



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

**PARTICIPACIÓN DE MECANISMOS DOPAMINÉRGICOS EN UN MODELO ANIMAL
DE TRASTORNO POR ATRACÓN (BINGE-EATING DISORDER)**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:
JOSUÉ OMAR SUÁREZ ORTIZ

TUTOR PRINCIPAL:
DR. RODRIGO ERICK ESCARTÍN PÉREZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DRA. VERÓNICA ELSA LÓPEZ ALONSO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM

DR. DAVID NATANAEL VELÁZQUEZ MARTÍNEZ
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM

DR. JUAN MANUEL MANCILLA DÍAZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM

DR. JOSÉ CRISTÓBAL PEDRO ARRIAGA RAMÍREZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM

Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla de Baz, Estado de México. Noviembre 2023.



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.

Investigación realizada gracias al Programa UNAM-PAPIIT IN217117 e IN232120, así como a la beca CONACyT 345359 para el becario 280383.

El trabajo experimental fue realizado en el laboratorio 18 del Grupo de Investigación en Nutrición de la FES Iztacala, en el laboratorio 4 del departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del CINVESTAV Zacatenco, y en el Laboratorio de Neuromorfología de la FES Iztacala.

Índice

<u>Resumen</u>	1
<u>Abstract</u>	2
<u>Lista de abreviaturas</u>	3
<u>Introducción</u>	5
<u>Antecedentes</u>	7
<u>Psicobiología de la alimentación</u>	7
<u>Factores homeostáticos en la regulación de la conducta alimentaria</u>	7
<u>Control hipotalámico de la conducta alimentaria</u>	8
<u>Principales señales anorexigénicas</u>	10
<u>Principales señales orexigénicas</u>	12
<u>Factores no homeostáticos en la regulación de la conducta alimentaria</u>	14
<u>Estrógenos y comportamiento alimentario en la rata</u>	16
<u>El ciclo de estro en la rata</u>	16
<u>Efecto del estradiol en la alimentación</u>	17
<u>Cambios en la citología cervical de la rata en función del ciclo estral</u>	18
<u>Patología alimentaria</u>	18
<u>Trastorno por atracón (TPA)</u>	19
<u>TPA y obesidad</u>	20
<u>Modelos animales de TPA</u>	21
<u>Modelos basados en el acceso limitado a un alimento palatable</u>	21
<u>Modelos basados en estrés</u>	22
<u>Modelos basados en el estrés crónico y restricción</u>	22
<u>Dopamina y conducta alimentaria</u>	22
<u>Biosíntesis y metabolismo de la dopamina</u>	23
<u>Receptores a dopamina</u>	23
<u>Anatomía del sistema dopaminérgico</u>	25
<u>El circuito de la recompensa</u>	25
<u>Dopamina en el circuito de la recompensa y conducta alimentaria</u>	26
<u>Alteraciones dopaminérgicas y conducta tipo atracón</u>	27
<u>Herramientas conductuales para evaluar la conducta alimentaria</u>	31
<u>Métodos operantes</u>	31
<u>Análisis microestructural</u>	32
<u>Planteamiento del problema</u>	34
<u>Hipótesis</u>	36

