW ( $n = 7$ ) con el grupo HFD ( $n = 6$ ) en cada neurotransmisor, no se encontraron diferencias significativas, sin embargo, la inyección de cloruro de litio provocó una notable tendencia al aumento en la concentración extracelular de GLU en los animales del grupo HFD. Datos representados como media del porcentaje de liberación respecto a LB (100 %)  $\pm$  SEM por grupo y por neurotransmisor. CHOW = Dieta estándar, HFD = Dieta alta en grasa, LB = Línea basal, GLU = Glutamato, GABA = Ácido  $\gamma$ -amino butírico, NE = Noradrenalina, DA = Dopamina.

Respecto a la inyección intraperitoneal de cloruro de sodio en el grupo HFD ( $n = 3$ ), y de acuerdo con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, tal manipulación tampoco generó cambios neuroquímicos significativos al comparar los niveles de GLU (mediana = 73.13 %,  $W = 0.0$ ,  $p = 1$ ), GABA (mediana = 93.65 %,  $W = 0.0$ ,  $p = 1$ ), NE (mediana = 54.01 %,  $W = - 6$ ,  $p = .25$ ) y DA (mediana = 48.59 %,  $W = - 6$ ,  $p = .25$ ) con el porcentaje basal de liberación de los mismos, pero a diferencia de lo observado con LiCl, ninguno de los cuatro neurotransmisores muestra tendencias importantes hacia el incremento o la disminución en sus niveles extracelulares, sugiriendo que la actividad glutamatérgica de la Figura 15 es producto de la administración de un agente de malestar gástrico como el cloruro de litio (Figura 16).

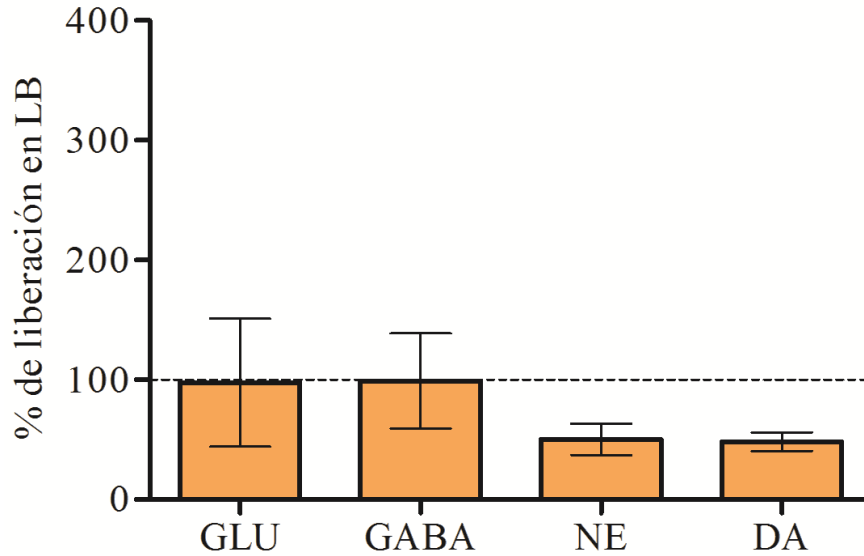


Figura 16. Porcentaje de liberación extracelular de diferentes neurotransmisores en la porción basolateral de la amígdala ante la administración de un estímulo neutro durante la adquisición del Condicionamiento de Aversión al Olor en animales expuestos a una dieta alta en grasa. La inyección de cloruro de sodio en el grupo HFD ( $n = 3$ ) no provocó cambios en los niveles de ningún neurotransmisor al realizar la comparación de cada uno de ellos con el porcentaje de liberación basal (línea punteada horizontal). Datos representados como media del porcentaje de liberación respecto a LB (100 %)  $\pm$  SEM por neurotransmisor. HFD = Dieta alta en grasa, LB = Línea basal, GLU = Glutamato, GABA = Ácido  $\gamma$ -amino butírico, NE = Noradrenalina, DA = Dopamina.

Estos experimentos aportan evidencia de que la exposición a una dieta con alto contenido en lípidos en etapas juveniles genera cambios en la actividad neuroquímica extracelular del núcleo basolateral de la amígdala durante la adquisición del COA; estos cambios consisten en una mayor presencia de noradrenalina asociada al consumo de la solución olORIZADA y una tendencia al incremento de glutamato tras la presentación del estímulo incondicionado, y podrían explicar el elevado nivel de aversión mostrado por los animales obesos hacia el estímulo condicionado en la evaluación de la memoria a largo plazo.

## VII. Discusión

Este proyecto tuvo por objetivo evaluar a nivel conductual y neuroquímico el funcionamiento de diferentes formas de memoria en ratas *Wistar* macho expuestas durante su juventud a una dieta

con alto contenido en grasa en la que el aporte calórico proveniente de lípidos fue de 45 %. Los animales iniciaron el consumo de la dieta a las tres semanas de edad (PD 21) y tres meses después fueron sometidos a pruebas metabólicas, conductuales y de actividad neuroquímica.

En primer lugar, las ratas que llevaron una dieta alta en grasa presentaron un peso mayor respecto a animales tratados con una dieta estándar después del periodo de tres meses (Figura 2). Esto concuerda con lo encontrado en otras investigaciones en las que emplean dietas, tiempos y edades de exposición similares a los adoptados en estos experimentos; Chunchai et al. (2018) y Pintana et al. (2015) exponen a ratas *Wistar* macho jóvenes a una dieta con alto contenido en grasa durante 12 semanas y observan un incremento de peso en dichos animales. Por su parte, Boitard et al. (2015) reportan los mismos resultados empleando una dieta con contenido nutricional y aporte calórico de lípidos iguales a los del alimento proporcionado a los animales en esta investigación.

Sin embargo, en la literatura existe infinidad de modelos animales de obesidad dietaria en los que igualmente se ha observado un aumento de peso a partir de dietas con diferentes características y condiciones de exposición. Por ejemplo, los periodos de consumo reportados van desde una hasta 20 semanas (Commerford et al., 2001; Mantor et al., 2018), y aunque en la mayoría se observan alteraciones de carácter metabólico, inflamatorio o cognitivo, las dietas con una duración menor a cuatro semanas no suelen generar obesidad (Wang et al., 2020). En cambio, periodos de más de un mes han resultado ser efectivos para que los animales incrementen su peso corporal (Boitard et al., 2015).

Los tiempos de exposición coinciden con diferentes momentos del desarrollo como la gestación y la etapa perinatal, periodos juveniles, adultez temprana e incluso tardía (Thibault, 2013), hecho que también puede afectar la vulnerabilidad a padecer obesidad. Si bien las dietas obesogénicas

generan incrementos significativos de peso tanto en roedores jóvenes como adultos, las deficiencias cognitivas (en concreto, alteraciones de la memoria) se concentran en los animales de menor edad (Boitard et al., 2014), sugiriendo que el cerebro es particularmente susceptible a los efectos nocivos de las dietas con alto aporte calórico durante etapas juveniles.

Otra variable a considerar es el contenido y la proporción de nutrientes presentes en las dietas implementadas, siendo los porcentajes de carbohidratos y/o grasas las variables modificadas con mayor frecuencia. Mientras que las dietas con carbohidratos como componente principal no han mostrado ser tan eficientes en la generación de obesidad (El Elj et al., 2007), existen modelos que combinan contenidos altos en grasas y en carbohidratos en los que se observan alteraciones cerebrales durante periodos de consumo menores a dos semanas (Rabasa et al., 2016). Aunque este tipo de modelos se asemeja más al patrón dietario que han adoptado los seres humanos, su desventaja radica en la dificultad para discernir qué componentes de la dieta son responsables de los cambios observados o si hay algún efecto de interacción entre ellos (Shefer et al., 2013; Thibault, 2013).

Respecto a las dietas que contienen gran cantidad de lípidos, existen reportes con una antigüedad de más de siete décadas en donde ya se demostraba que ratas con un régimen alimenticio alto en grasa ganaban peso más rápido que animales alimentados con cantidades mínimas de la misma (Deuel et al., 1944). En la actualidad, este tipo de dietas goza de una amplia aceptación y aplicación como modelo para la descripción de la obesidad dietaria, ya que suelen tener resultados favorables en términos de incremento de peso, grasa corporal y de presencia de déficits cognitivos (Del Rio et al., 2016; Mantor et al., 2018). El porcentaje de aporte calórico proveniente de grasas comprende un rango amplio en estos modelos, ya que se ha identificado la presencia de obesidad con dietas cuyo contenido lipídico representa desde el 13 y hasta el 85 % de la energía total (Thibault, 2013);

no obstante, la mayoría de los estudios trabaja en un rango de 45 a 60 % (Buettner et al., 2007; Noble y Kanoski, 2016).

La cepa a la que pertenecen los roedores es otro factor a considerar, ya que existen diferencias en la propensión a desarrollar obesidad que dependen de esta característica. En un trabajo realizado por Schemmel (1970), el consumo de una dieta con alto contenido en grasa (60 % de la composición total) influyó de manera distinta en el peso y la grasa corporal de siete cepas de ratas. Los machos de las cepas *Osborne-Mendel* y *Sprague Dawley* fueron los que ganaron más peso, mientras que en hembras destaca además la cepa *Wistar*, la cual puede incrementar hasta 1.4 veces su peso (Rosini et al., 2012); en términos de grasa corporal, tanto en machos como en hembras, las ratas *Wistar* pueden llegar a los mismos niveles de acumulación que la cepa *Sprague Dawley* hacia las 10 semanas de exposición a la dieta. Es importante tener en cuenta, sin embargo, que Schemmel y sus colaboradores observaron que las diferencias en el peso entre cepas disminuían a medida que avanzaba el tiempo de exposición a la dieta alta en grasa, y que ésta siempre generaba un aumento de peso en comparación con ratas de la misma edad, sexo y cepa tratadas con una dieta estándar, demostrando que el tipo de dieta tiene una mayor influencia sobre la ganancia de peso corporal que la cepa de los animales.

Además del registro del peso, es frecuente que se incluya la medición de los niveles de grasa corporal de los animales como parte de la caracterización de los modelos de obesidad (Thibault, 2013), pues se ha sugerido que esta variable podría ser un criterio más sensible que el peso para determinar la presencia de obesidad. Woods et al. (2003) encontraron que ratas alimentadas con una dieta rica en grasa (la cual representaba el 40 % del aporte calórico) durante 10 semanas presentaron un incremento de 10 % en su peso, y de 35 a 40 % en los niveles de grasa presente en su

organismo. Acorde con lo anterior, en este trabajo se observó que ratas expuestas durante su juventud a una dieta con 45 % del aporte calórico proveniente de lípidos almacenaban una cantidad de grasa epididimal mayor respecto al grupo alimentado con dieta estándar (Figura 3); mientras que el aumento de peso fue de 23 %, los niveles de grasa incrementaron 73 %.

