



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

UNAM IZTACALA

Estimulación del receptor 5-HT_{1A} Sobre la Secuencia de Sacidad
Conductual en Ratas Adrenalectomizadas

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A:

Gabriela Ambrocio Segundo

Directora: Dra. Verónica Elsa López Alonso
Dictaminadores: Dr. Juan Manuel Mancilla Díaz
Dr. Rodrigo Erick Escartín Pérez

Trabajo apoyado por PAPITT DGAPA IN306711-3.



Los Reyes Iztacala, Edo de México, Abril 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mis padres quienes han sabido guiar mis pasos hacia el conocimiento y han sembrado en mí la vocación de servir y ser cada día mejor en todos los aspectos. Gracias por su apoyo, consejo y su inmenso amor, me han permitido alcanzar la más grande de mis metas, la cual constituye la herencia más valiosa que pudiera recibir.

A mis hermanos Omar y Edith quienes me han apoyado a lo largo de este trayecto, con risas, regaños y consejos, gracias por ser parte de mi vida y estar a mi lado en las buenas y en las mala.

A los profesores que me apoyaron a lo largo de mi formación como psicóloga, demostrándome los alcances que puedo tener y alcanzar, gracias a sus consejos, pruebas y enseñanzas, por compartir un poco de su experiencia.

A la Doctora Verónica López por brindarme la oportunidad de formar parte de este proyecto, así como agradecerle la paciencia, las enseñanzas y tiempo dedicado a la culminación de esta tesis, también resaltar que siempre estuvo ahí con una sonrisa para apoyarme en cada paso que daba y por las motivaciones de seguir alcanzando más metas en mi vida.

A Melisa, gracias por brindarme tiempo y mucha paciencia, por ayudarme a comprender varias cosas en cuanto a las Neurociencias e incluso de la vida, tuviste un papel importante dentro de mi formación profesional y personal, cada que escuche la palabra estrés te recordare con mucho cariño y nunca olvidare tus métodos de enseñanza muy prácticos.

A mis compañeros y amigos dentro del Proyecto de Nutrición Alberto, Karina y Karla, quienes hicieron divertido el aprendizaje, la estancia y los logros

que fuimos alcanzando juntos. Gracias Daniel por compartirme tus conocimientos y tiempo, siempre estuviste ahí con una sonrisa.

A mis amigas que encontré en la licenciatura y me apoyaron a lograr muchas cosas, siempre con una gran disciplina y sonrisas, Abigail, Socorro, Mireya, Ariadna, Angélica, Rosario y claro está que no podía olvidarme de ti Luis Alberto siempre apoyándome en las buenas y malas verdad, gracias por tus consejos y tips.

A César que siempre has tenido tiempo para escuchar mis logros y todo lo que acontece en mi vida, gracias por tus enseñanzas y apoyo no solo como profesor sino un amigo.

A mis amigas y amigos que siempre han estado conmigo a lo largo de mi vida compartiendo risas, lágrimas, chistes, travesuras y demás, gracias por formar parte de mi vida Alma, Ángeles, Dulce, Rosalba, Tere, Eduardo, Victor, José Luis, Daniel y muchas más que he ido encontrando.

Al Proyecto de Nutrición, que me ha permitido formar parte de un grupo de personas comprometidas y responsables, que me han demostrado que el hacer las cosas con pasión y dedicación se vuelve un deleite y no un trabajo, gracias a las Doctoras Xóchitl y Rosalía por brindarme su apoyo y su alegría.

Al Dr. Juan Manuel y al Dr. Erick por brindarme tiempo y apoyarme en la culminación de una etapa muy importante de mi vida, de cada uno me llevo grandes aprendizajes, así como una inspiración de alcanzar nuevas metas.

ÍNDICE

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN	6
2. ASPECTOS METABÓLICOS	9
3. SÍNTESIS DE SEROTONINA	10
3.1 Receptores de serotonina	11
3.2 Serotonina y conducta alimentaria	12
3.3 La adrenalectomía y sus implicaciones	16
4. LA SECUENCIA DE SACIEDAD CONDUCTUAL	18
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
5.1 Objetivos	21
6. MÉTODO	22
7. RESULTADOS	27
8. DISCUSIÓN	35
9. CONCLUSIÓN	39
10. PERSPECTIVAS	40
11. BIBLIOGRAFÍA	41

RESUMEN

Los receptores 5-HT_{1A} se expresan en neuronas del factor liberador de corticotropina (CRF o CRH) del núcleo paraventricular hipotalámico (NPV). La administración de agonistas 5-HT_{1A} aumentan los niveles de la hormona corticotropina (ACTH) en plasma, sugiriendo la activación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal. Por tanto, el objetivo de esta investigación fue evaluar los efectos de la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} del núcleo paraventricular del hipotálamo sobre la ingesta del alimento y la expresión de la Secuencia de Siedad Conductual (SSC). Las ratas fueron asignadas a uno de cinco tratamientos: al grupo Sham (con falsa adrenalectomía) y al grupo ADX (adrenalectomizados) se les administró solución salina, al grupo ADX-8OH se le suministró el agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT, al grupo ADX-WAY se le administró el antagonista 5-HT_{1A} WAY 100635 y el grupo ADX-pretratado recibió el antagonista WAY100635+8-OHDPAT. Los resultados mostraron una disminución significativa en la ingesta de carbohidratos y grasa en el grupo ADX-8OH. La SSC se interrumpió debido al desarrollo temprano de la conducta de descanso, aludiendo a la afectación del proceso de satisfacción. La administración del pretratamiento no previno el efecto hipofágico del 8-OH-DPAT, sugiriendo que la ingesta de alimento fue mediada solo en parte por la estimulación del receptor 5-HT_{1A}.

1. INTRODUCCIÓN

La relación entre el hombre con sus alimentos es tan antigua como la humanidad; la búsqueda de satisfactores y apetito ha tenido un largo camino. Si bien el hambre, entendiéndose por ella como la necesidad fisiológica de alimentarse y por apetito la ingesta selectiva de alimentos, es común a todas las poblaciones del mundo, la manera de satisfacer ambas necesidades no lo es. En esta decisión influyen factores culturales, individuales, ambientales, económicos, familiares, de disponibilidad de alimentos y un sin número más que finalmente constituyen los hábitos alimentarios.

Además, el ser humano es un organismo heterótrofo, que obtiene sus alimentos del medio ambiente, por lo que requiere de un sistema que regule la ingestión de dichos alimentos, el balance y el peso corporal, pero cuando el sistema falla se pueden presentar patologías como la desnutrición o la obesidad (González, Ambrosio & Sánchez, 2006).

En los últimos 20 años, en nuestro país se han producido importantes cambios demográficos, sociales y económicos, que han modificado el estilo de vida de la población y por ende la conducta alimentaria, asimismo un gran número de enfermedades han sido relacionadas con la forma de alimentación en el siglo XXI, como son la diabetes, problemas cardiovasculares, obesidad, etc. (Carcamo & Mena, 2006).

La obesidad disminuye la expectativa de vida. La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2010), declaró que la obesidad aumenta el riesgo de padecer enfermedades concomitantes como la diabetes, presión arterial elevada (hipertensión), dislipidemias (alteración de las grasas), enfermedades cardiovasculares, gota (enfermedad metabólica producida por la acumulación de ácido úrico en el cuerpo), osteoartritis, síndrome de apnea del sueño, hígado graso y ciertos tipos de cáncer. Adicionalmente, la acumulación excesiva de grasa a nivel abdominal se asocia con resistencia a la acción de la insulina, intolerancia

a los azúcares (glucosa) y a la alteración en el perfil de las grasas (colesterol y triglicéridos), lo que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. La obesidad aumenta los trastornos metabólicos y determina un aumento significativo en la morbilidad y la mortalidad.

Dada la seriedad de lo anterior, se ha llevado a cabo investigación dentro del área de las neurociencias, para clarificar las implicaciones que tienen los neuropéptidos, hormonas, así como la presencia de otras sustancias que se encuentran reguladas por un complejo sistema neuroendocrino y que afectan la regulación de la alimentación y la ganancia de peso. Aunado a lo anterior, se sabe que están implicadas ciertas áreas del cerebro como el hipotálamo, que tradicionalmente se conoce como el centro ejecutivo de las funciones homeostáticas del cuerpo; regula patrones de hambre, sed, sueño, temperatura del cuerpo y conducta sexual. La estructura del hipotálamo es compleja tanto en términos neuroanatómicos [ya que está formado por varios núcleos involucrados en la ingesta de alimentos como el núcleo arqueado (ARC), el núcleo paraventricular (NPV), el área hipotalámica lateral (LHA), el núcleo ventromedial (VMH) y el núcleo dorsomedial (DMH)], así como en términos neuroquímicos, incluso ha sido considerado como el centro principal de la alimentación. Existen teorías como el “centro dual”, donde se sugiere que el área lateral está relacionada con el hambre y el área ventral medial con la saciedad. El hipotálamo también recibe estímulos aferentes del sistema nervioso central (vágales y catecolaminérgicos), estímulos hormonales (insulina, leptina, colecistoquinina y glucocorticoides), así como estímulos hormonales gastrointestinales (grelina, péptido YY) (Bernardis & Bellinger, 1993; Hellebrand, Wied & Adan, 2002; Kalra, Dube, Binxu, Horvath & Kalra, 1999).

Este trabajo se centra en la importancia de la serotonina y sus implicaciones en la alimentación, por lo que en los capítulos posteriores se hará una revisión a los aspectos metabólicos, su regulación, la síntesis de la 5-HT, qué factores están presentes y con cuáles interactúa. Además, se presentará brevemente la familia

de receptores 5-HT para posteriormente centrarse en el subtipo 5-HT_{1A} y los hallazgos que se han encontrado en cuanto a la alimentación, así como la adrenalectomía, sus efectos y la secuencia de saciedad conductual.

2. ASPECTOS METABÓLICOS

El metabolismo es el conjunto integrado de reacciones químicas que se producen en el organismo, en el cual se extrae energía del medio, la energía entra al cuerpo en forma de alimento. Los componentes de los alimentos se pueden clasificar en macronutrientes (carbohidratos, proteínas y grasas) o micronutrientes (vitaminas, minerales y los ácidos nucleicos).

La nutrición y el metabolismo tienen una relación muy estrecha; ya que al ingerir macronutrientes, estos son degradados en componentes más pequeños, son reordenados, almacenados, liberados de las reservas y posteriormente metabolizados.