<u>Objetivos</u>	37
<u>Objetivo general</u>	37
<u>Objetivos específicos</u>	37
<u>Método</u>	38
<u>Sujetos</u>	38
<u>Cirugía estereotáxica</u>	38
<u>Dieta</u>	39
<u>Fármacos</u>	39
<u>Aparatos</u>	39
<u>Inducción de la conducta tipo atracón</u>	40
<u>Definición operacional de la conducta tipo atracón</u>	40
<u>Ciclos de restricción-realimentación y estrés con acceso a alimento palatable</u>	41
<u>Acceso intermitente a una solución de sacarosa</u>	43
<u>Determinación de la fase del ciclo de estró</u>	43
<u>Conducta operante y determinación de los puntos de ruptura</u>	44
<u>Análisis microestructural de la conducta de ingesta de alimentos</u>	46
<u>Microinyecciones intracerebrales de Raclopride</u>	47
<u>Diseccción e histología de tejido adiposo</u>	48
<u>Determinación de la expresión de receptores D2 del SNAcc mediante inmunoblot</u>	49
<u>Inmunofluorescencia anti- D2R, GAD67 y TH</u>	50
<u>Análisis histológico</u>	52
<u>Diseño experimental y procedimiento</u>	53
<u>Análisis estadístico</u>	53
<u>Resultados</u>	57
<u>Implementación del modelo de conducta tipo atracón</u>	57
<u>Relación de la fase de estró con la conducta tipo atracón</u>	65
<u>Efecto de la conducta tipo atracón sobre la motivación por el alimento palatable</u>	69
<u>Efecto del bloqueo farmacológico del receptor D2R sobre la microestructura de la conducta tipo atracón</u>	70
<u>Efecto de la conducta tipo atracón sobre la acumulación de grasa y la morfología de los adipocitos</u>	74
<u>Efecto de la conducta tipo atracón sobre la expresión del D2R en el SNAcc</u>	76
<u>Efecto de la conducta tipo atracón sobre la inmunoreactividad de D2R en neuronas positivas a TH y GAD67</u>	77
<u>Discusión</u>	82
<u>Implementación del modelo de CTA</u>	82

<u>Relación entre la fase de estro y la ingesta en la CTA</u>	86
<u>Peso corporal, acumulación de tejido adiposo y morfología de adipocitos</u>	87
<u>Motivación por el alimento palatable en ratas con CTA</u>	88
<u>Microestructura de la CTA y bloqueo farmacológico del receptor D2</u>	91
<u>Expresión del receptor D2 en el núcleo accumbens</u>	94
<u>Discusión general</u>	97
<u>limitaciones y perspectivas</u>	98
<u>Conclusiones</u>	99
<u>Referencias</u>	101

Resumen

El trastorno por atracón (TPA) se caracteriza por la ingesta de grandes cantidades de alimento palatable en un periodo breve de tiempo en ausencia de depleción energética; y al igual que otros trastornos de la conducta alimentaria el TPA es más prevalente en mujeres. Estudios en humanos con TPA y modelos animales de la conducta tipo atracón (CTA) sugieren que las alteraciones en la transmisión dopaminérgica mesolímbica y en el receptor a dopamina D2 (D2R) se relacionan con la ingesta excesiva y aumento en la motivación por el alimento. Este trabajo tuvo como objetivo implementar un modelo de CTA en ratas hembra para evaluar si existe una relación entre las fases del ciclo de estrógeno y la CTA, además de caracterizar su microestructura y determinar el efecto del bloqueo farmacológico del D2R sobre la expresión del atracón. Adicionalmente se evaluó si existen cambios en la motivación por el alimento palatable medida por un programa de razón progresiva, y en la expresión del D2R del núcleo accumbens shell (SNAcc). El acceso intermitente (2 horas al día) a solución de sacarosa (10% v/w) indujo un aumento en la ingesta del 197% respecto al grupo con sacarosa *ad libitum*. No se encontraron diferencias en la ingesta de alimento estándar o palatable en función de la fase del ciclo de estrógeno. La CTA se caracterizó por diversos episodios alimentarios con latencia, duración e intervalos entre episodios cortos, y sin cambios en la motivación. La administración del antagonista D2R Raclopride intra SNAcc previno los cambios en la frecuencia y duración de las comidas, además de disminuir la ingesta de solución de sacarosa. En sujetos con CTA el inmunoblot reveló una tendencia a la baja en la expresión de la proteína del D2R, mientras que su inmunoreactividad disminuyó de manera significativa en las neuronas positivas a GAD67. Los resultados indican que la ingesta excesiva en este modelo de CTA no está relacionada con la fase del ciclo de estrógeno, ni con un aumento en la motivación por alimentos palatables, pero sí con alteraciones en el proceso de saciedad. También sugieren que la alteración de otro proceso mediado por los D2R de las neuronas GABAérgicas del SNAcc estaría implicado, y apuntan a que el D2R del SNAcc es un potencial blanco farmacológico terapéutico para los trastornos con conducta de atracón.