La investigación en obesidad, tanto en seres humanos como en otros organismos, debe tener en consideración la alta prevalencia de comorbilidades de carácter metabólico, como la hiperglucemia y la resistencia a la insulina (Lichtenstein y Schwab, 2000; Lutz y Woods, 2012). En la literatura se ha descrito la aparición de estas alteraciones en roedores expuestos a dietas con un aporte calórico de al menos 40 % proveniente de grasas y lípidos (Lichtenstein y Schwab, 2000), en algunos casos sin llegar a desarrollar obesidad (Riccardi et al., 2004). Además de generar un incremento de peso y grasa visceral, el modelo de obesidad dietaria que se empleó en este proyecto causó alteraciones en el metabolismo de los animales, observadas incluso en condiciones basales (Figura 4). Adicionalmente, el cálculo del área bajo la curva permitió determinar que la administración intraperitoneal de glucosa en las ratas obesas resultó en un mayor incremento en la concentración de este carbohidrato en sangre; comparados con los animales del grupo control, estos altos niveles de glucemia también persistieron después de una inyección de insulina, aunque la cinética del metabolismo de la glucosa no se vio afectada en ningún caso (Figura 5 y Figura 6).

La resistencia a la insulina puede desarrollarse por alguna anomalía en la cascada de señalización de esta hormona, y uno de los mecanismos propuestos para explicar dicha alteración involucra un estado inflamatorio (Ros Pérez y Medina-Gómez, 2011). En condiciones normales, la señalización de insulina se produce a través de su unión a un receptor específico del tipo tirosina cinasa; una vez activado, el receptor fosforila múltiples residuos de tirosina de proteínas como el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1), lo que permite la activación de otras proteínas efectoras río abajo

en la cascada de señalización. En última instancia, la transducción de la señal insulínica permite la migración del transportador de glucosa 4 (GLUT4) del citosol a la membrana, facilitando la captación del monosacárido al interior de la célula desde el torrente sanguíneo. En condiciones de inflamación, como en el caso de la obesidad, ocurre la activación de otro tipo de cinasas cuyo blanco de fosforilación no son los residuos de tirosina de IRS1, sino los de serina; esto interfiere con el flujo de activación, lo que provoca una menor translocación de GLUT4 y por lo tanto, una disminución en la cantidad de glucosa que ingresa a la célula. Como respuesta compensatoria, incrementa la secreción de insulina en el organismo, llevando al desarrollo de la hiperinsulinemia característica de esta alteración metabólica (Carrasco et al., 2013).

La resistencia a la insulina también puede estar mediada por especies lipídicas, como los diglicéridos, los cuales son capaces de activar a la proteína cinasa C (PKC), que igualmente es capaz de modificar la fosforilación de IRS1 (Ros Pérez y Medina-Gómez, 2011). Otros mecanismos consisten en la disminución del número de receptores de insulina o la reducción en la actividad de la enzima glucógeno sintasa de músculo e hígado, disminuyendo el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno (Lichtenstein y Schwab, 2000; Riccardi et al., 2004).

Se ha planteado que las dietas altas en grasa pueden llevar a una disminución en la cantidad de insulina que llega al cerebro debido a un transporte deficiente de la misma desde la barrera hematoencefálica (Heni et al., 2014), lo cual puede ocurrir con 24 horas de exposición a este tipo de alimentación (De Souza et al., 2005). De manera complementaria, el proceso inflamatorio que acompaña a la obesidad es capaz de activar la señalización apoptótica cerebral (Thaler et al., 2012) y llevar a la proliferación de astrocitos en la porción mediobasal del hipotálamo, afectando directamente vías de señalización intracelular que podrían a su vez alterar la homeostasis del consumo

de energía mediante la disrupción en la secreción normal de insulina y reducción en la sensibilidad a la misma (Calegari et al., 2011; Thaler et al., 2012).

La insulina es una señal cerebral vital que cuenta con receptores densamente expresados en el hipocampo, razón por la que participa en procesos de optimización de la plasticidad sináptica, atenuación del anclaje de ligandos derivados de proteína  $\beta$  amiloide a las sinapsis, aumento en la actividad cortical espontánea, aprendizaje y memoria (Agrawal y Gomez-Pinilla, 2012). Las dietas con elevado contenido de lípidos afectan notablemente a esta región al incrementar la actividad microglial, la expresión de TNF- $\alpha$  e interleucina 6 (IL-6) y la activación de mecanismos de muerte celular (Thaler et al., 2012); además, disminuyen los niveles de Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) y dificultan el acoplamiento de la insulina a sus receptores (Agrawal y Gomez-Pinilla, 2012), lo que disminuye la neurogénesis hipocampal y retarda la proliferación de células progenitoras neurales a través de la peroxidación de lípidos (Calegari et al., 2011).

Estas afectaciones en el cerebro pueden traducirse en alteraciones cognitivas, particularmente en procesos de aprendizaje y memoria que en la mayoría de los casos no parecen revertirse aun cuando haya una restricción calórica o pérdida de peso (Srinivasan et al., 2013; Tozuka et al., 2010). Parte de los experimentos realizados en este proyecto de investigación tuvieron como propósito identificar alteraciones en diferentes tipos de memoria a causa de la exposición temprana a una dieta rica en contenido graso.

La evaluación de la memoria espacial –asociada al funcionamiento del hipocampo– determinó que la dieta implementada en animales jóvenes no afectó el entrenamiento para llegar a la plataforma del laberinto acuático, ya que tanto el grupo CHOW como el grupo HFD disminuyeron de igual manera sus tiempos de llegada en las sesiones individuales (Figura 7) y a lo largo de los tres días de entrenamiento (Figura 8). En cambio, los animales del grupo HFD presentaron una mayor



latencia para llegar a la ubicación original de la plataforma durante la evaluación de la memoria a largo plazo, sin diferir en el número de cruces respecto al otro grupo (Figura 9).

Estos resultados coinciden parcialmente con lo observado en otros estudios de este tipo, ya que se ha reportado que la exposición a dietas hiperlipídicas incrementa los tiempos de llegada a la plataforma tanto en la adquisición como en la evaluación a largo plazo de MWM en ratas *Wistar* macho (Nameni et al., 2017) y hembra (Mantor et al., 2018), y disminuye el tiempo de permanencia en el cuadrante blanco (Pintana et al., 2015; Stranahan et al., 2008). En contraste, también existe evidencia de que los déficits de memoria se observan únicamente a largo plazo (Boitard et al., 2014). La diferencia entre estos hallazgos podría deberse al contenido de grasa de las dietas empleadas y el tiempo de exposición a las mismas; mientras que el aporte calórico proveniente de lípidos en los trabajos de Nameni et al. (2017) y de Mantor et al. (2018) era de 60 % y las dietas eran implementadas durante 16 y 20 semanas respectivamente, en el caso del estudio de Boitard y colaboradores (2014) el aporte energético de las grasas constituía 45 % del total, con una exposición de 12 semanas. Es posible que este porcentaje de grasa, idéntico al empleado en este trabajo, así como el establecimiento de cortos periodos de exposición, no sean suficientes para afectar la adquisición de información espacial e incidan de forma negativa sólo en la recuperación de la misma a largo plazo.

Otro tipo de memoria que fue objeto de estudio dentro de este proyecto fue la memoria de reconocimiento, evaluada a través del protocolo de ORM. El análisis de los datos no encontró diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la exploración de los objetos idénticos durante la fase de adquisición o muestra (Figura 10); fue en la sesión de prueba en donde se observó que los índices de reconocimiento para los dos objetos presentados a los animales alimentados con la dieta alta en grasa fueron iguales, siendo las ratas incapaces de discriminar entre un

objeto novedoso y uno familiar. Por su parte, los animales tratados con dieta estándar invirtieron más tiempo explorando el estímulo novedoso respecto al familiar (Figura 11).

Pudiera parecer que, tal como sucedió con la evaluación de la memoria espacial, los efectos de la dieta obesogénica sobre la memoria de reconocimiento se circunscriben únicamente a la recuperación de información a largo plazo, sin haber deficiencias en la adquisición atribuibles al tipo de dieta; sin embargo, aun con los resultados obtenidos en la fase de muestra es difícil aseverar que la adquisición de la tarea está intacta, ya que en este punto los animales exploran dos objetos que les son presentados por primera vez, lo cual aporta información relacionada con la percepción y saliencia de los estímulos más que con la codificación de los mismos en un proceso de aprendizaje, en cuyo caso sería útil examinar el estado de la memoria a corto plazo (Balderas et al., 2008).

A diferencia del laberinto acuático y de otros paradigmas que evalúan aspectos espaciales de la memoria, los resultados obtenidos en estudios que utilizan ORM como protocolo conductual son heterogéneos y todavía controversiales, puesto que existen artículos en los que no parece haber una deficiencia en el reconocimiento de objetos incluso con 20 semanas de exposición a dietas con aporte calórico de lípidos de hasta 60 % (Mantor et al., 2018), tanto en animales de la cepa *Wistar* como en ratas *Long Evans* (Kosari et al., 2012). Así mismo, también hay datos que apoyan la existencia de alteraciones en el reconocimiento en estas cepas (Zanini et al., 2017) y en otras como la *Sprague Dawley* (Lewis et al., 2019) con dietas y tiempos de exposición similares. En otros roedores se observa el mismo fenómeno, con trabajos en los que se describen déficits desde las 12 semanas de consumo (Fazzari et al., 2018) y otros en los que no hay efecto incluso después de seis meses de llevar un régimen alimenticio hiperlipídico (Tucker et al., 2012).

Una posible explicación a esta disparidad en los resultados podría provenir de las estructuras cerebrales a las que se asocian las diferentes formas de memoria. El almacenamiento de información de tipo espacial se asocia con el hipocampo, región que, como ya se mencionó, es especialmente vulnerable a los efectos deletéreos de las dietas obesogénicas (Shefer et al., 2013); en cambio, la memoria de reconocimiento depende del funcionamiento de áreas corticales como la corteza insular (Balderas et al., 2008) o perirrinal (Wang et al., 2016), estructuras que parecen ser más resistentes a los efectos del consumo de dietas altas en grasa, como el estrés oxidativo, mecanismos apoptóticos o disfunciones sinápticas (Mantor et al., 2018); esto podría explicar la ausencia de alteraciones en la discriminación de objetos familiares y novedosos reportada por diferentes investigaciones (Kosari et al., 2012; Mantor et al., 2018).