Cabe destacar que existen dos vías para la obtención de moléculas energéticas, una metabólica y otra catabólica. En la primera, se degradan de moléculas complejas ricas en energía (como las proteínas, los carbohidratos y las grasas) dando lugar a otras más simples, la energía liberada es “capturada” como trifosfato de adenosina <ATP> y almacenada para ser empleada en reacciones sintéticas, anabólicas. En la ruta catabólica, se sintetizan moléculas complejas a partir de otras más simples (proteínas a partir de aminoácidos y glucógeno a partir de la glucosa), la energía que se requiere se obtiene a partir de la hidrólisis de ATP (Frayn, 1998; Lim, 2010).

3. SÍNTESIS DE SEROTONINA

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) se encuentra en muchas células que no son neuronas, como las plaquetas, las células cebadas y las células enterocromafines. De hecho, sólo el 1-2% de la serotonina corporal se encuentra en el cerebro. Esto se logra a través de la síntesis en las células cerebrales ya que la serotonina no puede cruzar la barrera hematoencefálica (Cooper, Bloom & Roth, 1984).

La síntesis de la serotonina depende del aporte del aminoácido triptófano, proveniente de la dieta (por lo que sus niveles cerebrales dependen, en parte, de los alimentos). El siguiente paso en la síntesis de serotonina es la hidroxilación del triptófano, obteniendo 5-hidroxitriptófano, la enzima responsable de esta reacción es la triptófano hidroxilasa. La serotonina se obtiene por la descarboxilación del 5-hidroxitriptófano, reacción que sucede rápidamente, a medida que el precursor inmediato se encuentra disponible.

La serotonina es metabolizada por la monoaminoxidasa (MAO) y el producto de este catabolismo es el ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA) (Roskoski, 1997; Salin, 1997).

Se ha observado que las células serotoninérgicas se concentran en la parte media del tallo cerebral, agrupándose en nueve núcleos principales, conocidos como complejo nuclear del rafe. En estos núcleos se originan fibras que llegan prácticamente a todo el sistema nervioso (ganglios basales, hipotálamo, tálamo, hipocampo, sistema límbico, corteza cerebral, cerebelo y médula espinal). Los núcleos más anteriores proyectan hacia las partes más rostrales, mientras que las más posteriores envían sus fibras hacia las áreas del tallo cerebral y la médula espinal. A través de estas proyecciones, la serotonina participa en el control de los estados de sueño y vigilia, el ánimo, las emociones, el control de la temperatura, la ingesta de alimento y la conducta sexual, las alteraciones de la función de estas

vías pueden producir algunos tipos de depresión, conducta suicida y ciertos estados alucinatorios inducidos por drogas.

3.1 Receptores de serotonina

La respuesta obtenida después de estimular farmacológicamente los núcleos serotoninérgicos puede consistir, por un lado, en una inhibición (hiperpolarización membranal) provocada por el aumento de la permeabilidad (conductancia) al K^+ , o por el otro, un aumento de la frecuencia de disparo (incremento de la ocurrencia de los potenciales de acción) por disminución de la conductancia al K^+ (Kandel, Schwartz & Jessell, 2001). A partir de estos estudios fisiológicos y de otros farmacológicos en los que se han empleado diferentes antagonistas, se ha corroborado la existencia de siete familias de receptores de serotonina.

Hoyer, Hannon y Martin (2002), clasificaron a los receptores serotoninérgicos (5-HT) en al menos 16 subtipos. Estos a su vez se encuentran en dos categorías los receptores ionotrópicos y los metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos consisten en canales catiónicos no selectivo su activación causa la despolarización de la membrana por las corrientes de Na^+ y K^+ . Estos receptores pertenecen a una gran familia de proteínas descendentes de un progenitor común y se componen de subunidades que atraviesan la membrana para formar un poro hidrófilo (el canal iónico), hay receptores que son específicos y solo permiten el paso de ciertos iones como el canal de sodio dependiente de voltaje, deja pasar únicamente iones de sodio, sin embargo existen otros canales que no son tan específicos como el asociado al receptor nicotínico de acetilcolina que permite el paso simultaneo de Na^+ y K^+ (Gal, 2007). Los subtipos de receptor a serotonina 5-HT_{3A}, 5-HT_{3B} y 5-HT_{3C} son receptores ionotrópicos. Por su parte, los receptores metabotrópicos constan de una sola subunidad, la cual tiene siete dominios transmembranales y se acoplan a proteínas G [G_i (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}), G_s (5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}) y G_q (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B},

5-HT_{2C})], las cuales activan a los segundos mensajeros intracelulares que modulan la actividad de los canales iónicos y a otros objetivos dentro de la célula.

3.2 Serotonina y conducta alimentaria

La estimulación de los receptores 5-HT ha sido ampliamente estudiada, sin embargo aún no quedan claras las implicaciones que tiene cada uno de los subtipos de receptor en la regulación de la alimentación. Respecto al receptor 5-HT_{1A}, se han encontrado contradicciones en la literatura, ya que este puede inducir efectos bifásicos sobre la ingesta de alimento (hiperfagia o hipofagia), como lo demuestran Voigt, Schade, Fink y Hortnagl (2002), quienes encontraron un efecto bifásico sobre la ingesta de alimento con la administración del 8-OH-DPAT (agonista selectivo 5-HT_{1A}, dosis de 100-300 µg/kg) en ratas Zucker (fa/fa), donde la dosis de 300 µg/kg indujo hipofagia en las ratas obesas; en ratas normopeso, el 8-OH-DPAT sólo tuvo efecto con la dosis más alta, produciendo hiperfagia. Por otro lado, Poeschla, Gibbs, Simansky y Smith (1992), encontraron que el 8-OH-DPAT atenuó los efectos de la colecistoquinina octapéptido (CKK-8), causando hiperfagia. Asimismo, Lacour, Berger, Espinal y Duhault (1994), evaluaron los efectos del agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT sobre la preferencia de alimentos palatables en ratas jóvenes (4 meses) y adultas (12 meses), se encontró que el consumo de alimento fue mayor en las ratas adultas en comparación con las jóvenes, aunque en ambos grupos hubo un aumento de la ingesta de alimento en comparación con el grupo control. Posteriormente, en la presentación de los macronutrientes se notó que las ratas jóvenes, tenían preferencia por los lípidos en contraste con las ratas adultas, las cuales mostraron preferencia tanto por las proteínas como por los lípidos. En este experimento se encontró que el 8-OH-DPAT al estimular los receptores 5-HT_{1A} ocasionó un incremento de la ingesta de alimento. De forma similar Yamada, Sugimoto, Yoshikawa y Horisaka (1996), encontraron que la administración del 8-OH-DPAT indujo un efecto hiperfágico en ratas con acceso libre al alimento, durante las 4h posteriores a su administración. También Ebenezer y Surujbally (2007), encontraron que la administración

subcutánea del 8-OH-DPAT a dosis de 50 µg, 100 µg y 200 µg, produce una respuesta dosis dependiente y tiene un efecto hiperfágico en cuanto a la alimentación, dicho efecto fue prevenido con la administración del WAY100635 (antagonista selectivo 5-HT_{1A}).

En contraste, los hallazgos también demuestran que la estimulación de los receptores 5-HT_{1A}, provocan efectos hipofágicos (De Vry & Schreiber, 2000; De Vry, Schreiber, Daschke & Jentsch, 2003). Murillo, Beckman, Serralvo, Marino y Aparecida (2010), al administrar el 8-OH-DPAT en el hipotálamo lateral encontraron una respuesta hipofágica, la cual fue revertida con el pretratamiento del WAY100635. Los hallazgos en este experimento refuerzan la idea de la participación del sistema serotoninérgico en la ingesta de alimentos, así como la selectividad de su agonista y antagonista. Un efecto similar fue hallado por Mancilla, Escartín, López, Floran y Romano (2005), al administrar 5-HT en el núcleo paraventricular hipotalámico, se observó un efecto hipofágico en particular en carbohidratos, dicho efecto fue bloqueado por la administración del WAY100635. Por otro lado con el objetivo de determinar el efecto de la inyección intraparaventricular del 8-OH-DPAT sobre la ingesta de proteínas, carbohidratos y grasas se reportó que, el efecto sobre la ingesta de alimento puede deberse sólo en parte a la activación de receptores 5-HT_{1A}, (López, Mancilla, Rito, Gonzáles & Escartín, 2007). Los resultados sugieren que el efecto hipofágico inducido por el 8-OH-DPAT podría deberse a la activación de receptores 5-HT_{1A} postsinápticos localizados sobre fibras noradrenérgicas. Posiblemente la activación postsináptica de los receptores 5-HT_{1A} del NPV podría inhibir la transmisión de noradrenalina del núcleo paraventricular hipotalámico y el incremento de la liberación de corticotropina (De Vry & Schriber, 2000).

En términos generales, la 5-HT ha sido relacionada con la saciedad. Shor- Posner, Grinker, Marinescu, Brown y Leibowitz (1986), examinaron la selección de macronutrientes en grupos de animales inyectados central o periféricamente con fármacos que afectan la transmisión de 5-HT. Se encontró que la norfenfluramina

(agonista 5-HT_{2C}), logró la supresión de la ingestión de alimento, sugiriendo que la 5-HT endógena tiene efectos sobre la saciedad, además de que la administración de la 5-HT en el NPV disminuyó la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos. Asimismo, Leibowitz, Alexander, Cheung y Weiss (1993), mostraron que la 5-HT indujo saciedad específicamente sobre los carbohidratos al inicio de la fase oscura, proponiendo que el control serotoninérgico se activa al inicio del ciclo natural de la alimentación.

Por otro lado, no sólo se produce disminución en la ingesta de alimento, sino que también se han encontrado efectos sobre la ingesta de agua. Souza, Vanderlei, Arruda, Arruda y Abrao (2007), encontraron que la inyección de 5-HT o de 8-OH-DPAT dentro del PVN, disminuye la ingesta de agua en ratas privadas de agua, así como un aumento en la secreción de orina. Efectos similares fueron encontrados por Villa, Menani, Camargo, Camargo y Saad (2008), quienes mostraron evidencia de que el receptor 5-HT_{1A}, está expresado a lo largo de la región magnocelular del núcleo paraventricular y al ser activado aumenta la síntesis y liberación de oxitocina (OT), esto inhibe el consumo de agua e incrementa la excreción de orina en ratas. En este experimento se discutió acerca del papel que juegan los receptores serotoninérgicos en la inhibición de la ingesta de agua, sin embargo los mecanismos que la inducen aún son desconocidos.