Abstract

Binge eating disorder (BED) is characterized by the intake of large amounts of palatable food in a short time in the absence of energy depletion; like other eating disorders, BED is more prevalent in women. Studies in humans with BED and animal models of binge-like behavior (BLB) suggest that alterations in mesolimbic dopaminergic transmission and the dopamine D2 receptor (D2R) are related to excessive intake and increase in motivation for food. The aim of this study was to implement a BLB model in female rats to assess the relationship between estrous phases and BLB; additionally, the feeding microstructure was characterized and the effect of D2R pharmacological blockade on BLB microstructure was determined. Furthermore, changes in motivation for palatable food and in D2R expression in the nucleus accumbens shell (SNAcc) were determined. Intermittent access (2 hours a day) to sucrose solution (10% v/w) induced a 197% intake increase compared to the *ad Libitum* sucrose group. No changes in standard or palatable food intake depending on the estrous cycle phase were found. BLB was characterized by numerous episodes of eating with short latencies, short duration and intervals between episodes, and without changes in motivation. The administration of the D2R antagonist Raclopride Intra SNacc prevented changes in the frequency and duration of meals, in addition to decreasing the intake of sucrose solution. In subjects with BLB, the immunoblot revealed a downward trend in the expression of the D2R protein, and the immunoreactivity of the D2R decreased significantly in GAD67-positive neurons. The results show that excessive intake in the BLB is not related to estrous phases or an increase in the motivation for palatable foods but to alterations in the satiety process. They also suggest that the alteration of another process mediated by the D2Rs of the GABAergic neurons of the SNAcc could be involved, and that the D2R of the SNAcc is a potential therapeutic pharmacologic target for binge eating disorders.

Lista de abreviaturas

aCSF Fluido cerebro espinal artificial	DREADD Receptor de diseño
AgRP Péptido relacionado al agouti	activado exclusivamente por drogas de
α -MSH Hormona estimulante de los	diseño.
alfa - melanocitos	E2 17 β -estradiol
ANOVA Análisis de varianza	FSH Hormona folículo estimulante
APF Área Perifornical	GABA Ácido γ -aminobutírico
ARQ Núcleo arqueado del	GAD67.... Isoforma de la glutamato
hipotálamo	descarboxilasa de 67 kilodaltones
BNST Núcleo del lecho de la estría	GAD67+ Positiva a la isoforma de la
terminal	glutamato descarboxilasa de 67
BP Puntos de ruptura (del inglés	kilodaltons
<i>breaking points</i>)	GHSR Receptor a grelina
°C. Grados centígrados	gr Gramos
CaCl Cloruro de calcio	HCl ácido clorhídrico
CART Transcripto relacionado a la	HL Hipotálamo lateral
cocaína y amfetamina	IBAT Tejido adiposo interescapular
CCK Colecistoquinina	pardo
cm. centímetros	i.m. Intramuscular
CTA conducta tipo atracón	IMC.... Índice de masa corporal
COMT.... Catecol - O - metiltransferasa	i.p. Intraperitoneal
CPu Núcleo caudado - putamen	IV Intervalo variable
D2R Receptor a dopamina D2	kcal Kilocalorías
DA Dopamina	kcal/gr Kilocalorías por gramo
DAPI 4',6-diamidino-2-fenilindol	kcal/ml Kilocalorías por mililitro
DAT Transportador de dopamina	KCl Cloruro de potasio
DMH Núcleo dorsomedial del	kDa Kilodalton
hipotálamo	KH ₂ PO ₄ Fosfato monopotásico
	LH Hormona luteinizante