Contrario a lo anterior, los datos aquí expuestos apoyan la idea de que un consumo basado en alimentos hiperlipídicos si repercute en el desempeño de los animales en el protocolo de ORM. Esto podría deberse, al menos en parte, a la edad en que las ratas fueron expuestas a la dieta; se ha visto que la implementación de dietas obesogénicas en etapas pre- o perinatales, así como en animales jóvenes, resulta en una memoria deficiente para el reconocimiento de objetos familiares (Moreton et al., 2019; Mucellini et al., 2019; Teixeira et al., 2020). Además, este efecto es observado de manera más consistente en modelos dietarios que incluyen un alto contenido de carbohidratos o una mezcla de éstos con alimento rico en grasas (Jurdak y Kanarek, 2009; Lewis et al., 2019).

La evaluación de la memoria emocional a través del COA arrojó resultados diferentes a los esperados y a los obtenidos en los experimentos previos. Durante la adquisición de la tarea, es decir, antes de la inyección de NaCl o LiCl, no se encontraron diferencias en el consumo de la solución olorizada entre los grupos CHOW y HFD ni respecto al consumo basal, por lo que no

hubo una respuesta neofóbica hacia el estímulo olfativo (Figura 12). En la evaluación a largo plazo, los animales de los grupos CHOW y HFD a los que se les administró NaCl mostraron una tendencia al aumento en el consumo de agua con olor al no recibir una consecuencia negativa asociada al acetato de isopentilo. En cambio, la administración de LiCl generó una disminución en el consumo no sólo en el grupo CHOW, sino también en el grupo HFD, en cuyo caso la reducción fue estadísticamente significativa respecto al consumo basal (Figura 13). Así, el consumo de una dieta alta en grasa en edades tempranas parece tener un efecto bidireccional sobre la memoria, impidiendo la recuperación de información espacial y de reconocimiento de la novedad, y al mismo tiempo potenciando memorias olfativas de carácter aversivo.

Existen investigaciones que abordan la relación entre obesidad y memoria emocional a través de protocolos de condicionamiento contextual del miedo (Feng et al., 2017; Santos et al., 2018), con resultados en los que la aversión tiende a incrementar o bien, a disminuir. En el trabajo de Feng y colegas (2017), ratas con síndrome metabólico (conjunto de alteraciones entre las que se incluyen presión arterial elevada, niveles altos de glucosa en sangre y grasa corporal, así como resistencia a la insulina) redujeron su porcentaje de congelamiento en el compartimento asociado con choques eléctricos respecto a animales sanos; la explicación a este fenómeno podría provenir del hecho de que, al involucrar estímulos contextuales, este tipo de tareas depende en cierta medida del funcionamiento del hipocampo, estructura que es especialmente vulnerable a los efectos negativos de la obesidad (Shefer et al., 2013).

Sin embargo, existe información que no apoya las conclusiones del grupo de Feng, ya que Santos et al. (2018) demostraron que una dieta rica en carbohidratos incrementa el nivel de inmovilidad en ratones BALB/c. Así mismo, se ha reportado que roedores con deficiencia del receptor de leptina (un modelo genético de obesidad), sometidos a una tarea de condicionamiento de aversión

al sabor, reducen su consumo de sacarina al mismo nivel que animales genéticamente intactos e incluso muestran un consumo menor cuando se utiliza una solución de sacarosa; tales efectos se ven acompañados por una mayor velocidad de extinción (Ohta et al., 2003).

Además de lo anterior, la aversión exacerbada también ha sido descrita por Boitard et al. (2015) en un experimento de aversión condicionada al olor, en el que encuentran una mayor disminución del consumo de una solución olorizada en animales jóvenes tratados con una dieta alta en grasas al compararlos con ratas adultas expuestas a la misma dieta. Todos estos hallazgos apoyan a los resultados obtenidos en nuestro protocolo de COA, y aunque este fenómeno ya se ha utilizado como tratamiento para disminuir la ingesta de comida en pacientes con sobrepeso (Cole y Bond, 1983), la información existente sobre el aprendizaje de aversión a estímulos olfativos en condiciones de obesidad aun es poca y los mecanismos a través de los cuales ocurre apenas empiezan a ser descritos.

Al igual que otras tareas conductuales que involucran la utilización de estímulos aversivos, se sabe que el COA depende de la integridad funcional de la amígdala, la cual recibe gran cantidad de aferencias provenientes del locus coeruleus, una estructura involucrada en el aprendizaje asociativo olfativo (Bouret y Sara, 2002; Veyrac et al., 2007). Las lesiones permanentes o la inactivación reversible del cuerpo amigdalino en su totalidad alteran la codificación de información relacionada con la aversión hacia estímulos olfativos, sin embargo, la inactivación de la porción basolateral ha demostrado ser suficiente para interferir en el COA (Ferry et al., 1995). Teniendo también como antecedente el trabajo de Boitard et al. (2015), en el que la obesidad juvenil exagera la respuesta emocional al COA a través de cambios en los niveles de activación de la amígdala basolateral (BLA), se eligió este núcleo como estructura objetivo para el análisis de las posibles

modificaciones funcionales, causadas tanto por la dieta como por la edad, que explicarían el incremento de la aversión en los animales obesos.

Debido a la discordancia de resultados en los protocolos de ORM y las incompatibilidades técnicas propias del procedimiento de MWM, se decidió realizar el monitoreo neuroquímico de BLA únicamente en el paradigma de COA, tanto en el grupo CHOW como en el grupo HFD. Durante la adquisición, los resultados de la microdiálisis en libre movimiento determinaron que la presentación de la solución olorizada con acetato de isopentilo generó un incremento en la concentración extracelular de noradrenalina en el grupo HFD respecto al grupo CHOW y una disminución de este mismo neurotransmisor y de GABA en el grupo alimentado con dieta estándar respecto a la liberación basal (Figura 14). En lo referente al estímulo incondicionado, la inyección de cloruro de litio provocó una tendencia al aumento en la liberación de glutamato, la cual era más pronunciada en los animales que consumieron la dieta alta en grasa (Figura 15); este efecto no fue observado con la administración de cloruro de sodio en ratas del mismo grupo experimental (Figura 16). Este fenómeno es parecido al reportado por Guzmán-Ramos et al. (2012), en el que un grupo control de animales sin obesidad fue tratado con NaCl vía intraperitoneal tras haber consumido una solución de sacarina en un protocolo de condicionamiento de aversión al sabor; en este procedimiento no asociativo, el estudio de microdiálisis realizado también en la amígdala no detectó cambios en los niveles extracelulares de neurotransmisores como glutamato y dopamina que pudieran ser atribuibles a la inyección del estímulo neutro.

Uno de los efectos del estado inflamatorio generalizado presente en la obesidad es la sobreestimulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (Boitard et al., 2015), propiciando que regiones cerebrales implicadas en la reactividad al estrés y respuestas emocionales (incluidas la amígdala y ciertas regiones del hipocampo) transiten por profundos cambios anatómico-funcionales (Romeo

y McEwen, 2006) dados por el incremento en la liberación de hormonas como la corticosterona, cortisol, adrenalina y noradrenalina (McGaugh, 2004), teniendo como resultado reacciones exacerbadas ante eventos estresantes o con carga emocional (Bornstein et al., 2006).

La amígdala contiene una alta densidad de receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos, ambos activados por noradrenalina (Zilles et al., 1993), por lo que se ha propuesto que la consolidación de memorias emocionales, sean aversivas o no, se ve favorecida por este mecanismo de neurotransmisión (McGaugh, 2004). En este sentido, varios estudios indican que BLA estaría participando en la modulación del COA mediante la acción de la norepinefrina, ya que la administración de agonistas de receptores noradrenérgicos resulta en una mejora de la memoria emocional (McGaugh et al., 1996), mientras que el antagonismo de los mismos receptores ejerce el efecto opuesto (Estrade et al., 2019; Miranda et al., 2007).

La transmisión glutamatérgica también ha sido involucrada en el condicionamiento aversivo. En un artículo publicado por Guzmán-Ramos et al. (2010), se describió un incremento en la liberación de glutamato en la corteza insular tras la administración de LiCl en un paradigma de condicionamiento de aversión al sabor y que parece ser dependiente de la actividad de la amígdala. Se ha reportado además que la administración intracerebroventricular (Willner et al., 1992) o dirigida específicamente a BLA (Ferry y Di Scala, 2000) de APV, un antagonista de receptores glutamatérgicos tipo NMDA, afecta la aversión a una solución olorizada asociada con cloruro de litio. En un estudio realizado por González-Sánchez et al. (2019), la inyección de MK 801 (otro inhibidor de receptores NMDA) tuvo efectos similares, afectando tanto la adquisición como la consolidación del COA. Lennartz y colaboradores (1996) encontraron que la administración conjunta de glutamato y propranolol (antagonista de receptores  $\beta$  adrenérgicos) evita el déficit de memoria asociado

al propranolol en una tarea de evitación pasiva. En relación con esta evidencia, existen datos electrofisiológicos que indican que la noradrenalina regula las respuestas excitatorias dependientes del receptor NMDA en las neuronas glutamatérgicas de BLA (Ferry et al., 1997), sugiriendo la posibilidad de que el sistema noradrenérgico influya en el establecimiento del COA a través de la modulación de la actividad del glutamato.

En menor medida, también se ha descrito la participación de otros sistemas de neurotransmisión en el condicionamiento aversivo del olor. Tal es el caso del sistema gabaérgico, en el que se ha visto que la administración de muscimol (agonista de receptores GABA<sub>A</sub>) directamente en BLA afecta la adquisición del COA (Ferry et al., 1995), mientras que la aplicación de antagonistas como la bicuculina favorece la expresión de la aversión a estímulos olfativos (Ferry y Di Scala, 1997), por lo que, a diferencia de noradrenalina y glutamato, la ausencia de GABA o la falta de unión a sus receptores es lo que permite la expresión de memorias aversivas.

En el caso de la dopamina, no se cuenta con evidencia de la participación de este neurotransmisor en el COA. Se sabe que la señalización dopaminérgica se relaciona con el procesamiento de los aspectos recompensantes de los estímulos y el aprendizaje asociado a ellos (Eagle et al., 2015). Existen investigaciones que reportan un aumento de dopamina en BLA durante el aprendizaje de tareas de discriminación que implican estímulos comestibles (Hori et al., 1993); mientras que el bloqueo de receptores dopaminérgicos en esta misma estructura disminuye la expresión de respuestas condicionadas asociadas al consumo de drogas de abuso (Szczytkowski y Lysle, 2010). Sin embargo, estudios de microdiálisis también indican una alta liberación de dopamina ante estímulos previamente asociados con eventos aversivos (De Oliveira et al., 2011; Wassum e Izquierdo, 2015); en tanto, el antagonismo de receptores D1 en BLA reduce la expresión del miedo condicionado (Macedo et al., 2007).