Adicionalmente, se sabe que la serotonina tiene un importante rol funcional en el desarrollo de los desórdenes de ansiedad, depresión y conducta impulsiva. Cuando el 8-OH-DPAT se administra a dosis de 4 µg y 5 µg induce un aumento de la locomoción y de la rotación de barril en ratas, durante 17 o 18 minutos al iniciar el experimento, sin embargo a bajas dosis no se han visto afectaciones en la locomoción. También se ha observado que la administración del 8-OH-DPAT en el núcleo medial del rafe produce efectos ansiogénicos, los cuales fueron bloqueados con el antagonista WAY100635 (Bert et al., 2006; Dos Santos, de Andrade & Zangrossi, 2008).

Diversos hallazgos sugieren que existe una interacción recíproca entre el sistema serotoninérgico y el eje-hipotálamo-pituitaria-adrenal (Carr, 2002; Fuller, 1996; Kitamura et al., 2007; Singh, Corley, Phan & Boadle-Biber, 1990; Torres, Gamaro, Vasconcellos, Silveira & Dalmaz, 2002). La administración subcutánea del 8-OH-DPAT, aumenta los niveles de corticosterona, lo que sugiere que el agonista del 5-HT_{1A} activa al eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (Feldman, Newman & Weidenfeld, 2000; Mikkelsen, Hay-Schmidt & Kiss, 2004). Por otro lado, Jorgensen, Knigge, Kjaer, Mollers, y Warberg (2002), mostraron que la administración central de agonistas de los receptores 5-HT, incrementan el ARNm de la CRH, que a su vez estimula la liberación de la ACTH aumentando sus niveles en el plasma.

Existe la interrogante acerca de una posible interacción entre los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, ya que por medio de técnicas de inmunohistoquímica se ha encontrado que ambos receptores se co-expresan en las neuronas del factor liberador de corticoropina (CRH o CRF) y se ha visto que la administración del 8-OH-DPAT o del DOI (agonista 5-HT_{2A/2C}) activan el eje HPA (Mikkelsen et al., 2004; Zhang et al., 2004).

Por otro lado, se han encontrado como factores comunes en la depresión la presencia de niveles elevados de corticosterona (CORT) y la disfunción de la neurotransmisión de la 5-HT (Fairchild, Leitch & Ingram, 2003; Lanfumey, Moongeau, Cohen & Hamon, 2008). Si bien estas irregularidades muestran estar presentes en la anorexia nerviosa, este es un padecimiento aún no comprendido del todo, en los estudios se ha visto una baja en la concentración del metabolito 5-HIAA en el fluido cerebroespinal, esto debido a la falta del aporte de los carbohidratos y de las proteínas en la dieta además de los altos niveles de ansiedad (Avena & Bocarsly, 2012; Kaye, 2008). Adicionalmente, el funcionamiento anómalo del eje HPA puede estar relacionado con el inicio de algunos desórdenes alimentarios, en el caso de individuos anoréxicos con bajo peso corporal se han encontrado niveles elevados de cortisol en plasma debido la

hipersecreción del CRF y a la sobrecarga del sistema CRF/ACTH (Hotta et al., 1986; Monteleone et al., 2006).

La liberación de la corticosterona (en roedores) o el cortisol (en humanos), está regulado por el eje hipotalámico hipofisiario adrenal (HPA). Un estímulo estresante, aumenta la liberación del factor liberador de corticotropina (CRH) y vasopresina (VP) a la circulación portal, esta última las transporta hasta la adenohipofisis, donde estimula la secreción de corticotropina (ACTH) hacia la circulación sistémica. La ACTH actúa a su vez sobre la corteza adrenal aumentando la liberación de cortisol y de otras hormonas esteroideas. El cortisol liberado ejerce un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la síntesis y la secreción de CRH, VP y ACTH (Drucker, 2005). La CRH se ha caracterizado en el núcleo paraventricular hipotalámico, se ha encontrado que un estímulo estresor puede inducir una interrupción en la señalización de la saciedad (Aguilera & Liu, 2012; Bazhan & Zelena, 2013; Zhang et al., 2004).

3.3 La Adrenalectomía y sus implicaciones

La adrenalectomía bilateral (remoción de las glándulas adrenales mediante cirugía) ha demostrado tener efectos hipofágicos, así como la disminución en el peso corporal (La Fleur, 2006). Tempel, Yamamoto, Kim y Leibowitz (1991), evaluaron los efectos de la adrenalectomía (ADX) sobre la selección de macronutrientes (proteínas, carbohidratos y grasas), en un período de 24 h así como en las primeras horas del inicio del ciclo oscuro, además de los efectos de la administración de corticosterona (.5 mg – 2 mg) y aldosterona (10 µg – 50 µg), encontrando que la ADX redujo la ingesta de carbohidratos y de grasas. La administración de corticosterona y aldosterona revirtieron los efectos de la ADX, en carbohidratos (la corticosterona en ambas dosis y la aldosterona sólo en la dosis más alta) y en grasas (sólo las dosis altas de corticosterona y aldosterona). Estos resultados concuerdan con estudios previos como el de Kumar, Papamichael y Leibowitz (1986), donde se encontró que la adrenalectomía reduce la ingesta total

y afecta la selección de macronutrientes, particularmente la ingesta de carbohidratos. La administración de corticosterona restableció la ingesta en las ratas ADX y se observó que la ADX suprimió la ingesta, en la primera hora del ciclo oscuro.

Asimismo Guimarães et al. (2002), mostraron que después de la ADX se daba una disminución en la ingesta de alimento y el peso corporal, además encontraron que afectaba la liberación de serotonina hipotalámica; ellos sugirieron que dicho efecto podría relacionarse con la ausencia de los glucocorticoides, lo cual pudiese estar afectando el sistema serotoninérgico. Por otro lado, Visser, Hu, Pasterkamp, Morimoto y Kawata (1996), mostraron evidencias de la alteración en la expresión de los glucocorticoides, ya que posterior a la ADX muestran la ausencia de inmunoreactividad en diferentes regiones del cerebro incluyendo el hipotálamo. Además de afectar la supervivencia de los sujetos, se ha observado que suelen fallecer algunas semanas después de haber realizado la cirugía ADX.

Por otro lado, también se ha visto que después de la ADX los niveles de la ACTH aumentan en plasma, estos efectos se potencian con la administración del 8-OH-DPAT. El tratamiento con corticosterona revirtió el efecto hipofágico (Dallman, 2005; Korte, Buwalda, Kloet & Bohus, 1996; Weindenfeld & Feldman, 2000). También se observó que 4 días después de la ADX disminuyen los mineralocorticoides y estos vuelven a la normalidad después de 14 días post-cirugía (Weindenfeld & Feldman, 2000).

4. LA SECUENCIA DE SACIEDAD CONDUCTUAL (SSC)

En el estudio de la conducta alimentaria es importante diferenciar la saciedad y la satisfacción. La saciedad es el estado de inhibición sobre un próximo periodo de alimentación y la satisfacción, es el proceso por el cual la alimentación cesa (Blundell & Halford, 1998).

En cuanto al estudio detallado en la investigación de la conducta alimentaria, Blundell y McArthur (1981, como se citan en Rodgers, Holch & Tallett, 2010) emplearon el término de “flujo conductual”, ellos tomaron en cuenta las consecuencias primarias y secundarias de los fármacos, consideraban que si sólo se prestaba atención a la cantidad de alimento consumido, se perdía información, ellos se percataron de que los animales no comían constantemente sino que realizaban una serie de conductas ordenadas, el patrón era comer, explorar, acicalarse y descansar. En los últimos 25 años, este método ha sido ampliamente difundido ya que permite identificar más detalladamente los efectos de la manipulación (procesos farmacológicos y/o genéticos) en la ingesta de alimentos.

Por ende, el análisis de la secuencia de saciedad conductual (SSC) se considera una herramienta importante para evaluar los efectos de los tratamientos fisiológicos, farmacológicos y/o genéticos, ya que estos pueden ocasionar efectos colaterales como náuseas, sedación, dolor o hiperactividad (De Vry & Schreiber, 2000; López, Mancilla & Escartín, 2002; Tallett, Blundell & Rodgers, 2009). Este análisis permite observar el patrón conductual en el tiempo posterior a la alimentación, en condiciones naturales este se caracteriza por la presentación ordenada de la ingesta, realización de múltiples conductas activas (locomoción, acicalamiento u otras conductas), finalizando con un periodo de descanso (Halford, Wanninayake & Blundell, 1998).

A pesar de las variaciones metodológicas empleadas dentro de los laboratorios, la estructura básica de la SSC se conserva, ya que muestra un patrón altamente

estereotipado y se define como la progresión ordenada de las conductas de alimentación, acicalamiento y descanso, donde la transición ordenada de las conductas es un reflejo del proceso de saciedad postprandial (López, Mancilla, Rito, Escartín & Jiménez, 2009).

Se han visto variaciones dependientes del ciclo circadiano sobre la SSC. Tallett et al. (2009), observaron que no se dan cambios en el patrón de la secuencia de saciedad típica, sin embargo se presenta una diferencia en la transición de la alimentación al descanso, ya que en la fase de luz la transición se presentó entre los períodos 7 y 8 y en la fase oscura se observó entre los períodos 11 y 12.