LHA Área hipotalámica lateral
 M Molar
 mA Miliamperios
 MC3R Receptor a melanocortinas 3
 MC4R Receptor a melanocortinas 4
 MCH Hormona concentradora de melanina
 mg. Miligramos
 mg/kg Miligramos por kilogramo
 MgSO Sulfato de magnesio
 µg. Microgramos
 µl. Microlitros
 µm. Micrómetros
 µm² Micrómetros cuadrados
 ml. Mililitros
 MSN Neuronas espinosas medianas
 NAcc Núcleo accumbens
 NaCl Cloruro de sodio
 NaHCO₃ Bicarbonato de sodio
 nM Nanomolar
 NPY Neuropeptido Y
 NTS Núcleo del tracto solitario
 OxR1 Receptor a orexina 1
 OxR2 Receptor a orexina 2
 PBS Tampón fosfato salino
 PFA Paraformaldehído
 Ph Potencial de hidrógeno
 POMC Proopiomelanocortinas
 PR Razón progresiva (del inglés *progressive ratio*)
 PVDF Fluoruro de polivinilideno
 PVH Núcleo paraventricular del hipotálamo
 PYY Péptido YY
 RF Razón fija
 ROI Región de interés
 r.p.m. Revoluciones por minuto
 s. Segundos
 S.E.M. Error estándar de la media
 SDS Dodecilsulfato de sodio
 SNAcc Región shell del núcleo accumbens
 SNP polimorfismo de un solo nucleótido
 TBS Solución salina tamponada con Tris
 TCA Trastornos de la conducta alimentaria
 TH Tirosina hidroxilasa
 TH+ positiva a tirosina hidroxilasa
 TPA ... Trastorno por atracón
 VMH Hipotálamo ventromedial

Introducción

La Organización Mundial de la Salud define al sobrepeso y a la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que representa un riesgo para la salud. Un IMC ($\text{IMC} = \frac{\text{Peso en Kg}}{\text{Talla en m}^2}$) ≥ 25 indica sobrepeso, y ≥ 30 obesidad (Organización Mundial de la Salud, 2014). En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (Instituto Nacional de Salud Pública, 2012) encontró que la prevalencia nacional de obesidad y sobrepeso en adolescentes entre 12 y 19 años era de 35%; mientras que en adultos fue de 69.4% y 73.0% para hombres y mujeres, respectivamente, convirtiendo a esta condición en un problema de salud pública preocupante, ya que además se le ha relacionado con las dos principales causas de mortalidad por enfermedades prevenibles entre la población mexicana: la Diabetes Mellitus y las enfermedades isquémicas del corazón (Soto-Estrada et al., 2016). La ENSANUT 2020 reporta que las cifras de sobrepeso y obesidad han aumentado a 43.8% en jóvenes de 12 a 18 años y en mexicanos mayores de 20 años alcanzó 74.1% (Shamah-Levy et al., 2021).

La conducta de atracón (ingesta de una gran cantidad de alimento en ausencia de hambre fisiológica durante un periodo breve de tiempo) es un signo clínico relevante para la bulimia y el trastorno por atracón (TPA) (American Psychiatric Association, 2022). Además, se estima que entre los pacientes obesos que buscan tratamiento entre 30% y 53% padecen TPA (de Zwaan, 2001; Villagómez, et al., 2003), el cual predice una mayor afectación a la salud en general y dificulta el tratamiento y el pronóstico. En México, un estudio realizado en 1995 y 2002 encontró que la prevalencia de la conducta de atracón en una población universitaria femenina fue 0.35 y 0.91% para cada año, respectivamente (Mancilla-Díaz et al., 2007).

Si bien la ingesta de alimentos es regulada por un sistema homeostático que responde a necesidades metabólicas, también es cierto que el placer asociado al consumo puede motivar a un sujeto a comer más allá de sus necesidades homeostáticas (Kringelbach, et al., 2012; Mela, 2006). En el caso de las personas con obesidad y/o TPA, se han hipotetizado las alteraciones en el procesamiento del valor

hedónico y la motivación por los alimentos palatables como las responsables de su sobre ingesta (Dalton, et al., 2013; Mitchell et al., 1999; Saelens & Epstein, 1996; Temple, et al., 2008).