Se piensa que la dopamina presente en BLA proviene de proyecciones de otras estructuras límbicas como el área tegmental ventral, también conocido como VTA (Rosenkranz y Grace, 1999; Sharifi et al., 2017), estableciendo sinapsis con las dendritas de las neuronas piramidales en BLA (Muller et al., 2009). Recientemente se ha considerado que VTA participa en la formación de memorias aversivas, ya que su inactivación resulta en déficits de memoria en protocolos de miedo condicionado y en una disminución en la liberación dopaminérgica en BLA (De Oliveira et al., 2011; Mahmoodi et al., 2011).

En este trabajo, no se observó un incremento de dopamina en ninguno de los grupos tras la presentación de los estímulos condicionado e incondicionado durante la adquisición del COA. Debe considerarse que gran parte de los estudios que emplean tareas de condicionamiento aversivo informan sobre aumentos de este neurotransmisor en la fase de prueba o evocación de la tarea (De Oliveira et al., 2014). De igual manera, se ha estudiado el antagonismo de los receptores dopaminérgicos únicamente después de la adquisición del condicionamiento (Macedo et al., 2007).

Aunado a lo anterior, debe tenerse en cuenta que el consumo de dietas obesogénicas incrementa los niveles de leptina debido al exceso de tejido adiposo (Lim et al., 2018); esta hormona, además de enviar al hipotálamo información sobre el aumento en la cantidad de grasa almacenada en los adipocitos, también puede modular la actividad de neuronas dopaminérgicas de VTA, disminuyendo la tasa de disparo de estas células y, por lo tanto, la disponibilidad de dopamina (Opland et al., 2010).

Por otro lado, el incremento en los niveles extracelulares de noradrenalina y glutamato en ratas expuestas a una dieta alta en grasa podría explicar no sólo la aversión exacerbada que se observa en la evaluación a largo plazo del COA, sino también los déficits cognitivos presentes en ORM y

MWM. Diversos artículos muestran que la inhibición del transporte o la recaptura de neurotransmisores, así como la estimulación de sus respectivos receptores, impiden la formación de distintos tipos de memoria, mientras que el bloqueo farmacológico de estos receptores lleva al efecto contrario (França et al., 2016; Vorhees et al., 2009).

Teniendo esto en cuenta, animales sometidos a condiciones de estrés –y por ende, a altos niveles de noradrenalina– presentan deficiencias para discriminar entre estímulos familiares y novedosos (Howland y Cazakoff, 2010) y para recuperar información espacial (De Quervain et al., 1998). Dichas alteraciones se acrecientan con la administración de agonistas adrenérgicos (Warner y Drugan, 2012) y en edades tempranas, como la adolescencia (Gómez et al., 2017; Kruk-Słomka et al., 2014). Además, se propone que la activación de receptores NMDA es otro mecanismo que podría dar cuenta de estos déficits, ya que la presencia de antagonistas glutamatérgicos mejora la memoria espacial y de reconocimiento (Howland y Cazakoff, 2010; Tak et al., 2007), mientras que la inhibición del transporte de glutamato, que resulta en un aumento en las concentraciones extracelulares de este neurotransmisor, afecta la memoria a largo plazo en el Laberinto Acuático de Morris y en protocolos de ORM (Bechtholt-Gompf et al., 2010; Tian et al., 2019).

Además de los datos neuroquímicos, también se dispone de información relacionada con cambios estructurales en la amígdala asociados al estado obeso y a etapas juveniles. Por ejemplo, se sabe que las proyecciones del hipocampo y la amígdala compiten por la inervación de la corteza prefrontal durante la adolescencia; al lesionar el hipocampo ventral, se observa un mayor número de proyecciones de la amígdala hacia la corteza (Guirado et al., 2015). Similarmente, jóvenes obesos presentan una alta conectividad funcional en estructuras relacionadas con la generación de

estados emocionales, incluida la amígdala (Kohn et al., 2014), mientras que adolescentes con antecedentes de estrés temprano muestran una actividad elevada en esta estructura ante la presentación de rostros desconocidos (Cohen et al., 2013; Marusak et al., 2015),

De este modo, disrupciones en la estructura y el funcionamiento amigdalino a causa de la obesidad en etapas tempranas del desarrollo pueden traducirse en alteraciones cognitivas y emocionales. Estos cambios, fisiológicamente similares a los que ocurren en estados de estrés y ansiedad, pueden desencadenar conductas o estrategias poco saludables orientadas a mitigar el malestar, como la ingesta excesiva de alimentos que carecen de valor nutricional y que llevan a un incremento en los niveles de grasa corporal (McCormick y Green, 2013; Purnell et al., 2009), cayendo así en un círculo vicioso que puede perdurar hasta la adultez. A este problema pueden sumarse muchos otros, ya que el periodo juvenil –en especial la adolescencia– es una etapa caracterizada por ser la edad de inicio de diversas psicopatologías, tales como trastornos de ansiedad, depresión, comportamiento antisocial, alteraciones psicosomáticas y de personalidad (Merikangas et al., 2009).

Los resultados obtenidos de este proyecto exponen, más allá de los trastornos que resultan obvios o evidentes, otro tipo de afectaciones causadas por el desarrollo temprano de obesidad, las cuales deterioran el funcionamiento de la memoria. En el futuro inmediato, será necesario el conocimiento integral de todo el espectro de alteraciones que acompañan al exceso de peso para lograr, tanto en la investigación como en la clínica, avances provechosos y dirigidos a contener a esta compleja enfermedad.

## VIII. Conclusiones

En esta investigación se evaluó, mediante un modelo animal de obesidad juvenil en ratas *Wistar*, el impacto que tiene sobre la memoria el consumo de una dieta con alto contenido en grasa, considerando aspectos metabólicos, conductuales y neuroquímicos. A partir de los resultados obtenidos se puede concluir que:

- En el aspecto metabólico, la exposición a una dieta rica en lípidos genera un incremento de peso y grasa visceral con un tiempo de exposición de tres meses a partir de la tercera semana de edad. Este tipo de dieta también incrementa los niveles de glucosa circulante en sangre en condiciones basales y provoca deficiencias en su metabolismo.
- En la evaluación conductual de la memoria, no existen alteraciones atribuibles a la dieta en la adquisición de información relacionada con la navegación espacial ni en la presentación inicial de estímulos en protocolos de reconocimiento de objetos y de aversión condicionada al olor; los déficits causados por una dieta alta en grasa se observan únicamente a largo plazo.
- Mientras que en el caso de la memoria espacial y de reconocimiento se presentan deficiencias que impiden recordar una ubicación y la familiaridad de un estímulo, respectivamente, la memoria emocional parece estar sobrerrepresentada, exacerbando la aversión condicionada hacia un estímulo olfativo.
- De acuerdo con el análisis de la actividad neuroquímica, la adquisición del condicionamiento de aversión al olor se asocia con incrementos en los niveles extracelulares de noradrenalina y glutamato en el núcleo basolateral de la amígdala, sugiriendo que la exposición en etapas juveniles a una dieta con alto contenido en lípidos es capaz de generar cambios en la neurotransmisión que llevan al fortalecimiento de recuerdos relacionados con eventos o experiencias aversivas.

## IX. Referencias

- Agrawal, R., & Gomez-Pinilla, F. (2012). “Metabolic syndrome” in the brain: Deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signalling and cognition. *Journal of Physiology*, *590*(10), 2485–2499. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.230078>
- Albright, T. D., Jessell, T. M., Kandel, E. R., & Posner, M. I. (2000). Neural science: A century of progress and the mysteries that remain. *Cell*, *100*, S1–S55. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80912-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80912-5)
- Alcaraz, V. M., & Gumá-Díaz, E. (2001). *Texto de neurociencias cognitivas*. El Manual Moderno.
- Andersen, S. L. (2016). Commentary on the special issue on the adolescent brain: Adolescence, trajectories, and the importance of prevention. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *70*, 329–333. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.012>
- Baddeley, A. (2012). Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annual Review of Psychology*, *63*(1), 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
- Balderas, I., Rodriguez-Ortiz, C. J., Salgado-Tonda, P., Chavez-Hurtado, J., McGaugh, J. L., & Bermudez-Rattoni, F. (2008). The consolidation of object and context recognition memory involve different regions of the temporal lobe. *Learning and Memory*, *15*(9), 618–624. <https://doi.org/10.1101/lm.1028008>
- Bechtolt-Gompf, A. J., Walther, H. V., Adams, M. A., Carlezon, W. A., Ngür, D., & Cohen, B. M. (2010). Blockade of astrocytic glutamate uptake in rats induces signs of anhedonia and impaired spatial memory. *Neuropsychopharmacology*, *35*(10), 2049–2059. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.74>
- Bliss, T. V. P., & Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, *232*(2), 331–356. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273>
- Boitard, C., Cavaroc, A., Sauvans, J., Aubert, A., Castanon, N., Layé, S., & Ferreira, G. (2014). Impairment of hippocampal-dependent memory induced by juvenile high-fat diet intake is associated with enhanced hippocampal inflammation in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, *40*, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.03.005>
- Boitard, C., Maroun, M., Tantot, F., Cavaroc, A., Sauvans, J., Marchand, A., Layé, S., Capuron, L., Darnaudery, M., Castanon, N., Coutureau, E., Vouimba, R. M., & Ferreira, G. (2015). Juvenile obesity enhances emotional memory and amygdala plasticity through glucocorticoids. *Journal of Neuroscience*, *35*(9), 4092–4103. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3122-14.2015>
- Bornstein, S. R., Schuppenies, A., Wong, M. L., & Licinio, J. (2006). Approaching the shared biology of obesity and depression: The stress axis as the locus of gene-environment interactions. In *Molecular Psychiatry* (Vol. 11, Issue 10, pp. 892–902). <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001873>
- Bosch, M., & Hayashi, Y. (2012). Structural plasticity of dendritic spines. In *Current Opinion in Neurobiology* (Vol. 22, Issue 3, pp. 383–388). Elsevier Current Trends. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.002>
- Bouret, S., & Sara, S. J. (2002). Locus coeruleus activation modulates firing rate and temporal organization of odour-induced single-cell responses in rat piriform cortex. *European Journal of Neuroscience*, *16*(12), 2371–2382. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02413.x>
- Bourgeois, F., Alexiu, A., & Lemonnier, D. (1983). Dietary-induced obesity: effect of dietary fats on adipose tissue cellularity in mice. *British Journal of Nutrition*, *49*(1), 17–26. <https://doi.org/10.1079/bjn19830006>
- Bray, G. A. (1999). Etiology and pathogenesis of obesity. *Clinical Cornerstone*, *2*(3), 1–15. [https://doi.org/10.1016/S1098-3597\(99\)90001-7](https://doi.org/10.1016/S1098-3597(99)90001-7)
- Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(1), 51–61. <https://doi.org/10.1038/35049064>
- Buettner, R., Schölmerich, J., & Bollheimer, L. C. (2007). High-fat Diets: Modeling the Metabolic