Otra variable que se ha evaluado es el estrés. Se sabe el estrés agudo puede alterar la alimentación (Gamaro, Manoli, Torres, Silveira & Dalmaz, 2003). Calvez et al. (2011), encontraron que el estrés generado por restricción o natación forzada, producía un aumento en los niveles de corticosterona, ACTH y glucosa, además de algunos neuropéptidos como la CRH, la POMC y el NPY. Lo que se relacionó con la disminución de la ingestión de alimento, en el caso de estrés por restricción se presentaba en las primeras 3 h y en el caso del estrés generado por natación en la 1 h, sin afectar el momento de la transición de la conducta en la SSC. Así, se mostró una vez más que la SSC es útil para clarificar y caracterizar tanto el uso de fármacos u otras variables que pudiesen estar afectando la alimentación.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque está bien establecido el papel de la 5-HT sobre el control de la conducta alimentaria desde diferentes metodologías, es necesario caracterizar la contribución de cada uno de los 16 diferentes subtipos de receptores 5-HT sobre el control de la conducta alimentaria. Particularmente existen incongruencias con respecto al receptor 5-HT_{1A} y el control que guarda sobre la ingesta de alimento. Estas incongruencias han sido atribuidas a las diferentes metodologías utilizadas como vía de administración de los fármacos (central o periférica), dosis, sexo de los sujetos experimentales, hora de registro, entre otras. La administración de los agonistas 5-HT_{1A} puede producir un efecto bifásico sobre la ingesta de alimento (hipofagia o hiperfagia), pero se desconoce el mecanismo a través del cual se producen estos efectos. Por lo tanto surge la necesidad de caracterizar la contribución del receptor 5-HT_{1A} del núcleo paraventricular hipotalámico sobre el control de la ingestión de alimentos y su relación con los diversos mecanismos conductuales, incluyendo sus efectos sobre el proceso de la saciedad. Los datos de la presente investigación pueden ser un aporte importante para el entendimiento de los mecanismos cerebrales y neuroendocrinos, que participan en la etiología de algunos trastornos de la conducta alimentaria. Se determinará si la influencia serotoninérgica hipotalámica sobre la ingesta del alimento se relaciona con la actividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal.

5.1 Objetivos

El propósito del presente estudio fue evaluar los efectos de la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} del núcleo paraventricular del hipotálamo sobre la ingesta y la expresión de la Secuencia de Saciedad Conductual en ratas adrenalectomizadas.

Particulares:

1. Evaluar el efecto de la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} del núcleo paraventricular sobre la autoselección dietaria (carbohidratos, proteínas y grasa) en ratas adrenalectomizadas.
2. Determinar si la ingesta de alimento al estimular a los receptores 5-HT_{1A} se relaciona con la actividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal.
3. Caracterizar la expresión de la secuencia de saciedad conductual en ratas adrenalectomizadas.

6. MÉTODO

Sujetos

Se utilizaron 50 ratas macho de la cepa Wistar de 300-320 g. Los animales fueron provistos por el Bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Los procedimientos utilizados se llevaron a cabo de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999), Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio.

Dietas

El alimento y el agua estuvieron disponibles durante toda la investigación. Las ratas tuvieron acceso a una dieta de fuentes separadas para proteínas, carbohidratos y grasa. Para lo cual se obtuvieron los siguientes productos: Hidratos de carbono (harina de maíz Maseca, maíz nixtamalizado, Molinos Azteca de Chalco S.A. de C.V., planta Teotihuacan), proteínas (proteína aislada de soya al 91.5% marca Supro 500 E, distribuido por Protein Technologies International, S.A. of C.V. Checkerboard Square, St. Louis, MO), grasa (manteca vegetal Inca. Elaborado por Anderson Clayton & Co. S.A. de C.V., Tultitlán, Estado de México).

Fármacos

Los fármacos que se utilizaron fueron el 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT agonista selectivo 5-HT_{1A}) a una dosis de 0.525 µg / 0.5 µl y el N-(2-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)etil)-N-(2-piridil)-ciclohexanocarboxa₂ mida triclorado (WAY-100635 antagonista 5-HT_{1A}) a una dosis de 2 µg / 0.5 µl. Ambos compuestos fueron adquiridos con Sigma Chemical Co., St. Louis, MO., USA. Los fármacos se administraron centralmente y fueron infundidos a una velocidad de 0.25 µl por minuto en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Para la difusión completa de las sustancias el microinyector permaneció un minuto adicional dentro

de la cánula guía, posteriormente fue retirado. La administración de los fármacos se realizó con una jeringa digital para fluidos de alta precisión (Hamilton Co., Reno, NV).

Cirugías

a) Estereotáxica

Los sujetos fueron anestesiados con pentobarbital sódico (35 mg / 1000 g, ip) y posteriormente se les implantó estereotáxicamente una cánula de inyección en el NPV. Las coordenadas estereotáxicas empleadas fueron: posterior a bregma -1.40 mm, lateral -0.2 mm y de profundidad -7.1 mm; tomadas del Atlas estereotáxico de Paxinos y Watson (1986). Las cánulas de inyección fueron fijadas al cráneo mediante 1 tornillo de acero inoxidable y cemento acrílico dental. Los animales experimentales tuvieron un periodo de una semana para recuperarse de la cirugía.

b) Adrenalectomía bilateral

La segunda cirugía fue realizada el mismo día de la cirugía estereotáxica bajo el efecto de la misma dosis de anestesia. Se realizaron dos incisiones dorsales, las cuales se consideraron una falsa lesión (ratas sham) ya que no se tocaron las glándulas adrenales. En otros sujetos se extrajeron las glándulas adrenales de forma bilateral (ratas adrenalectomizadas, ADX). Las ratas ADX después de la cirugía tuvieron disponible en su caja habitación solución salina al 0.9% para beber, debido al efecto de la cirugía en el sistema cardiovascular y niveles electrolíticos.

Procedimiento

Las ratas se colocaron de manera aleatoria en cajas habitación-individuales, con tres comederos y mantenidas en un ciclo invertido de luz-oscuridad de 12x12 h con libre acceso al agua y al alimento. Los animales se pesaron una hora antes de iniciar el ciclo de oscuridad (12:00 pm). Las ratas tuvieron acceso a una dieta en fuentes separadas para carbohidratos, proteínas y grasas. El orden de presentación de cada nutrimento fue cambiado de acuerdo a un orden preestablecido, para evitar preferencia de lugar, por ejemplo, el primer día el orden de los comederos de izquierda a derecha fueron; proteínas, carbohidratos y grasa, el segundo día carbohidratos, grasa y proteínas y el tercer día grasa, proteínas y carbohidratos. El tiempo bajo estas condiciones fue de una semana para que los sujetos se habituaran a las condiciones experimentales.

Estas condiciones permanecieron durante toda la investigación. Una semana después, los animales experimentales fueron sometidos a la cirugía estereotáxica y a la adrenalectomía. Después de una semana de recuperación, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de cinco grupos y recibieron el tratamiento correspondiente:

Grupo control (SHAM): Salina+Salina

Grupo ADX: Salina + Salina

Grupo ADX8OH: Salina + 8-OH-DPAT (agonista 5-HT_{1A})

Grupo ADXWAY: Salina+WAY-100635 (antagonista 5-HT_{1A})

Grupo ADXWAY8OH: WAY-100635+8-OH-DPAT

El tratamiento fue administrado diez minutos antes de iniciar el periodo de oscuridad. La recolección de datos inició al mismo tiempo que el período de oscuridad, se consideraron dos sistemas de registro para realizar la recolección de datos. Un registro de duración continua de 60 minutos, el cual sirvió para elaborar el análisis conductual (secuencia de saciedad conductual). Los 60 minutos de

observación fueron video-grabados con una cámara para baja intensidad de luz (todas las sesiones fueron grabadas), desde un cuarto contiguo para no interferir la conducta de los sujetos experimentales. El segundo registro fue un control de la cantidad de alimento ingerido (g), al finalizar el registro de duración continua se pesaron los comederos (teniendo cuidado de recolectar el alimento derramado de los comederos), para conocer la cantidad de alimento consumido durante este tiempo.

Análisis de la Secuencia de Siedad Conductual (SSC)

Para determinar que los efectos de los tratamientos sobre la ingesta de alimento no fuesen producto de fenómenos indirectos (sedación, hiperactividad, náusea) y están relacionados con el proceso de satisfacción (terminación de la alimentación) y/o al desarrollo de la siedad (inhibición progresiva de la alimentación) se empleó el análisis de la secuencia de siedad conductual. El registro de duración continua de 60 min fue dividido en 12 periodos de 5 min cada uno y se midieron las duraciones (s) de cuatro categorías conductuales mutuamente excluyentes: alimentación (tiempo que dedican las ratas para alimentarse), actividad (tiempo dedicado a la locomoción, levantamiento en dos patas), acicalamiento (tiempo dedicado a limpiar cualquier parte del cuerpo con la lengua o las patas) y descanso (tiempo de inactividad motora con o sin ojos cerrados, la cabeza del sujeto se encuentra en el piso de la caja habitación). Durante el mismo periodo de 60 minutos se determinó la cantidad de alimento ingerido (g).

Análisis Histológico

Finalmente, los animales fueron perfundidos intracardialmente, primero con solución isotónica de NaCl al 0.9 % y luego con formalina al 10%, para la remoción del cerebro, el cual se mantuvo 15 días más en formol al 10%. Posteriormente se realizaron cortes histológicos coronales de 60 μm de espesor con un vibratomo, para verificar el sitio de implantación de la cánula. Los datos de los sujetos que

fueron canulados fuera del NPV no fueron considerados para el análisis estadístico del presente reporte.

Análisis estadístico

Los datos se expresan en términos de media \pm EEM. Se utilizó un ANOVA de una vía para comparar la ingesta de alimento (proteínas, carbohidratos y grasa). Los parámetros de la secuencia de saciedad conductual fueron integrados (segundos/tiempo) para obtener el área bajo la curva (ABC), las comparaciones entre grupos del ABC se realizaron con un ANOVA de una vía. Un ANOVA significativo fue seguido de la prueba *post hoc* de Tukey.

7. RESULTADOS

Después del análisis histológico para verificar el sitio de implantación de la cánula (véase Figura 1), el número de sujetos en cada grupo, quedó así: Grupo Sham (n=8), Grupo ADX (n=9), Grupo 8-OH-DPAT (n=8), Grupo ADXWAY (n=6) y Grupo WAY8OH(n=8).

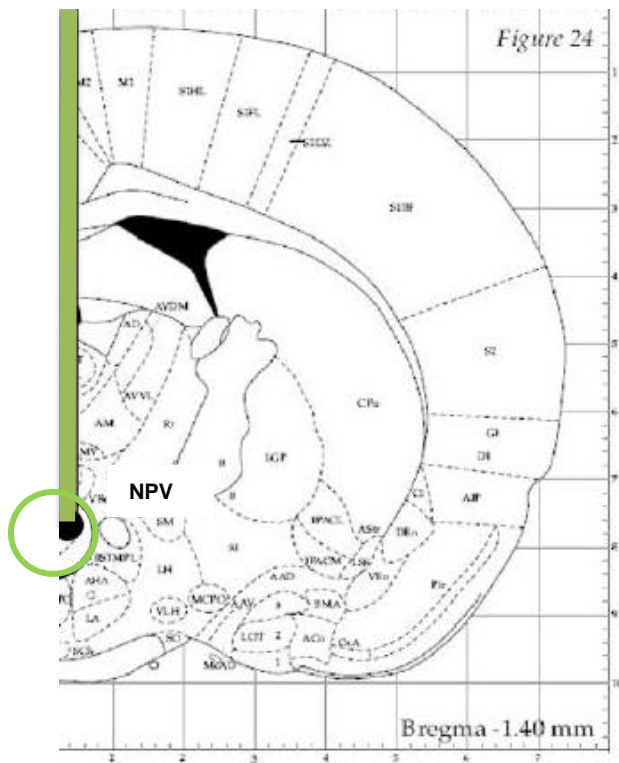


Figura 1. Esquema donde se muestra el sitio en el que se colocó la cánula. El círculo verde muestra la localización del NPV. (modificado de Paxinos, & Watson, 1986).