A nivel sistema nervioso central, las proyecciones dopaminérgicas mesolímbicas y sus receptores, también llamadas circuito de la recompensa, participan en la modulación de la experiencia hedónica y motivacional por diversos estímulos, incluidos los alimentos (Bassareo, et al., 2002; Heffner, et al., 1980; Martel & Fantino, 1996; Radhakishun, et al., 1988); consecuentemente la investigación de la actividad dopaminérgica en esta vía y del receptor a dopamina 2 (D2R) — su principal receptor pre y postsináptico (Onali & Olanas, 1989; Wong, et al., 1999)—, en humanos con TPA y en modelos animales de conducta tipo atracón (CTA) es clave para determinar los mecanismos subyacentes a esta conducta, lo cual contribuiría a comprender los mecanismos fisiopatológicos, neuroquímicos y conductuales del atracón, aportando evidencia para el diseño de blancos farmacológicos que coadyuven en su tratamiento.

Antecedentes

Psicobiología de la alimentación

A fin de realizar sus funciones biológicas, los organismos deben equilibrar la energía consumida al alimentarse y la gastada en actividad física, metabolismo basal y termogénesis adaptativa. Para ello se requiere de sistemas sensibles al estado de sus reservas energéticas y a las señales ambientales que predicen la disponibilidad del alimento, de manera que su integración resulte en la regulación homeostática de la energía circulante para su uso inmediato y las reservas para las situaciones de escasez (Coppari & Elmquist, 2009; Woods, 2009).

El cerebro, especialmente el hipotálamo y algunas regiones del tallo cerebral integran la información sensorial y coordinan las respuestas para regular el balance energético, incluyendo el control de las señales que indican al sujeto cuándo iniciar o terminar un episodio de alimentación, su tamaño, y la preferencia alimentaria. La alimentación ocurre en cuatro fases distinguibles: 1) detección del déficit energético, 2) forrajeo dirigido a metas (búsqueda del alimento), 3) conducta consumatoria o ingesta de alimentos, y 4) terminación de la alimentación. Llevar a cabo este proceso recae en una comunicación y coordinación cercana entre órganos metabólicos periféricos y el cerebro (Hao, et al., 2020).

Factores homeostáticos en la regulación de la conducta alimentaria

La regulación homeostática de la alimentación es producto de la acción conjunta de redes neurales interconectadas. Éstas incluyen al sistema nervioso visceral que envía sus proyecciones a través de las vías autónomas o periféricas y las redes presentes en la médula espinal, el tallo cerebral y los sistemas rostrales del prosencéfalo. Éstas redes están interconectadas y organizadas en sistemas de retroalimentación, prealimentación y asas de control adaptativo que integran la información en todos los niveles de dicho neuroeje visceral (Powley & Phillips, 2009).

Las aferencias viscerales se organizan en dos ramas, la primera envía sus neuritas paralelas con las fibras motoras parasimpáticas del nervio vago y proyecta al núcleo del tracto solitario (NTS); mientras que la segunda viaja con nervios simpáticos, notablemente con los nervios espláncnicos, y proyecta a las láminas I y V de la médula espinal. El nervio vago provee la mayoría de las aferencias al tracto gastrointestinal (TGI) e hígado, donde las propiedades mecánicas, químicas y térmicas de los nutrientes ingeridos son censadas y constituyen el asa primaria de retroalimentación negativa asociada con la ingestión y digestión de nutrientes. Por otro lado, las aferencias espláncnicas se han asociado a la nocicepción por estímulos químicos y mecánicos. Las aferencias enteroceptivas son moduladas por hormonas intestinales y otros factores periféricos, como leptina, PYY, GLP-1, Insulina, CCK, y grelina, de los cuales se tratará posteriormente. La información visceral es proyectada al hipotálamo, un núcleo cerebral nodal en el control homeostático de la alimentación, que gracias a su proximidad con la eminencia media es capaz de integrar dichas aferencias con factores endocrinos provenientes del torrente sanguíneo, y regular respuestas somatomotoras, hipofisarias y eferentes autónomas (Figura 1) (Leibowitz & Wortley, 2009; Powley & Phillips, 2009; Teff, 2008).