- Disorders of Human Obesity in Rodents. *Obesity*, 15(4), 798–808.  
<https://doi.org/10.1038/oby.2007.608>
- Burwell, R. D., Suzuki, W., Insausti, R., & Amaral, D. G. (1996). Some observations on the perirhinal and parahippocampal cortices in the rat, monkey, and human brains. In *Perception, memory and emotion*. Elsevier.
- Calegari, V. C., Torsoni, A. S., Vanzela, E. C., Araújo, E. P., Morari, J., Zoppi, C. C., Sbragia, L., Boschero, A. C., & Velloso, L. A. (2011). Inflammation of the hypothalamus leads to defective pancreatic islet function. *Journal of Biological Chemistry*, 286(15), 12870–12880.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.173021>
- Carrasco, F., Galgani, J., & Reyes, M. (2013). Síndrome de resistencia a la insulina. estudio y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 827–837. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70230-x](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70230-x)
- Carrillo-Mora, P., Giordano, M., & Santamaría, A. (2009). Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behavioural Brain Research*, 203(2), 151–164. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.05.022>
- Cherbuin, N., Sachdev, P., & Anstey, K. J. (2012). Higher normal Fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy the path study. *Neurology*, 79(10), 1019–1026.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826846de>
- Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- Chu, D. T., Minh Nguyet, N. T., Nga, V. T., Thai Lien, N. V., Vo, D. D., Lien, N., Nhu Ngoc, V. T., Son, L. H., Le, D. H., Nga, V. B., Van Tu, P., Van To, T., Ha, L. S., Tao, Y., & Pham, V. H. (2019). An update on obesity: Mental consequences and psychological interventions. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 13(1), 155–160.  
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.015>
- Chuang, Y. F., An, Y., Bilgel, M., Wong, D. F., Troncoso, J. C., O'Brien, R. J., Breitner, J. C., Ferruci, L., Resnick, S. M., & Thambisetty, M. (2016). Midlife adiposity predicts earlier onset of Alzheimer's dementia, neuropathology and presymptomatic cerebral amyloid accumulation. *Molecular Psychiatry*, 21(7), 910–915. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.129>
- Chunchai, T., Thunapong, W., Yasom, S., Wanchai, K., Eaimworawuthikul, S., Metzler, G., Lungkaphin, A., Pongchaidecha, A., Sirilun, S., Chaiyasut, C., Pratchayasakul, W., Thiennimitr, P., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2018). Decreased Microglial Activation Through Gut-brain Axis by Prebiotics, Probiotics, or Synbiotics Effectively Restored Cognitive Function in Obese-insulin Resistant Rats. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1055-2>
- Clark, J. M., & Brancati, F. L. (2000). The challenge of obesity-related chronic diseases. *Journal of General Internal Medicine*, 15(11), 828–829. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2000.00923.x>
- Cohen, M. M., Jing, D., Yang, R. R., Tottenham, N., Lee, F. S., & Casey, B. J. (2013). Early-life stress has persistent effects on amygdala function and development in mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(45), 18274–18278.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1310163110>
- Cole, A. D., & Bond, N. W. (1983). Olfactory aversion conditioning and overeating: A review and some data. *Perceptual and Motor Skills*, 57(2), 667–678. <https://doi.org/10.2466/pms.1983.57.2.667>
- Commerford, S. R., Pagliassotti, M. J., Melby, C. L., Wei, Y., & Hill, J. O. (2001). Inherent capacity for lipogenesis or dietary fat retention is not increased in obesity-prone rats. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 280(6), 1680–1687.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.280.6.r1680>
- 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.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.10.004>

- Cordner, Z. A., & Tamashiro, K. L. K. (2015). Effects of high-fat diet exposure on learning & memory. *Physiology and Behavior*, *152*, 363–371. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.06.008>
- Coveleskie, K., Gupta, A., Kilpatrick, L. A., Mayer, E. D., Ashe-Mcnalley, C., Stains, J., Labus, J. S., & Mayer, E. A. (2015). Altered functional connectivity within the central reward network in overweight and obese women. *Nutrition and Diabetes*, *5*(1), e148–e148. <https://doi.org/10.1038/nutd.2014.45>
- D’Hooge, R., & De Deyn, P. P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews*, *36*(1), 60–90. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00067-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00067-4)
- De Oliveira, Amanda R., Reimer, A. E., & Brandão, M. L. (2014). Mineralocorticoid receptors in the ventral tegmental area regulate dopamine efflux in the basolateral amygdala during the expression of conditioned fear. *Psychoneuroendocrinology*, *43*, 114–125. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.02.010>
- De Oliveira, Amanda Ribeiro, Reimer, A. E., Macedo, C. E. A. de, Carvalho, M. C. de, Silva, M. A. de S., & Brandão, M. L. (2011). Conditioned fear is modulated by D2 receptor pathway connecting the ventral tegmental area and basolateral amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*, *95*(1), 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.10.005>
- De Quervain, D. J. F., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, *394*(6695), 787–790. <https://doi.org/10.1038/29542>
- De Souza, C. T., Araujo, E. P., Bordin, S., Ashimine, R., Zollner, R. L., Boschero, A. C., Saad, M. J. A., & Velloso, L. A. (2005). Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*, *146*(10), 4192–4199. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1520>
- Del Rio, D., Morales, L., Ruiz-Gayo, M., & Del Olmo, N. (2016). Effect of high-fat diets on mood and learning performance in adolescent mice. *Behavioural Brain Research*, *311*, 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.04.052>
- Deuel, H. J., Movitt, E., Hallman, L. F., Mattson, F., & Brown, E. (1944). Studies of the Comparative Nutritive Value of Fats: I. Growth Rate and Efficiency of Conversion of various Diets to Tissue. *The Journal of Nutrition*, *27*(1), 107–121. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19442701278>
- Dunkelberger, B. S., Serway, C. N., & Steven de Belle, J. (2008). A Biological Basis for Animal Model Studies of Learning and Memory. *Advances in Psychology*, *139*(C), 211–225. [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)10019-X](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)10019-X)
- Eagle, A. L., Olumolade, O. O., & Otani, H. (2015). Partial dopaminergic denervation-induced impairment in stimulus discrimination acquisition in parkinsonian rats: A model for early Parkinson’s disease. *Neuroscience Research*, *92*, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.11.002>
- Edwards, L. M., Murray, A. J., Holloway, C. J., Carter, E. E., Kemp, G. J., Codreanu, I., Brooker, H., Tyler, D. J., Robbins, P. A., & Clarke, K. (2011). Short-term consumption of a high-fat diet impairs whole-body efficiency and cognitive function in sedentary men. *The FASEB Journal*, *25*(3), 1088–1096. <https://doi.org/10.1096/fj.10-171983>
- Eichenbaum, H. (2001). The hippocampus and declarative memory: Cognitive mechanisms and neural codes. *Behavioural Brain Research*, *127*(1–2), 199–207. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00365-5](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00365-5)
- Eichenbaum, H. (2016). Memory systems: Introduction and overview. In *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology* (pp. 1–7). Elsevier Science Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.21066-3>
- El Elj, N., Lac, G., Zaouali, M., Tabka, Z., Gharbi, N., & El Fazaa, S. (2007). Interaction of high-fat versus high-carbohydrate diets and physical training on energy metabolism in the rat. *Science and Sports*, *22*(6), 286–288. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2007.09.003>
- ENSANUT, E. N. de S. y N. (2018). *Componente de Salud*.

- <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/index.php>
- Estrade, L., Cassel, J. C., Parrot, S., Duchamp-Viret, P., & Ferry, B. (2019). Microdialysis Unveils the Role of the  $\alpha 2$  -Adrenergic System in the Basolateral Amygdala during Acquisition of Conditioned Odor Aversion in the Rat. *ACS Chemical Neuroscience*, *10*(4), 1929–1934.  
<https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00314>
- Fazzari, G., Zizza, M., Di Vito, A., Alò, R., Mele, M., Bruno, R., Barni, T., Facciolo, R. M., & Canonaco, M. (2018). Reduced learning and memory performances in high-fat treated hamsters related to brain neurotensin receptor1 expression variations. *Behavioural Brain Research*, *347*, 227–233.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.03.015>
- Feng, X., Uchida, Y., Koch, L., Britton, S., Hu, J., Lutrin, D., & Maze, M. (2017). Exercise prevents enhanced postoperative neuroinflammation and cognitive decline and rectifies the gut microbiome in a rat model of metabolic syndrome. *Frontiers in Immunology*, *8*(DEC).  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01768>
- Ferry, B., & Di Scala, G. (1997). Bicuculline administration into basolateral amygdala facilitates trace conditioning of odor aversion in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, *67*(1), 80–83.  
<https://doi.org/10.1006/nlme.1996.3743>
- Ferry, B., & Di Scala, G. (2000). Basolateral amygdala NMDA receptors are selectively involved in the acquisition of taste-potentiated odor aversion in the rat. *Behavioral Neuroscience*, *114*(5), 1005–1010. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.114.5.1005>
- Ferry, B., Magistretti, P. J., & Pralong, E. (1997). Noradrenaline modulates glutamate-mediated neurotransmission in the rat basolateral amygdala in vitro. *European Journal of Neuroscience*, *9*(7), 1356–1364. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01490.x>
- Ferry, B., Sandner, G., & Di Scala, G. (1995). Neuroanatomical and functional specificity of the basolateral amygdaloid nucleus in taste-potentiated odor aversion. *Neurobiology of Learning and Memory*, *64*(2), 169–180. <https://doi.org/10.1006/nlme.1995.1056>
- França, A. S. C., Murotori, L., Nascimento, G. C., Pereira, C. M., Ribeiro, S., & Lobão-Soares, B. (2016). Object recognition impairment and rescue by a dopamine D2 antagonist in hyperdopaminergic mice. *Behavioural Brain Research*, *308*, 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.04.009>
- Friemel, C. M., Spanagel, R., & Schneider, M. (2010). Reward sensitivity for a palatable food reward peaks during pubertal developmental in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *4*, 39.  
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00039>
- Fuhrmann, D., Knoll, L. J., & Blakemore, S. J. (2015). Adolescence as a Sensitive Period of Brain Development. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*(10), 558–566.  
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.07.008>
- Giedd, J. N. (2004). Structural Magnetic Resonance Imaging of the Adolescent Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1021*(1), 77–85. <https://doi.org/10.1196/annals.1308.009>
- Gómez, C., Carrasco, C., & Redolat, R. (2017). Adolescent and adult mice display differential sensitivity to the effects of bupropion on the acquisition of a water maze task. *Pharmacological Reports*, *69*(1), 162–167. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.10.008>
- González-Sánchez, H., Tovar-Díaz, J., Morin, J. P., & Roldán-Roldán, G. (2019). NMDA receptor and nitric oxide synthase activity in the central amygdala is involved in the acquisition and consolidation of conditioned odor aversion. *Neuroscience Letters*, *707*.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134327>
- Goshen, I., Brodsky, M., Prakash, R., Wallace, J., Gradinaru, V., Ramakrishnan, C., & Deisseroth, K. (2011). Dynamics of retrieval strategies for remote memories. *Cell*, *147*(3), 678–689.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.033>
- Guillemot-Legrís, O., & Muccioli, G. G. (2017). Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends in Neurosciences*, *40*(4), 237–253. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.005>
- Guirado, R., Umemori, J., Sipilä, P., & Castrén, E. (2015). Evidence for Competition for Target Innervation in the Medial Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, *26*(3), 1287–1294.