Ingesta de alimento

El análisis estadístico mostró diferencias significativas en la ingesta de carbohidratos [$F_{(4,34)} = 6.871$; $p < .01$] y grasa [$F_{(4, 34)} = 7.276$; $p < .01$]. La prueba *post hoc* de Tukey mostró la reducción de la ingesta de carbohidratos entre el Grupo Sham con respecto a los Grupos ADX8OH, ADXWAY y WAY8OH. La prueba a *posteriori* también señaló la reducción de la ingesta de grasa, las diferencias fueron entre el Grupo Sham con respecto a los Grupos ADX, ADX8OH, ADXWAY y WAY8OH (véase Figura 2). En el caso de las proteínas no se encontraron efectos significativos.

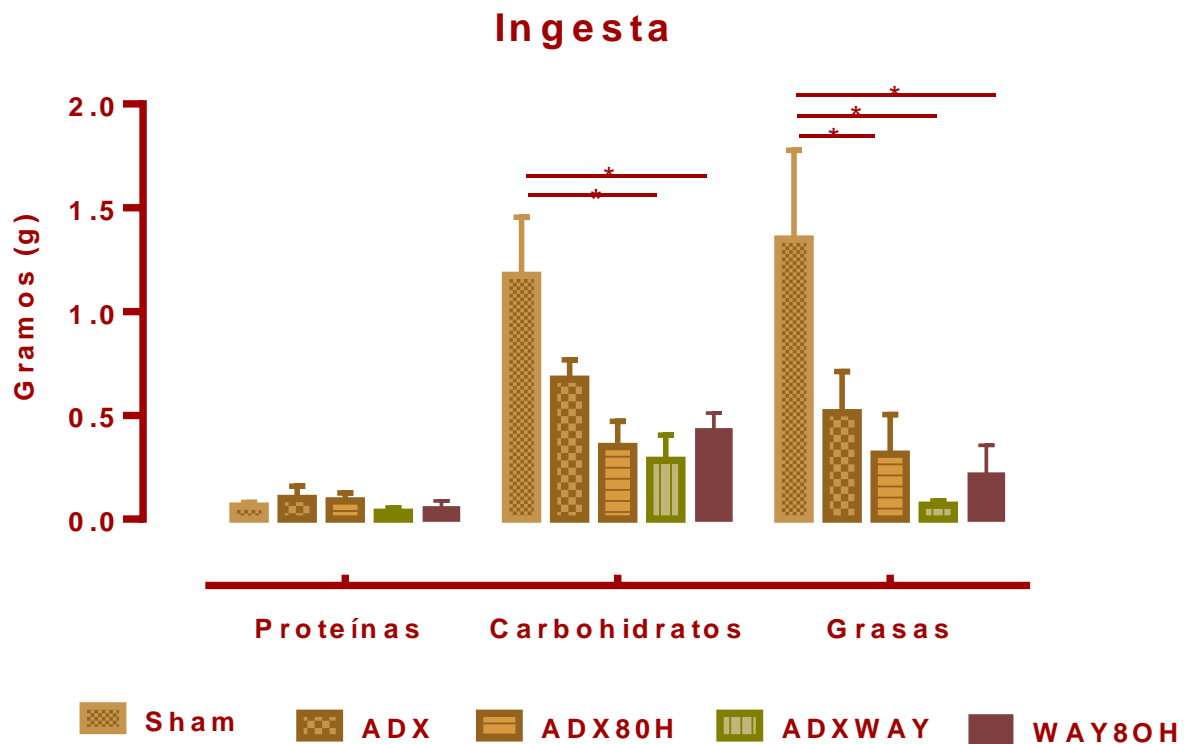


Figura 2. Los valores representan las medias \pm EEM de la ingestión en gramos de proteínas, carbohidratos y grasa en los grupos Sham, ADX, ADX80H, ADXWAY y WAY80H. * $p < .01$.

Ingesta total

El análisis de varianza también señaló diferencias estadísticas significativas en la ingesta total [$F_{(4, 34)} = 10.87$; $p < .01$]. La prueba de Tukey mostró la reducción de la ingesta total entre el grupo Sham con respecto a los demás grupos ADX, ADX8-OH y WAY8-OH (véase Figura 3). Se puede observar, que el tratamiento con el antagonista WAY100635 no previno el efecto hipofágico inducido por la administración del 8-OH-DPAT.

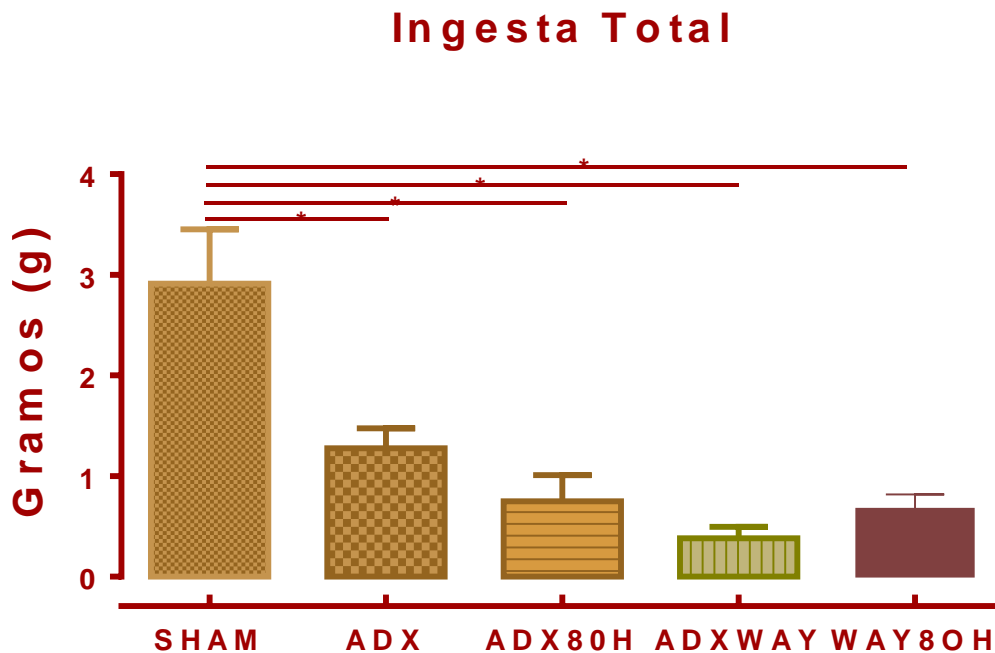


Figura 3. Los valores representan las medias \pm EEM de la ingesta total en gramos para los grupos SHAM, ADX, ADX8-OH, ADXWAY y WAY8OH. * $p < .01$.

Secuencia de Saciedad Conductual (SSC)

Investigaciones previas en nuestro laboratorio y otros, señalan que la SSC típica muestra un patrón ordenado de conductas (ingesta, actividad, acicalarse y descanso) la transición entre la conducta de alimentarse y la conducta de descanso es considerada como un índice conductual de saciedad, sin embargo en la presente investigación el grupo Sham (véase Figura 4A) no muestra una secuencia típica, es decir hay una interrupción de la SSC, ya que inicia con la conducta de actividad, seguida por el acicalamiento, posteriormente la alimentación y por último el descanso, se puede observar que, el punto de transición entre la alimentación y el descanso se encuentra ubicado entre el periodo 7 y 8. Estos datos aluden a una afectación del proceso de satisfacción.

Por otro lado, el análisis cualitativo del grupo ADX (véase Figura 4B), sugiere que el tiempo de acicalamiento es mayor al de alimentación, resalta la aparición temprana de la conducta de descanso en comparación con el grupo Sham, la transición entre la conducta de alimentación y la conducta de descanso se presentó en el periodo 4. Sin embargo, el análisis estadístico del área bajo la curva indicó una disminución significativa de la actividad en las ratas a las que se les practicó la adrenalectomía con respecto al grupo Sham (véase Figura 5). Estos resultados sugieren que el grupo ADX presentó el desarrollo natural de la SSC.

El grupo al que se le administró el agonista de los receptores 5-HT_{1A} (8-OH-DPAT), presentó una SSC interrumpida (véase Figura 4C), se puede observar en los primeros dos periodos que el tiempo dedicado a la actividad y a acicalarse es mayor que el de ingesta, adicionalmente la transición entre la alimentación y el descanso se manifestó entre los periodos 2 y 3. Se puede observar que la conducta de acicalamiento se mantiene a través del tiempo. El análisis del área bajo la curva no mostró diferencias estadísticas significativas.

En el grupo con el antagonista del 5-HT_{1A} WAY100635, se observó una secuencia atípica, iniciando con acicalamiento, actividad y la presencia temprana del descanso, el tiempo que se dedicó a la ingesta fue mínimo, en esta secuencia, no se presentó la transición entre la alimentación y el descanso, estos resultados sugieren que la disminución de la ingesta de alimento se debió a la aparición temprana del descanso, afectando el proceso de satisfacción (véase Figuras 4D). El análisis del área bajo la curva señaló una disminución significativa de la actividad con respecto al grupo Sham (véase figura 5D).

En el grupo pretratado se administró el antagonista de los receptores 5-HT_{1A} más su agonista (WAY100635 + 8-OH-DPAT) se encontró una interrupción de la SSC (véase Figura 4E), debido al incremento significativo de la conducta de descanso (véase Figura 5B), la transición entre la conducta de alimentarse y la conducta de descanso se localizó en el periodo 2, estos resultados sugieren la afectación del proceso de satisfacción por la aparición temprana del descanso.