Control hipotalámico de la conducta alimentaria. La identificación de las estructuras hipotalámicas responsables de la homeostasis energética resultó de estudios de lesiones cerebrales sistemáticas en ratas, en los cuales los núcleos hipotalámicos VMH, ARQ, PVH y DMH fueron destruidos y se observó la ocurrencia simultánea de hiperfagia y obesidad (Brobeck, et al., 1943; Hetherington & Ranson, 1940); por el contrario, las lesiones del HL o la estimulación del VMH se relacionaron con hipofagia (Anand & Brobeck, 1951). Estas observaciones fueron la base del antiguo modelo del centro dual, en el cual el LH actúa como centro de la alimentación y el VMH como el centro de la saciedad (Stellar, 1954 citado en Elmquist, et al., 1999).

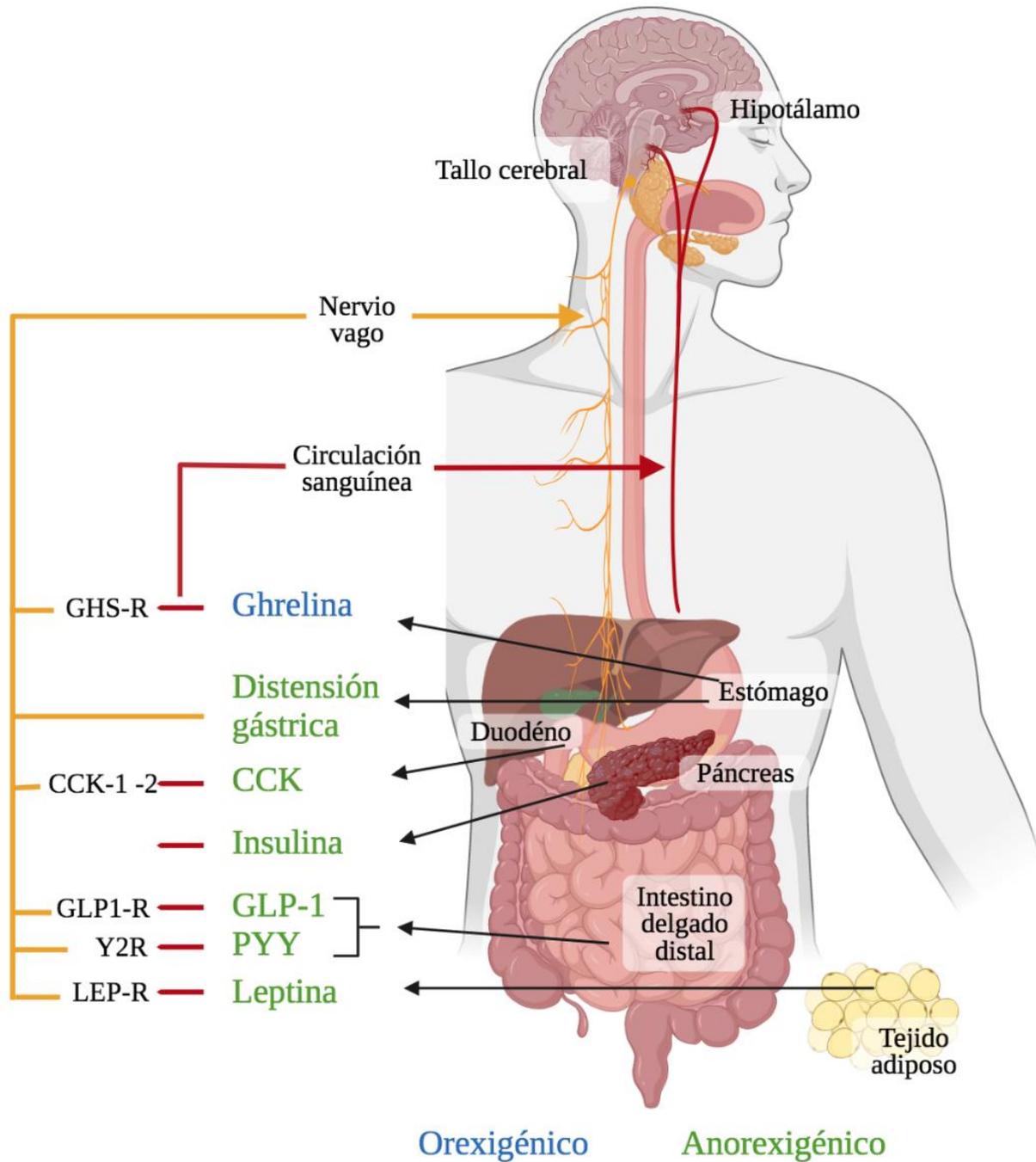


Figura 1. Principales hormonas y factores periféricos involucrados en la regulación homeostática de la conducta alimentaria. El tracto gastrointestinal secreta hormonas que informan de su estado a núcleos cerebrales en el hipotálamo y tallo cerebral a través de su difusión en el torrente sanguíneo, o bien a través de la estimulación de sus receptores en el nervio vago. CCK: colecistoquinina; PYY: péptido YY; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; LEP-R: receptor a leptina; Y2R: receptor a PYY 2; GLP1-R: receptor a péptido relacionado a glucagón tipo 1; CCK-1 -2: receptores a colecistoquinina 1 y 2; GHS-R; receptor a grelina. Modificado de Klockars, et al., 2019.

Posteriormente la investigación se ha centrado en el núcleo arqueado del hipotálamo (ARQ), dentro del cual existen dos grupos de neuronas: las primeras expresan NPY, AgRP, son GABAérgicas, y promueven la ingesta a través de sus proyecciones al HL y PVH; mientras que las segundas expresan POMC y CART, y se les relaciona con la supresión de la ingesta a través de sus proyecciones a varios núcleos cerebrales, incluyendo los hipotalámicos (Figura 2) (Coppari & Elmquist, 2009; Dietrich & Horvath, 2013).