- <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv280>
- Gunstad, J., Paul, R. H., Cohen, R. A., Tate, D. F., Spitznagel, M. B., Grieve, S., & Gordon, E. (2008). Relationship between body mass index and brain volume in healthy adults. *International Journal of Neuroscience*, *118*(11), 1582–1593. <https://doi.org/10.1080/00207450701392282>
- Guzman-Ramos, K., Osorio-Gomez, D., Moreno-Castilla, P., & Bermudez-Rattoni, F. (2012). Post-acquisition release of glutamate and norepinephrine in the amygdala is involved in taste-aversion memory consolidation. *Learning & Memory*, *19*(6), 231–238. <https://doi.org/10.1101/lm.024703.111>
- Guzmán-Ramos, K., Osorio-Gómez, D., Moreno-Castilla, P., & Bermúdez-Rattoni, F. (2010). Off-line concomitant release of dopamine and glutamate involvement in taste memory consolidation. *Journal of Neurochemistry*, *114*(1), 226–236. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06758.x>
- Hebb, D. (1949). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. Wiley.
- Heni, M., Schöpfer, P., Peter, A., Sartorius, T., Fritsche, A., Synofzik, M., Häring, H. U., Maetzler, W., & Hennige, A. M. (2014). Evidence for altered transport of insulin across the blood-brain barrier in insulin-resistant humans. *Acta Diabetologica*, *51*(4), 679–681. <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0546-y>
- Hernández-Bautista, R. J., Mahmoud, A. M., Königsberg, M., & López Díaz Guerrero, N. E. (2019). Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *111*, 503–516. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.108>
- Higgins, E. S., & George, M. S. (2013). *Neuroscience of Clinical Psychiatry: The Pathophysiology of Behavior and mental illness*. Lippincott Williams and Wilkins. <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=tZklAgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=higgins+%26+george+2013&ots=YWVzQbHHvg&sig=isFyJ9thF8bI7cvLwzvIzkNgzFs#v=onepage&q=higgins%26george2013&f=false>
- Hojo, R., Takaya, M., Yasuda, A., Tsuchiya, M., & Ogawa, Y. (2018). Examination of validity of a conditioned odor aversion (COA) procedure using low-dose of organic solvent as an applied procedure of the conditioned taste aversion. *Industrial Health*, *56*(2), 141–149. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2017-0041>
- Holloway, C. J., Cochlin, L. E., Emmanuel, Y., Murray, A., Codreanu, I., Edwards, L. M., Szmigielski, C., Tyler, D. J., Knight, N. S., Saxby, B. K., Lambert, B., Thompson, C., Neubauer, S., & Clarke, K. (2011). A high-fat diet impairs cardiac high-energy phosphate metabolism and cognitive function in healthy human subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *93*(4), 748–755. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.002758>
- Hori, K., Tanaka, J., & Nomura, M. (1993). Effects of discrimination learning on the rat amygdala dopamine release: a microdialysis study. *Brain Research*, *621*(2), 296–300. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90119-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90119-8)
- Howland, J. G., & Czakoff, B. N. (2010). Effects of acute stress and GluN2B-containing NMDA receptor antagonism on object and object-place recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *93*(2), 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2009.10.006>
- INEGI, I. N. de E. y G. (2018). *Defunciones Generales 2017*. <http://www3.inegi.org.mx/rnm/index.php/catalog/407>
- Inui, T., Shimura, T., & Yamamoto, T. (2006). Effects of brain lesions on taste-potentiated odor aversion in rats. *Behavioral Neuroscience*, *120*(3), 590–599. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.3.590>
- Jurdak, N., & Kanarek, R. B. (2009). Sucrose-induced obesity impairs novel object recognition learning in young rats. *Physiology and Behavior*, *96*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.07.023>
- Kandel, E. R., & Spencer, W. A. (1968). Cellular neurophysiological approaches in the study of learning. *Physiological Reviews*, *48*(1), 65–134. <https://doi.org/10.1152/physrev.1968.48.1.65>
- Kandel, Eric R., Dudai, Y., & Mayford, M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. In *Cell* (Vol. 157, Issue 1, pp. 163–186). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.001>
- Kim, H. (2019). Neural correlates of explicit and implicit memory at encoding and retrieval: A unified

- framework and meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Biological Psychology*, *145*, 96–111. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.04.006>
- Kohn, N., Falkenberg, I., Kellermann, T., Eickhoff, S. B., Gur, R. C., & Habel, U. (2014). Neural correlates of effective and ineffective mood induction. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *9*(6), 864–872. <https://doi.org/10.1093/scan/nst055>
- Korenbrodt, C. C., Huhtaniemi, I. T., & Weiner, R. I. (1977). Prepubertal Separation as an External Sign of Pubertal Development in the Male Rat. *Biology of Reproduction*, *17*(2), 298–303. <https://doi.org/10.1095/biolreprod17.2.298>
- Kosari, S., Badoer, E., Nguyen, J. C. D., Killcross, A. S., & Jenkins, T. A. (2012). Effect of western and high fat diets on memory and cholinergic measures in the rat. *Behavioural Brain Research*, *235*(1), 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.017>
- Kruk-Słomka, M., Michalak, A., Budzyńska, B., & Biała, G. (2014). A comparison of mecamylamine and bupropion effects on memory-related responses induced by nicotine and scopolamine in the novel object recognition test in mice. *Pharmacological Reports*, *66*(4), 638–646. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.02.002>
- Kullmann, S., Heni, M., Linder, K., Zipfel, S., Häring, H.-U., Veit, R., Fritsche, A., & Preissl, H. (2014). Resting-state functional connectivity of the human hypothalamus. *Human Brain Mapping*, *35*(12), 6088–6096. <https://doi.org/10.1002/hbm.22607>
- Larsen, B., & Luna, B. (2018). Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *94*, 179–195. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.005>
- Lennartz, R. C., Hellems, K. L., Mook, E. R., & Gold, P. E. (1996). Inhibitory avoidance impairments induced by intra-amygdala propranolol are reversed by glutamate but not glucose. *Behavioral Neuroscience*, *110*(5), 1033–1039. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.110.5.1033>
- Lewis, A. R., Singh, S., & Youssef, F. F. (2019). Cafeteria-diet induced obesity results in impaired cognitive functioning in a rodent model. *Heliyon*, *5*(3). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01412>
- Li, Y., Dai, Q., Jackson, J. C., & Zhang, J. (2008). Overweight Is Associated With Decreased Cognitive Functioning Among School-age Children and Adolescents. *Obesity*, *16*(8), 1809–1815. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.296>
- Lichtenstein, A. H., & Schwab, U. S. (2000). Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis*, *150*(2), 227–243. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00504-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00504-3)
- Lim, S. I., Song, K. H., Yoo, C. H., Woo, D. C., & Choe, B. Y. (2018). High-fat diet-induced hyperglutamatergic activation of the hippocampus in mice: A proton magnetic resonance spectroscopy study at 9.4T. *Neurochemistry International*, *114*, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.12.007>
- Liu, X., Ramírez, S., Pang, P. T., Puryear, C. B., Govindarajan, A., Deisseroth, K., & Tonegawa, S. (2012). Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature*, *484*(7394), 381–385. <https://doi.org/10.1038/nature11028>
- Luciana, M., Conklin, H. M., Hooper, C. J., & Yarger, R. S. (2005). The development of nonverbal working memory and executive control processes in adolescents. *Child Development*, *76*(3), 697–712. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2005.00872.x>
- Lueptow, L. M. (2017). Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice. *Journal of Visualized Experiments*, *2017*(126), e55718. <https://doi.org/10.3791/55718>
- Lutz, T. A. (2018). Considering our methods: Methodological issues with rodent models of appetite and obesity research. *Physiology and Behavior*, *192*, 182–187. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.02.026>
- Lutz, T. A., & Woods, S. C. (2012). Overview of Animal Models of Obesity. *Current Protocols in Pharmacology*, *58*(1), 5.61.1-5.61.18. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0561s58>
- Macedo, C. E., Martinez, R. C. R., Albrechet-Souza, L., Molina, V. A., & Brandão, M. L. (2007). 5-HT2-

- and D1-mechanisms of the basolateral nucleus of the amygdala enhance conditioned fear and impair unconditioned fear. *Behavioural Brain Research*, 177(1), 100–108.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.10.031>
- Mahmoodi, M., Shahidi, S., & Hasanein, P. (2011). Involvement of the ventral tegmental area in the inhibitory avoidance memory in rats. *Physiology and Behavior*, 102(5), 542–547.  
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.01.011>
- Malo-Serrano, M., Castillo M., N., & Pajita D., D. (2017). La obesidad en el mundo. *Anales de La Facultad de Medicina*, 78(2), 67. <https://doi.org/10.15381/anales.v78i2.13213>
- Mamrot, P., & Hanć, T. (2019). The association of the executive functions with overweight and obesity indicators in children and adolescents: A literature review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 107, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.08.021>
- Mandler, G. (1980). Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psychological Review*, 87(3), 252–271. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.87.3.252>
- Mantor, D., Pratchayasakul, W., Minta, W., Sutham, W., Palee, S., Sripetchwandee, J., Kerdphoo, S., Jaiwongkum, T., Sriwichain, S., Krinratun, W., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2018). Both oophorectomy and obesity impaired solely hippocampal-dependent memory via increased hippocampal dysfunction. *Experimental Gerontology*, 108, 149–158.  
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.04.010>
- Martinez, J. L., & Kesner, R. P. (2014). *Learning and Memory: A Biological View*. Academic Press Inc.  
[https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=HoeLBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Learning+and+Memory:+A+Biological+View&ots=0vqO3nNZtP&sig=b50F87PsbPwh5IcAU\\_ebAMwUpGo#v=onepage&q=Learning+and+Memory%3A+A+Biological+View&f=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=HoeLBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Learning+and+Memory:+A+Biological+View&ots=0vqO3nNZtP&sig=b50F87PsbPwh5IcAU_ebAMwUpGo#v=onepage&q=Learning+and+Memory%3A+A+Biological+View&f=false)
- Marusak, H. A., Martin, K. R., Etkin, A., & Thomason, M. E. (2015). Childhood Trauma Exposure Disrupts the Automatic Regulation of Emotional Processing. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 1250–1258. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.311>
- Mayford, M., Mansuy, I. M., Muller, R. U., & Kandel, E. R. (1997). Memory and behavior: A second generation of genetically modified mice. In *Current Biology* (Vol. 7, Issue 9, pp. R580–R589). Cell Press. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(06\)00287-9](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(06)00287-9)
- McAdoo, D. J., & Wu, P. (2008). Microdialysis in central nervous system disorders and their treatment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(2), 282–296.  
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.03.001>
- McCormick, C. M., & Green, M. R. (2013). From the stressed adolescent to the anxious and depressed adult: Investigations in rodent models. In *Neuroscience* (Vol. 249, pp. 242–257).  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.063>
- McGaugh, J. L. (2004). THE AMYGDALA MODULATES THE CONSOLIDATION OF MEMORIES OF EMOTIONALLY AROUSING EXPERIENCES. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), 1–28.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144157>
- Mcgaugh, J. L., Cahill, L., & Roozendaal, B. (1996). Involvement of the amygdala in memory storage: Interaction with other brain systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13508–13514. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13508>
- Merikangas, K. R., Nakamura, E. F., & Kessler, R. C. (2009). Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. In *Dialogues in Clinical Neuroscience* (Vol. 11, Issue 1, pp. 7–20). Les Laboratoires Servier.
- Milner, B., Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20(3), 445–468. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80987-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80987-3)
- Miranda, M. I., Ferry, B., & Ferreira, G. (2007). Basolateral amygdala noradrenergic activity is involved in the acquisition of conditioned odor aversion in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 88(2), 260–263. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.04.008>
- Moreno-López, L., Contreras-Rodríguez, O., Soriano-Mas, C., Stamatakis, E. A., & Verdejo-García, A. (2016). Disrupted functional connectivity in adolescent obesity. *NeuroImage: Clinical*, 12, 262–268.