Secuencia de Sacidad Conductual

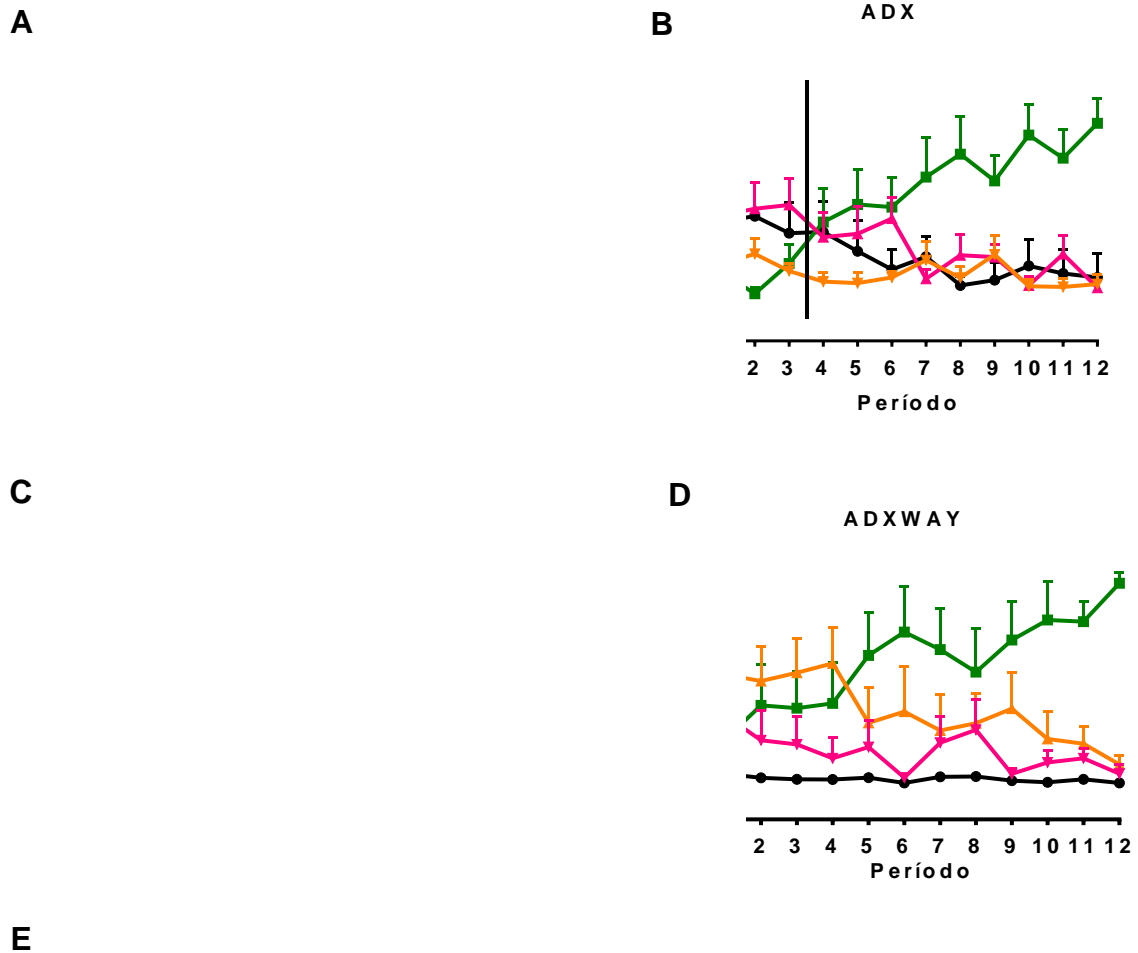


Figura 4. Muestra la media \pm EEM de los parámetros de la Secuencia de Sacidad Conductual de los grupos SHAM, ADX, ADX8OH, ADXWAY y WAY8OH. La línea vertical indica el momento de la transición entre la conducta de ingesta y la conducta de descanso.

El área bajo la curva de los parámetros conductuales de la SSC, permitió observar diferencias significativas en el parámetro de descanso [$F_{(4, 34)} = 4.300$; $p < .05$], la prueba *post hoc* de Tukey mostró un aumento significativo del descanso entre el grupo Sham contra el grupo WAY8OH, lo que es congruente con el análisis cualitativo de la SSC, ya que en el grupo WAY8OH se observó un adelanto en la transición entre la alimentación y el descanso (véase Figura 5B).

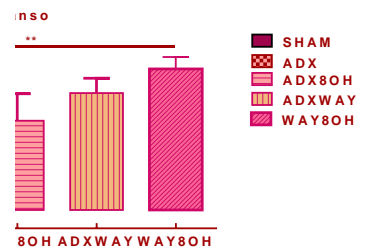
Otro parámetro en el que se encontraron diferencias significativas fue el de actividad [$F_{(4, 34)} = 3.690$; $p < .01$], la prueba *post hoc* de Tukey indicó una reducción de la actividad, las diferencias fueron entre el grupo Sham con respecto al grupo ADX y el grupo ADXWAY (véase Figura 5D).

Las conductas de ingesta y acicalarse no difirieron significativamente (véase Figura 5A y 5C).

Área Bajo la Curva de los Parámetros Conductuales

A

B



C

D

Figura 5. Muestra las medias \pm EEM del área bajo la curva (ABC) de los parámetros conductuales de la Secuencia de Siedad Conductual. * $p < .01$, ** $p < .05$.

8. DISCUSIÓN

La presente investigación tuvo como objetivo, evaluar los efectos de la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} del núcleo paraventricular del hipotálamo sobre la ingesta y la expresión de la Secuencia de Sacidad Conductual en ratas adrenalectomizadas.

Lo encontrado en la presente investigación es congruente en cuanto al efecto hipofágico inducido con la administración del 8-OH-DPAT (agonista selectivo del 5-HT_{1A}) sobre la ingesta total (De Vry & Schreiber, 2000; De Vry et al., 2003; Leibowitz et al., 1993; Shor-Posner et al., 1986), también se observó que la administración del WAY100635 no revirtió dicho efecto, contrario a lo encontrado en otros estudios (Mancilla et al., 2005; Murillo et al., 2010). Estos resultados sugieren que la hipofagia inducida por el agonista 8-OH-DPAT en las ratas ADX no se debió a los receptores 5-HT_{1A}, posiblemente esté comprometida la participación del receptor 5-HT₇ (Sleight, Carolo, Petit, Zwingelstein & Bourson, 1995).

En cuanto a la ingesta de los macronutrientes, se observó que los efectos hipofágicos fueron particularmente sobre los carbohidratos y grasa, lo cual concuerda con los hallazgos obtenidos en otras investigaciones en donde se ha reportado que la ADX afecta la ingesta de los carbohidratos y las grasas (Kumar et al., 1986; Tempel et al., 1991). En investigaciones anteriores se ha observado que la adrenalectomía provoca una disminución en la ingesta y por ende en el peso corporal de los sujetos (Guimarães et al., 2002; La Fleur, 2006). En diversas investigaciones se ha sugerido una interacción recíproca entre el sistema serotoninérgico y el eje-hipotálamo-pituitaria-adrenal, la disfunción de alguno puede afectar el funcionamiento del otro, aunque aún se desconocen, las vías de interacción (Carr, 2002; Fuller, 1996; Kitamura et al., 2007; Singh et al., 1990; Torres et al., 2002), por ende se recalca la importancia de la integridad del eje

HPA para el mantenimiento de la homeostasis interna. Guimarães et al. (2002), señalan que la adrenalectomía suprime la liberación de la 5-HT endógena relacionada con la ingestión de alimentos, sin embargo no se ha podido identificar el mecanismo de acción debido a la complejidad de la interacción entre la 5-HT y las hormonas del eje HPA.

La secuencia de saciedad conductual del grupo Sham, no mostró el patrón típico esperado, ya que el patrón que presentó en orden de aparición fue actividad, acicalamiento, alimentación y descanso. Estudios previos en nuestro laboratorio en ratas con cirugía estereotáxica (cánula implantada en el NPV), bajo las mismas condiciones experimentales de dieta, periodo de luz/oscuridad y temperatura, han presentado una SSC típica (López et al., 2007; López et al., 2009). Sin embargo, en el caso de las ratas Sham la actividad se presentó de forma elevada. A este respecto, Halford, Wanninayake y Blundell (1998), mencionan que el aumento de una conducta como la actividad que retrasa el inicio del reposo y fragmenta a la conducta alimentaria puede considerarse como interruptora. Efectos que se han visto con la administración de fármacos como la d-anfetamina (agonista dopaminérgico y antagonista noradrenérgico), el RU-24969 (agonista 5-HT_{1A/1B}) y el DOI (agonista 5-HT₂).

Por otro lado, en el grupo ADX se presentó el patrón natural de la secuencia de saciedad. Halford et al. (1998), mencionan que la SSC se caracteriza por una fase inicial de la conducta de alimentación, seguida de picos de conducta de actividad y acicalamiento para, finalmente, dar lugar a una fase donde predomina la conducta de descanso. La conducta de actividad de este grupo disminuyó en relación a la observada en el grupo Sham, este resultado concuerda con la investigación de Challet, Le Maho, Robin, Malan y Cherel (1995), quienes indujeron actividad locomotora en un grupo control que fue sometido a un ayuno prolongado, este aumento de la actividad fue suprimido en ratas a las que se les practicó una cirugía ADX. Adicionalmente, se sabe que la extirpación de las glándulas adrenales induce un efecto ansiolítico (Briones, Castillo y Picazo, 2009).

Probablemente las ratas del grupo Sham presentaron mayor actividad debido al estrés inducido por la manipulación experimental de la falsa cirugía. En la mayoría de los protocolos de investigación en donde la adrenalectomía es usada como modelo experimental, se utilizan los grupos Sham, si bien no hay afectación de la cantidad de alimento ingerido, los resultados de la presente investigación mostraron la afectación del patrón de la SSC. Por tanto, es necesario continuar con la investigación de estos grupos para determinar la causa.

En cuanto al grupo ADX8OH, se encontró una interrupción de la secuencia de saciedad conductual, este grupo presentó actividad, acicalamiento, ingesta y descanso, la transición entre la alimentación y el descanso se presentó tempranamente (entre los periodos 2 y 3). En este grupo la conducta de acicalamiento y actividad tendieron a aumentar, este resultado concuerda con investigaciones previas en donde la administración del 8-OH-DPAT se ha asociado con el aumento de la actividad (Bert et al., 2006; Dos Santos et al., 2008), y también se ha asociado a la activación del eje HPA (Feldman et al., 2000; Torres et al., 2002 Mikkelsen et al., 2004). Estos resultados sugieren que el efecto hipofágico se puede explicar por la interrupción de la secuencia de saciedad.

Por otro lado, el grupo ADXWAY presentó una secuencia atípica ya que el patrón que mostró fue acicalamiento, actividad y la presencia temprana de la conducta de descanso, sin embargo el tiempo dedicado a la alimentación fue mínimo, por lo que no se dio transición entre la alimentación y el descanso, el área bajo la curva mostró una disminución significativa de la conducta de actividad en comparación con el grupo sham.

En una investigación previa realizada en nuestro laboratorio se encontraron resultados similares, un grupo de ratas al que se le administró WAY 100635 en el núcleo ventromedial hipotalámico presentó una SSC interrumpida (Díaz, 2011). Asimismo, el grupo WAY8OH mostró una secuencia interrumpida, el patrón que se observó fue la conducta de actividad, seguida de acicalamiento, alimentación y

descanso, la transición entre la alimentación y el descanso se presentó de forma temprana en el periodo 2. El análisis estadístico mostró un aumento significativo de la conducta de descanso, por tanto la interrupción de la SSC puede ser atribuido a un efecto de sedación. Halford et al. (1998), mencionan que la interrupción de la SSC por sedación se caracteriza por un perfil conductual en donde la conducta de descanso predomina sobre la conducta de alimentación. La conducta de alimentación parece ser suprimida o desplazada por la conducta de descanso.

9. CONCLUSIÓN

En la presente investigación se encontró que la adrenalectomía redujo la ingesta de carbohidratos y de grasas al inicio del ciclo natural de oscuridad, la ingesta total también fue reducida en comparación con el grupo Sham. El pretratamiento con el antagonista WAY100635 no logró prevenir el efecto hipofágico inducido por la adrenalectomía, tampoco previno la hipofagia inducida por el 8-OH-DPAT. Lo que sugiere que los receptores 5-HT_{1A} sólo mediaron en parte el efecto hipofágico, posiblemente esté comprometida la participación de otro subtipo de receptor 5-HT, quizá el 5-HT₇.

Para que los agonistas y antagonistas 5-HT puedan inducir o prevenir el efecto hipofágico es necesaria la integridad del eje HPA. Lo que de alguna manera confirma la interacción de estos sistemas de neurotransmisores. Sin embargo, es necesario continuar investigando para determinar cuál es el mecanismo de acción. El análisis de la SSC mostró que, las ratas ADX desarrollaron el patrón típico del proceso de satisfacción. En tanto que la hipofagia inducida por los tratamientos farmacológicos se explica por la interrupción de la SSC. En el caso de las ratas Sham, es necesario continuar investigando las causas de la interrupción de la SSC.

Los resultados de esta investigación muestran la importancia de un funcionamiento adecuado de los sistemas serotoninérgico y del eje HPA en el control de la conducta alimentaria.

10. PERSPECTIVAS

Por otro lado, para futuras investigaciones se sugiere comparar el efecto del receptor 5-HT_{1A} con el receptor 5-HT₇. Ya que posiblemente también esté participando en la modulación de la conducta alimentaria.

Por lo que la caracterización de la SSC en un grupo pretratado con el antagonista del receptor 5-HT₇ SB656104+8-OH-DPAT podría determinar si el efecto hipofágico inducido en las ratas ADX por el 8-OH-DPAT se debió a la participación de los receptores 5-HT₇. Además de caracterizar la SSC producida por este subtipo de receptor, el cual ha sido poco estudiado.

Así mismo sería recomendable complementar estos hallazgos con análisis bioquímicos y/o inmunohistoquímica, para determinar la cantidad de receptores activos del subtipo 5-HT_{1A} y del subtipo 5-HT₇ dentro del núcleo paraventricular y saber cuál es el que está teniendo mayor influencia sobre la ingesta de alimento y la SSC.

Por otra parte, la ADX, resultó ser una maniobra experimental muy invasiva para los sujetos, por lo que se recomendaría emplear antagonistas o inhibidores de la secreción de ACTH, para tener resultados equivalentes a la remoción de las glándulas adrenales. Se tiene que realizar investigación exhaustiva para ver de qué forma se puede lograr dicha manipulación, en cuanto a dosis y metodología para evitar variables extrañas.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Aguilera, G. & Liu, Y. (2012). The molecular physiology of CRH neurons. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 33, 67-84.
- Arkle, M., & Ebenezer, I. (2000). Ipsapirone suppresses food intake in food-deprived rats by an action at 5-HT_{1A} receptors. *European Journal of Pharmacology*, 408, 273-276.
- Avena, M. N. & Bocarsly, E. M. (2012). Dysregulation of brain reward systems in eating disorders: Neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa, and anorexia nervosa. *Neuropharmacology*, 63, 87-96.
- Bazhan, N. & Zelena, D. (2013). Food-intake regulation during stress by the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Brain Research Bulletin*, 95, 46-53.
- Bernardis LL, & Bellinger LL. (1993). The lateral hypothalamic area revisited: neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 17, 141-193.
- Bert, B., Fink, H., Hortnagl, H., Veh, R., Davies, B., Theuring, F. & Kusserow, H. (2006). Mice over-expressing the 5-HT_{1A} receptor in cortex and dentate gyrus display exaggerated locomotor and hypothermic response to 8-OH-DPAT. *Behavioural Brain Research*, 167, 328-341.
- Blundell, J. & Halford, J. (1998). Serotonin and Appetite Regulation. Implications for the Pharmacological Treatment of Obesity. *Pharmacology and Pathophysiology*, 9, 473-495.
- Brailowsky, S. (1995). *Las sustancias de los sueños: Neuropsicofarmacología*. México:Fondo de Cultura Económica.
- Briones A.A., Castillo S.M. & Picazo, O. (2009). Adrenalectomy modifies the hippocampal 5-HT_{1A} receptors and the anxiolytic-like effect of 8-OH-DPAT in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 92, 182-189.
- Calvez, J., Fromentin, G., Nadkarni, N., Darcel, N., Eeven, P., Tomé, D., Ballet, N. & Chaumontet, C. (2011). Inhibition of food intake induced by acute stress in rats is due to satiation effects. *Physiology & Behavior*, 104, 675-683.

- Carcamo, V. G. & Mena, B. C. (2006). Alimentación Saludable. *Horizontes Educativos*, 11, 1-7.
- Carr, J. (2002). Stress, neuropeptides, and feeding behavior: a comparative perspective. *Integrative and comparative biology*, 42, 582-590.
- Challet, E., Le Maho, I., Robin, J., Malan, A. & Cherel, Y. (1995). Involvement of corticosterone in the fasting-induced rise in protein utilization and locomotor activity. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 50, 405-412.
- Cooper, J., Bloom, F. & Roth. R. (1984). *Las bases bioquímicas de la neurofarmacología*. México: El Manual Moderno.
- Dallman, M. (2005). Fast glucocorticoid actions on brain: Back to the future. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 26, 103-108.
- De Vry, J. & Schreiber, R. (2000). Effects of selected serotonin 5-HT₁ and 5-HT₂ receptor agonist on feeding behavior: possible mechanism of action. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 341-353.
- De Vry, J., Schreiber, R., Daschke, A. & Jentsch K.R. (2003). Effects of serotonin 5-HT receptor agonists in a limited-access operant 1/2 food intake paradigm in the rat. *European Neuropsychopharmacology*, 13, 337–345.
- Díaz, D. (2011). *Estimulación de los receptores 5-HT_{1A} del núcleo ventromedial hipotalámico y secuencia de saciedad conductual*. Tesis de licenciatura, UNAM, Facultad de Estudios Superiores Iztacala.
- Dos Santos, L., Andrade, T. & Zangrossi, H. (2008). 5-HT_{1A} receptors in the dorsal hippocampus mediate the anxiogenic effect induced by the stimulation of 5-HT neurons in the median raphe nucleus. *European Neuropsychopharmacology*, 18, 286–294.
- Drucker, R. (2005). *Fisiología Médica*. México: Manual Moderno.
- Ebenezer, I. & Surujbally, A. (2007). The effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin (8-OH-DPAT) on food intake in non-deprived C57BL6 mice. *European Journal of Pharmacology*, 559, 184-188.

- Fairchild, G., Leitch, M. & Ingram, C. (2003). Acute and chronic effects of corticosterone on 5-HT_{1A} receptor mediated autoinhibition in the rat dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacology*, 45, 925-934.
- Feldman, S., Newman, M. & Weidenfeld, J. (2000). Effects of adrenergic and serotonergic agonists in the amygdala on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Brain Research Bulletin*, 52, 531-536.
- Fletcher, P.J. & Davies, M. (1990). Dorsal raphe microinjection of 5-HT and indirect 5-HT agonists induces feeding in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 184, 265-271.
- Frayn, F. (1998). *Regulación del metabolismo; Una perspectiva humana*. Barcelona: Ediciones OMEGA.
- Fuller, R. (1996). Serotonin receptor involved in regulation of pituitary-adrenocortical function in rats. *Behavior Brain Research*, 73, 215-219.
- Gal, I. B. (2007). *Bases de la fisiología*. Madrid: Tebar.
- Gamaro, G., Manoli, L., Torres, I., Silveira, R. & Dalmaz, C. (2003). Effects of chronic variate stress on feeding behavior and on monoamine levels indifferent rat brain structures. *Neurochemistry International*, 42, 107-114.
- Gilbert, F., Dourish, C., Brazell, C., McClue, S. & Stahl, S. (1988). Relationship of increased food intake and plasma ACTH levels to 5-HT_{1A} receptor activation in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 13, 471-478.
- González, M., Ambrosio, K. & Sánchez, S. (2006). Regulación neuroendócrina del hambre, la saciedad y el mantenimiento energético. *Investigación en Salud*, 8, 191-200.
- Guimarães, R., Telles, M., Coelho, V., Mori, R., Nascimento, C. & Ribeiro, E. (2002). Adrenalectomy abolishes the food-induced hypothalamic serotonin release in both normal and monosodium glutamate-obese rats. *Brain Research Bulletin*, 58, 363-369.
- Haldford, C., Wanninayake, C. & Blundell, J. (1998). Behavioral satiety sequences (BSS) for the diagnosis of drugs action on food intake. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 61 (2), 159-168.