- <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.07.005>
- Moreno, M. (2012). Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(2), 124–128. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70288-2](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70288-2)
- Moreton, E., Baron, P., Tiplady, S., McCall, S., Clifford, B., Langley-Evans, S. C., Fone, K. C. F., & Voigt, J. P. (2019). Impact of early exposure to a cafeteria diet on prefrontal cortex monoamines and novel object recognition in adolescent rats. *Behavioural Brain Research*, 363, 191–198. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.003>
- Morris, M. J., Beilharz, J. E., Maniam, J., Reichelt, A. C., & Westbrook, R. F. (2015). Why is obesity such a problem in the 21st century? The intersection of palatable food, cues and reward pathways, stress, and cognition. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 58, pp. 36–45). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.002>
- Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11(1), 47–60. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(84\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0165-0270(84)90007-4)
- Morris, R. G. M., Kandel, E. R., & Squire, L. R. (1988). The neuroscience of learning and memory: cells, neural circuits and behavior. In *Trends in Neurosciences* (Vol. 11, Issue 4, pp. 125–127). Elsevier Current Trends. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(88\)90136-1](https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90136-1)
- Mucellini, A. B., Laureano, D. P., Silveira, P. P., & Sanvitto, G. L. (2019). Maternal and post-natal obesity alters long-term memory and hippocampal molecular signaling of male rat. *Brain Research*, 1708, 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.12.021>
- Muller, J. F., Mascagni, F., & McDonald, A. J. (2009). Dopaminergic innervation of pyramidal cells in the rat basolateral amygdala. *Brain Structure and Function*, 213(3), 275–288. <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0196-y>
- Murre, J. M. J., Janssen, S. M. J., Rouw, R., & Meeter, M. (2013). The rise and fall of immediate and delayed memory for verbal and visuospatial information from late childhood to late adulthood. *Acta Psychologica*, 142(1), 96–107. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2012.10.005>
- Nameni, G., Farhangi, M. A., Hajilouian, G., Shahabi, P., & Abbasi, M. M. (2017). Insulin deficiency: A possible link between obesity and cognitive function. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 59, 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2017.02.008>
- Noble, E. E., & Kanoski, S. E. (2016). Early life exposure to obesogenic diets and learning and memory dysfunction. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 9, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.11.014>
- OCDE, O. para la C. y el D. E. (2019). *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention*. <https://doi.org/10.1787/67450d67-en>
- Ohta, R., Shigemura, N., Sasamoto, K., Koyano, K., & Ninomiya, Y. (2003). Conditioned taste aversion learning in leptin-receptor-deficient db/db mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 80(2), 105–112. [https://doi.org/10.1016/S1074-7427\(03\)00046-7](https://doi.org/10.1016/S1074-7427(03)00046-7)
- Olde-Dubbelink, K. T. E., Felius, A., Verbunt, J. P. A., van Dijk, B. W., Berendse, H. W., Stam, C. J., & Delemarre-van de Waal, H. A. (2008). Increased Resting-State Functional Connectivity in Obese Adolescents; A Magnetoencephalographic Pilot Study. *PLoS ONE*, 3(7), e2827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002827>
- OMS, O. M. de la S. (2018). *Obesidad y sobrepeso*. <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
- Opland, D. M., Leininger, G. M., & Myers, M. G. (2010). Modulation of the mesolimbic dopamine system by leptin. In *Brain Research* (Vol. 1350, pp. 65–70). <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.04.028>
- Ordóñez-Magro, L., Attout, L., Majerus, S., & Szmalec, A. (2018). Short-and long-term memory determinants of novel word form learning. *Cognitive Development*, 47, 146–157. <https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2018.06.002>
- Parton, L. E., Ye, C. P., Coppari, R., Enriori, P. J., Choi, B., Zhang, C. Y., Xu, C., Vianna, C. R., Balthasar, N., Lee, C. E., Elmquist, J. K., Cowley, M. A., & Lowell, B. B. (2007). Glucose sensing

- by POMC neurons regulates glucose homeostasis and is impaired in obesity. *Nature*, 449(7159), 228–232. <https://doi.org/10.1038/nature06098>
- Pasinetti, G. M., & Eberstein, J. A. (2008). Metabolic syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 106(4), 1503–1514. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05454.x>
- Pérez-Milena, A. (2015). *Guía de Atención al Adolescente*. Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria.
- Pintana, H., Pongkan, W., Pratchayasakul, W., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2015). Testosterone replacement attenuates cognitive decline in testosterone-deprived lean rats, but not in obese rats, by mitigating brain oxidative stress. *Age*, 37(5). <https://doi.org/10.1007/s11357-015-9827-4>
- Plock, N., & Kloft, C. (2005). Microdialysis - Theoretical background and recent implementation in applied life-sciences. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25(1), 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2005.01.017>
- Prickett, C., Brennan, L., & Stolwyk, R. (2015). Examining the relationship between obesity and cognitive function: A systematic literature review. In *Obesity Research and Clinical Practice* (Vol. 9, Issue 2, pp. 93–113). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.05.001>
- Purnell, J. Q., Kahn, S. E., Samuels, M. H., Brandon, D., Loriaux, D. L., & Brunzell, J. D. (2009). Enhanced cortisol production rates, free cortisol, and 11 $\beta$ -HSD-1 expression correlate with visceral fat and insulin resistance in men: Effect of weight loss. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 296(2), E351. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90769.2008>
- Rabasa, C., Winsa-Jörnulf, J., Vogel, H., Babaei, C. S., Askevik, K., & Dickson, S. L. (2016). Behavioral consequences of exposure to a high fat diet during the post-weaning period in rats. *Hormones and Behavior*, 85, 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.07.008>
- Reber, P. J. (2015). Memory. In *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (Vol. 2, pp. 625–630). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00056-7>
- Revuelto-Rey, J., Egea-Guerrero, J. J., Muñoz-Sánchez, M. A., & Murillo-Cabezas, F. (2012). La microdiálisis cerebral en el ámbito clínico actual. *Medicina Intensiva*, 36(3), 213–219. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.08.002>
- Riccardi, G., Giacco, R., & Rivellese, A. A. (2004). Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clinical Nutrition*, 23(4), 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.02.006>
- Rivera-Dommarco, J. (2012). *Obesidad en México: Recomendaciones para una política de Estado*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Rivera, J. Á., De Cossío, T. G., Pedraza, L. S., Aburto, T. C., Sánchez, T. G., & Martorell, R. (2014). Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: A systematic review. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 2(4), 321–332. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70173-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70173-6)
- Rodríguez-Ramírez, S., Mundo-Rosas, V., García-Guerra, A., & Shamah-Levy, T. (2011). Dietary patterns are associated with overweight and obesity in Mexican school-age children. *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, 61(3), 270–278.
- Romeo, R. D., & McEwen, B. S. (2006). Stress and the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1094, 202–214. <https://doi.org/10.1196/annals.1376.022>
- Ros Pérez, M., & Medina-Gómez, G. (2011). Obesity, adipogenesis and insulin resistance. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 58(7), 360–369. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2011.05.004>
- Rosenkranz, J. A., & Grace, A. A. (1999). Modulation of basolateral amygdala neuronal firing and afferent drive by dopamine receptor activation in vivo. *Journal of Neuroscience*, 19(24), 11027–11039. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-24-11027.1999>
- Rosini, T. C., Da Silva, A. S. R., & de Moraes, C. (2012). Diet-induced obesity: Rodent model for the study of obesity-related disorders. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 58(3), 383–387.