- Hellebrand, J.G., Wied, D. & Adan, A. H. (2002). Neuropeptides, food intake and body weight regulation: a hypothalamic focus. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 23, 2283-2303.
- Hotta, M., Shibasaki, T., Masuda, A., Imaki, T., Demura, H. M., Ling, N. & Shizume, K., (1986). The response of plasma adrenocorticotropin and cortisol to corticotropin releasing hormone (CRH) and cerebrospinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 62, 319– 324.
- Hoyer, D., Hannon, J. & Martin, G. (2002). Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 71, 533-554.
- Jorgensen, H., Knigge, U., Kjaer, A., Mollers, M. & Warberg, J. (2002). Serotonergic stimulation of corticotropin-releasing hormone and pro-opiomelanocortin gene expression. *Journal of Neuroendocrinology*, 14, 788-795.
- Judge, S. J. & Gartside, S. E. (2006). Firing of 5-HT neurons in the dorsal and median raphe nucleus in vitro shows differential α 1-adrenoceptor and 5-HT_{1A} receptor modulation. *Neurochemistry International*, 48, 100-107.
- Kalra, P. S., Dube, G. M., Binxu, P. S., Horvath, L. T & Kalra, S. P. (1999). Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Review*, 20, 68-100.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. & Jessell, T. M. (2001). *Principios de Neurociencia*. Madrid: McGraw Hill-Interamericana.
- Kaye, W. (2008). Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiology & Behavior*, 94, 121-135.
- Kitamura, Y., Kitagawa, K., Fujitani, Y., Shibata, K., Araki, H., Sendou, T. & Gomita, Y. (2007). The 5-HT_{1A} receptor full agonist, 8-OH-DPAT inhibits ACTH-induced 5-HT_{2A} receptor hyperfunction in rats: involvement of 5-HT_{1A} receptor in the DOI-induced wet-dog shakes in ACTH-treated rats. *Biology Pharmacology Bulletin*, 30, 117-120.

- Korte, S., Buwalda, B., Kloet, E. & Bohus, B. (1996). Adrenaline release by the 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT is partly responsible for pituitary activation. *European Journal of Pharmacology*, 309, 281-286.
- Kumar, B., Papamichael, M. & Leibowitz, F. (1986). Feeding and macronutrient selection patterns in rats: adrenalectomy and chronic corticosterone replacement. *Physiology & Behavior*, 42, 581-589.
- Kuroda, Y., Watanabe, Y., Albeck, D., Hastings, N. & McEwen, B. (1994). Effects of adrenalectomy and type I or type II glucocorticoid receptor activation on 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptor binding and 5-HT transporter mRNA expression in rat brain. *Brain Research*, 648, 157-161.
- La Fleur, S. (2006). The effects of glucocorticoids on feeding behavior in rats. *Physiology & Behavior*, 89, 110-114.
- Lacour, F., Berger, S., Espinal, J. & Duhault, J. (1994). 8-OH-DPAT induces a selective increase in protein intake in ageing overweight animals. *European Journal of Pharmacology*, 255, 249-252.
- Lanfume, L., Moongeau, R., Cohen, C. & Hamon, M. (2008). Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 1174-1184.
- Leibowitz, S. F., Alexander, J. T., Cheung, W, K, & Weiss, G. F. (1993). Effects of serotonin and the serotonin blocker metergoline on meal patterns and macronutrient selection. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 45, 185-194.
- Lim, M. (2010). *Lo esencial en metabolismo y nutrición*. España: Editorial Elsevier.
- López, V. E., Mancilla J.M., Rito D.M., González H.B. & Escartín R.E. (2007). The effects of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2C} receptor agonists on behavioral satiety sequences in rats. *Neuroscience Letters*, 416, 285-288.
- López, V. E., Mancilla, J. M. & Escartín, R. E. (2002). Secuencia de saciedad conductual: un análisis de la conducta de alimentación. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 28, 131-144.
- López, V. E., Mancilla, J. M., Rito, D. M., Escartín, R. E. & Jiménez, A. G. (2009). Caracterización de la conducta alimentaria inducida por agonistas 5-HT_{1A},

- 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} Y 5-HT_{2C}. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 35, 13-30.
- López, V. E., Mancilla, J. M., Rito, D. M., Jiménez, F. A. & Díaz U. D. (2010). Administración del 8-OH-DPAT en el núcleo ventromedial hipotalámico: caracterización de la conducta alimentaria. *Revista Mexicana de Análisis de la Conducta*, 36, 21-37.
- Mancilla, J. M., Escartín, R. E., López, V. E., Floran, B. & Romano, J. B. (2005). Role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in hypophagic effect of 5-HT on the structure of feeding behavior. *Medical Science Monitor*, 11, BR74-79.
- Mikkelsen, J., Hay-Schmidt, A. & Kiss, A. (2004). Serotonergic stimulation of the rat hypothalamo-pituitary-adrenal axis: interaction between 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *New York Academy of Sciences*, 1018, 65-70.
- Monteleone, P., Luisi, M., Martiadis, V., Serritella, C., Longobardi, N., Casarosa, E., Genazzani, A., & Maj, M. (2006). Impaired reduction of enhanced levels of dehydroepiandrosterone by oral dexamethasone in anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 537-542.
- Murilo, S., Beckman, D., Serralvo, M., Marino, J. & Aparecida, M. (2010). WAY100635 blocks the hypophagia induced by 8-OH-DPAT in the hypothalamic nuclei. *Physiology & Behavior*, 99, 632-637.
- Organización Mundial de la Salud (OMS, 2010). Obesidad y sobrepeso. Recuperado el 15 de Agosto de 2010 de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>.
- Paxinos, G. & Watson Ch. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York: Academic Press.
- Poeschla, B., Gibbs, J., Simansky, K. & Smith, G. (1992). The 5-HT_{1A} agonist 8-OH-DPAT attenuates the satiating action of cholecystokinin. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 42, 541-543.
- Rivas, A., Angoa, M. & Mihailescu, E. (2004) *Fisiología de la Ingesta Alimentaria*. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, México.

- Rodgers, R.J., Holch, P. & Tallett, A.J. (2010). Behavioural satiety sequence (BSS): Separating wheat from chaff in the behavioural pharmacology of appetite. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 97, 3-14.
- Roskoski, R. (1997). *Bioquímica*. México: McGRAW-HillInteramericana.
- Salin, P. R. (1997). *Bases Bioquímicas y Farmacológicas de la Neuropsiquiatria* (pp. 49-57). México: McGRAW-HillInteramericana.
- Shor-Posner, G., Grinker, J. Marinescu, C., Brown, O. & Leibowitz, S. (1986). Hypothalamic serotonin in the control of meal patterns and macronutrient selection. *Brain Research Bulletin*, 17, 663-0671.
- Singh, V., Corley, K., Phan, T. & Boadle-Biber, M. (1990). Increases in the activity of tryptophan hydroxylase from rat cortex and midbrain in response to acute or repeated sound stress are blocked by adrenalectomy and restored by dexamethasone treatment. *Brain Research*, 516, 66–76.
- Sleight, A. J., Carolo, C., Petit, N., Zwingelstein, C. & Bourson, A. (1995). Identification of 5-Hydroxytryptamine₇ receptor binding sites in rat hypothalamus: sensitivity to chronic antidepressant treatment. *Molecular Pharmacology*, 47, 99-103.
- Souza, P., Vanderlei, J., Arruda, G., Arruda, L. & Abrao, W. (2007). Activation of the serotonergic 5-HT_{1A} receptor in the paraventricular nucleus of the hypothalamus inhibits water intake and increase urinary excretion in water-deprived rats. *Regulatory Peptides*, 150, 14-20.
- Tallett, A., Blundell, J. & Rodgers, R. (2009). Night and day: Diurnal differences in the behavioral satiety sequence in male rats. *Physiology & Behavior*, 97, 125-130.
- Tempel, D., Yamamoto, M., Kim, T. & Leibowitz, S. (1991). Effects of adrenalectomy on macronutrient selection patterns in the rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 40, 861-866.
- Torres, E., Costa, L., De castro, M., Antunes, J. & Leico, L. (2009). Hypothalamic oxytocin neurons modulate hypophagic effect induced by adrenalectomy. *Hormones and Behavior*, 56, 532-538.

- Torres, I., Gamaro, G., Vasconcellos, A., Silveira, R. & Dalmaz, C. (2002). Effects of chronic restraint stress on feeding behavior and on monoamine levels in different brain structures in rats. *Neurochemical Research*, 27, 519-525.
- Villa, S.P., Menani, V. J., Camargo, A. M., Camargo, A. A. & Saad, A. W. (2008). Activation of the serotonergic 5-HT_{1A} receptor in the paraventricular nucleus of the hypothalamus inhibits water intake and increases urinary excretion in water-deprived rats. *Regulatory Peptides*, 150, 14-20.
- Visser, D., Hu, Z., Pasterkamp, J., Morimoto, M. & Kawata, M. (1996). The alteration of glucocorticoid receptor-immunoreactivity in the rat forebrain following short-term and long-term adrenalectomy. *Brain Research*, 729, 216-222.
- Voigt, J., Nwaiser, A., Rex, Ch. Mayer, Ch. & Fink, H. (2004). Effect of 5-HT_{1A} receptor activation on hypothalamic glucose. *Pharmacological Research*, 50, 359-365.
- Voigt, J., Schade, R., Fink, H. & Hortnagl, H. (2002). Role of 5-HT_{1A} receptors in the control of food intake in obese Zucker rats of different ages. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 72, 403-409.
- Weindenfeld, J. & Feldman S. (2000). Effects of adrenalectomy and corticosterone replacement on the hypothalamic-pituitary response to neural stimuli. *Brain Research*, 877, 73-78.
- Yamada, J., Sugimoto, Y., Yoshikawa, T. & Horisaka, K. (1996). Effects of a nitric oxide synthase inhibitor on 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT-induced hyperphagia in rats. *European Journal of Pharmacology*, 316, 23-26.
- Zhang, Y., Gray, T., D'Souza, D., Carrasco, G., Damjanoska, K., Dudas, B., García, F., Zainelli, G., Sullivan, N., Battaglia, G., Muma, N. & Van de Kar, L. (2004). Desensitization of 5-HT_{1A} receptors by 5-HT_{2A} receptors in neuroendocrine neurons in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 310, 59-66.