- <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000300021>
- Santos, C. J., Ferreira, A. V. M., Oliveira, A. L., Oliveira, M. C., Gomes, J. S., & Aguiar, D. C. (2018). Carbohydrate-enriched diet predispose to anxiety and depression-like behavior after stress in mice. *Nutritional Neuroscience*, *21*(1), 33–39. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2016.1213529>
- Sara, S. J. (2016). Mechanisms of memory: Overview. In *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology* (pp. 1–4). Elsevier Science Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.21094-8>
- Sase, A. S., Lombroso, S. I., Santhumayor, B. A., Wood, R. R., Lim, C. J., Neve, R. L., & Heller, E. A. (2019). Sex-Specific Regulation of Fear Memory by Targeted Epigenetic Editing of Cdk5. *Biological Psychiatry*, *85*(8), 623–634. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.11.022>
- Schemmel, R., Mickelsen, O., & Gill, J. L. (1970). Dietary Obesity in Rats: Body Weight and Body Fat Accretion in Seven Strains of Rats. *The Journal of Nutrition*, *100*(9), 1041–1048. <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/100/9/1041/4777945>
- Schneider, M. (2013). Adolescence as a vulnerable period to alter rodent behavior. In *Cell and Tissue Research* (Vol. 354, Issue 1, pp. 99–106). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1581-2>
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *20*(1), 11–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
- Sengier, A. (2005). Multifactorial etiology of obesity: nutritional and central aspects. *Revue Medicale de Bruxelles*, *26*(4). [https://www.researchgate.net/publication/7525415\\_Multifactorial\\_etiology\\_of\\_obesity\\_nutritional\\_and\\_central\\_aspects](https://www.researchgate.net/publication/7525415_Multifactorial_etiology_of_obesity_nutritional_and_central_aspects)
- Shamah-Levy, T., Cuevas-Nasu, L., Gaona-Pineda, E. B., Gómez-Acosta, L. M., Morales-Ruán, M. del C., Hernández-ávila, M., & Rivera-Dommarco, J. Á. (2018). Overweight and obesity in children and adolescents, 2016 Halfway National Health and Nutrition Survey update. *Salud Publica de Mexico*, *60*(3), 244–253. <https://doi.org/10.21149/8815>
- Sharifi, K. A., Rezayof, A., Torkaman-Boutorabi, A., & Zarrindast, M. R. (2017). The major neurotransmitter systems in the basolateral amygdala and the ventral tegmental area mediate morphine-induced memory consolidation impairment. *Neuroscience*, *353*, 7–16. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.03.036>
- Shefer, G., Marcus, Y., & Stern, N. (2013). Is obesity a brain disease? In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 37, Issue 10, pp. 2489–2503). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.015>
- Smith, K. B., & Smith, M. S. (2016). Obesity Statistics. In *Primary Care - Clinics in Office Practice* (Vol. 43, Issue 1, pp. 121–135). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2015.10.001>
- Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *24*(4), 417–463. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00014-2)
- Spyridaki, E. C., Avgoustinaki, P. D., & Margioris, A. N. (2016). Obesity, inflammation and cognition. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *9*, 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.05.004>
- Squire, L. R., Kandel, E. R., & Kosslyn, S. M. (1996). Cognitive neuroscience: Editorial overview. *Current Opinion in Neurobiology*, *6*(2), 153–157. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(96\)80067-5](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(96)80067-5)
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1988). Memory: brain systems and behavior. *Trends in Neurosciences*, *11*(4), 170–175. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(88\)90144-0](https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90144-0)
- Srinivasan, M., Mahmood, S., & Patel, M. S. (2013). Metabolic programming effects initiated in the suckling period predisposing for adult-onset obesity cannot be reversed by calorie restriction. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *304*(5). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00519.2012>
- Stranahan, A. M., Norman, E. D., Lee, K., Cutler, R. G., Telljohann, R. S., Egan, J. M., & Mattson, M. P. (2008). Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus*, *18*(11), 1085–1088. <https://doi.org/10.1002/hipo.20470>
- Szyczykowski, J. L., & Lysle, D. T. (2010). Dopamine D1 receptors within the basolateral amygdala

- mediate heroin-induced conditioned immunomodulation. *Journal of Neuroimmunology*, 226(1–2), 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.05.029>
- Tak, P. W., Howland, J. G., Robillard, J. M., Ge, Y., Yu, W., Titterness, A. K., Brebner, K., Liu, L., Weinberg, J., Christie, B. R., Phillips, A. G., & Yu, T. W. (2007). Hippocampal long-term depression mediates acute stress-induced spatial memory retrieval impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(27), 11471–11476. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702308104>
- Tamnes, C. K., Østby, Y., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Due-Tønnessen, P., & Walhovd, K. B. (2010). Brain Maturation in Adolescence and Young Adulthood: Regional Age-Related Changes in Cortical Thickness and White Matter Volume and Microstructure. *Cerebral Cortex*, 20(3), 534–548. [https://www.researchgate.net/publication/26286843\\_Brain\\_Maturation\\_in\\_Adolescence\\_and\\_Young\\_Adulthood\\_Regional\\_Age-Related\\_Changes\\_in\\_Cortical\\_Thickness\\_and\\_White\\_Matter\\_Volume\\_and\\_Microstructure](https://www.researchgate.net/publication/26286843_Brain_Maturation_in_Adolescence_and_Young_Adulthood_Regional_Age-Related_Changes_in_Cortical_Thickness_and_White_Matter_Volume_and_Microstructure)
- Tanimizu, T., Kono, K., & Kida, S. (2018). Brain networks activated to form object recognition memory. *Brain Research Bulletin*, 141, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.05.017>
- Teixeira, A. E., Rocha-Gomes, A., Pereira dos Santos, T., Amaral, B. L. S., da Silva, A. A., Malagutti, A. R., Leite, F. R. F., Stuckert-Seixas, S. R., & Riul, T. R. (2020). Cafeteria diet administered from lactation to adulthood promotes a change in risperidone sensitivity on anxiety, locomotion, memory, and social interaction of Wistar rats. *Physiology and Behavior*, 220, 112874. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112874>
- Thaler, J. P., Yi, C. X., Schur, E. A., Guyenet, S. J., Hwang, B. H., Dietrich, M. O., Zhao, X., Sarruf, D. A., Izgur, V., Maravilla, K. R., Nguyen, H. T., Fischer, J. D., Matsen, M. E., Wisse, B. E., Morton, G. J., Horvath, T. L., Baskin, D. G., Tschöp, M. H., & Schwartz, M. W. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *Journal of Clinical Investigation*, 122(1), 153–162. <https://doi.org/10.1172/JCI59660>
- Thibault, L. (2013). Animal Models of Dietary-Induced Obesity. In *Animal Models for the Study of Human Disease* (pp. 277–303). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415894-8.00013-0>
- Thirumangalakudi, L., Prakasam, A., Zhang, R., Bimonte-Nelson, H., Sambamurti, K., Kindy, M. S., & Bhat, N. R. (2008). High cholesterol-induced neuroinflammation and amyloid precursor protein processing correlate with loss of working memory in mice. *Journal of Neurochemistry*, 106(1), 475–485. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05415.x>
- Tian, S. W., Yu, X. D., Cen, L., & Xiao, Z. Y. (2019). Glutamate transporter GLT1 inhibitor dihydrokainic acid impairs novel object recognition memory performance in mice. *Physiology and Behavior*, 199, 28–32. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.10.019>
- Torres, F., & Rojas, A. (2018). Obesidad y salud pública en México: transformación del patrón hegemónico de oferta-demanda de alimentos. *Problemas Del Desarrollo. Revista Latinoamericana de Economía*, 49(193). <https://doi.org/10.22201/iiec.20078951e.2018.193.63185>
- Tozuka, Y., Kumon, M., Wada, E., Onodera, M., Mochizuki, H., & Wada, K. (2010). Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochemistry International*, 57(3), 235–247. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.05.015>
- Tucker, K. R., Godbey, S. J., Thiebaud, N., & Fadool, D. A. (2012). Olfactory ability and object memory in three mouse models of varying body weight, metabolic hormones, and adiposity. *Physiology and Behavior*, 107(3), 424–432. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.09.007>
- Veyrac, A., Nguyen, V., Marien, M., Didier, A., & Jourdan, F. (2007). Noradrenergic control of odor recognition in a nonassociative olfactory learning task in the mouse. *Learning and Memory*, 14(12), 847–854. <https://doi.org/10.1101/lm.708807>
- Vorhees, C. V., Johnson, H. L., Burns, L. N., & Williams, M. T. (2009). Developmental treatment with the dopamine D2/3 agonist quinpirole selectively impairs spatial learning in the Morris water maze. *Neurotoxicology and Teratology*, 31(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2008.09.003>
- Wabitsch, M., Laviani, S., Hebebrand, J., & Mühlig, Y. (2018). Adolescent obesity and comorbidity. In

- Eating Disorders and Obesity in Children and Adolescents* (pp. 47–51). Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54852-6.00008-2>
- Wang, S., Huang, X. F., Zhang, P., Wang, H., Zhang, Q., Yu, S., & Yu, Y. (2016). Chronic rhein treatment improves recognition memory in high-fat diet-induced obese male mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *36*, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.07.008>
- Wang, Z., Ge, Q., Wu, Y., Zhang, J., Gu, Q., & Han, J. (2020). Impairment of Long-term Memory by a Short-term High-fat Diet via Hippocampal Oxidative Stress and Alterations in Synaptic Plasticity. *Neuroscience*, *424*, 24–33. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.10.050>
- Wang, Z. J., Han, Y. F., Zhao, F., Yang, G. Z., Yuan, L., Cai, H. Y., Yang, J. T., Holscher, C., Qi, J. S., & Wu, M. N. (2020). A dual GLP-1 and Gcg receptor agonist rescues spatial memory and synaptic plasticity in APP/PS1 transgenic mice. *Hormones and Behavior*, *118*, 104640. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.104640>
- Warden, C. H., & Fislser, J. S. (2010). Obesity: from animal models to human genetics to practical applications. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, *94*, 373–389. [https://doi.org/10.1016/s1877-1173\(10\)94013-1](https://doi.org/10.1016/s1877-1173(10)94013-1)
- Warner, T. A., & Drugan, R. C. (2012). Morris water maze performance deficit produced by intermittent swim stress is partially mediated by norepinephrine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *101*(1), 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.11.009>
- Wassum, K. M., & Izquierdo, A. (2015). The basolateral amygdala in reward learning and addiction. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 57, pp. 271–283). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.017>
- Willeumier, K. C., Taylor, D. V., & Amen, D. G. (2011). Elevated BMI Is Associated With Decreased Blood Flow in the Prefrontal Cortex Using SPECT Imaging in Healthy Adults. *Obesity*, *19*(5), 1095–1097. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.16>
- Willner, J., Gallagher, M., Graham, P. W., & Crooks, G. B. (1992). N-Methyl-D-Aspartate Antagonist D-APV Selectively Disrupts Taste-Potentiated Odor Aversion Learning. *Behavioral Neuroscience*, *106*(2), 315–323. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.106.2.315>
- Woods, S. C., Seeley, R. J., Rushing, P. A., D'alessio, D., & Tso, P. (2003). Nutrient Metabolism A Controlled High-Fat Diet Induces an Obese Syndrome in Rats. *The Journal of Nutrition*, *133*(4), 1081–1087. <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/133/4/1081/4688289>
- York, D. A. (1996). Lessons from animal models of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *25*(4), 781–800. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70354-6](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70354-6)
- Zanini, P., Arbo, B. D., Niches, G., Czarnabay, D., Benetti, F., Ribeiro, M. F., & Ceconello, A. L. (2017). Diet-induced obesity alters memory consolidation in female rats. *Physiology and Behavior*, *180*, 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.08.011>
- Zhang, Z., Manson, K. F., Schiller, D., & Levy, I. (2014). Impaired associative learning with food rewards in obese women. *Current Biology*, *24*(15), 1731–1736. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.05.075>
- Zilles, K., Qü, M., & Schleicher, A. (1993). Regional distribution and heterogeneity of alpha-adrenoceptors in the rat and human central nervous system. *Journal Fur Hirnforschung*, *34*(2), 123–132. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7901270>