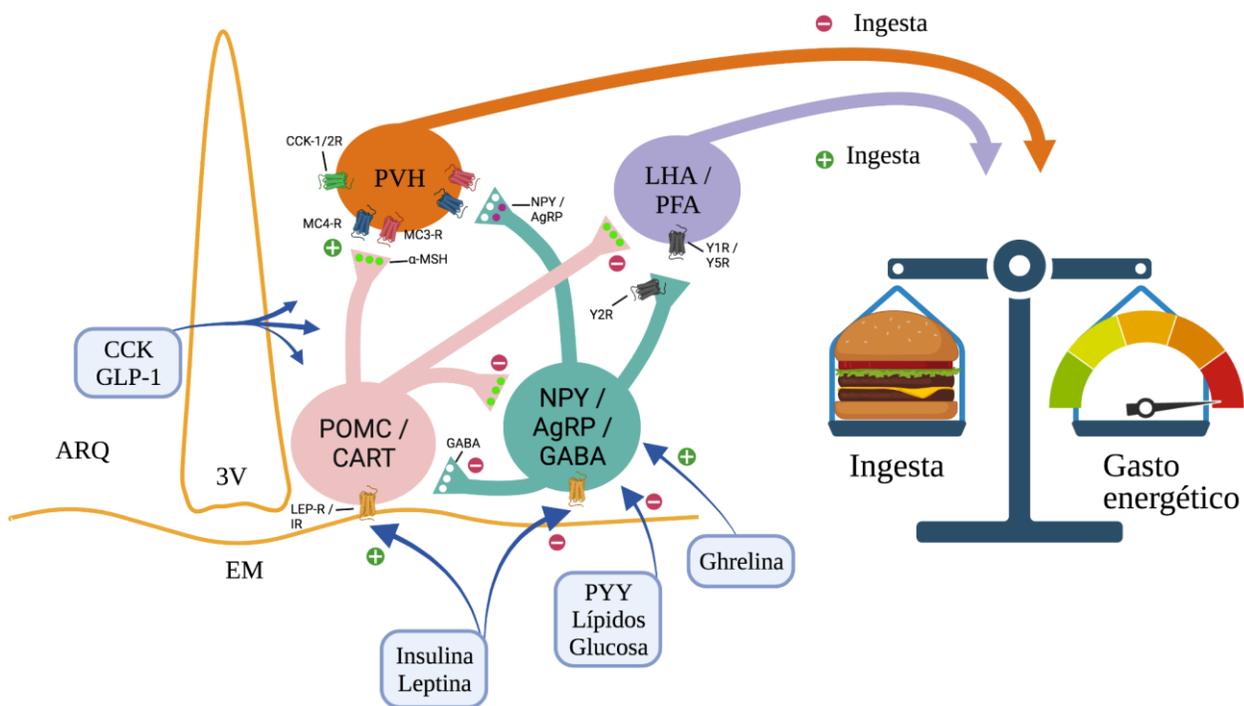


Figura 2. Esquema de la integración hipotalámica de las señales periféricas para la regulación homeostática de la alimentación. Diversas señales periféricas interactúan con las neuronas del núcleo arqueado (ARQ) y otros núcleos hipotalámicos. En el ARQ activan a sus receptores expresados en neuronas POMC/CART y/o NPY/AgRP/GABA, cuyos efectos son anorexigénicos y orexigénicos, respectivamente.

Principales señales anorexigénicas. En condiciones de balance energético positivo se activan señales que inhiben la ingesta a través de la regulación de los núcleos hipotalámicos. Un ejemplo es la leptina, la cual es secretada por los adipocitos

de manera proporcional a su contenido de grasa, es decir, indica al cerebro el estado de las reservas energéticas. Los receptores a leptina (LEP-R) se expresan en el ARQ, DMH y VMH, principalmente, donde al ser activados ejercen efectos diferenciales: las neuronas orexigénicas que expresan AgRP y NPY son inhibidas, mientras que las que expresan POMC y CART son activadas (Coppari & Elmquist, 2009; Sohn, 2015), además de liberar la hormona α -MSH que es un potente inhibidor de la ingesta y promotor del gasto energético a través del agonismo de los MC3R y MC4R (Twyman, 2009).

Existen también señales provenientes del intestino, por ejemplo las células enteroendócrinas I secretan colecistoquinina (CCK) en respuesta a la ingestión de ácidos grasos y proteínas, activan a receptores CCK-1 y CCK-2 regulando el vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal y la contracción de la vesícula biliar, a la vez que estimula al nervio vago y el NTS. A nivel hipotálamo la CCK activa sus receptores en las neuronas del PVH que expresan el transcrito anorexigénico CART promoviendo la sensación de plenitud, la terminación del episodio de alimentación e iniciando la saciedad (Chandra & Liddle, 2007; Dockray, 2012; Valassi, et al., 2008). Por otro parte, en las células L se secretan PYY y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) durante la fase postprandial, por lo que a ambos se les ha relacionado con la inducción de saciedad. Los efectos del PYY están mediados por los NPY 2R, expresados presinápticamente en las neuronas NPY/AGRP donde inhibe su actividad (Coppari & Elmquist, 2009; Steinert et al., 2017); mientras que el GLP-1 activa a sus receptores expresados en núcleos hipotalámicos como el ARQ y el PVH, además de núcleos del tallo cerebral relacionados con el control autónomo del balance energético como el área postrema y el NTS (Coppari & Elmquist, 2009; Müller et al., 2019). Finalmente, las células enterocromafines del tracto gastrointestinal sensan los nutrientes ingeridos, la contracción del tracto gastrointestinal y metabolitos de la microbiota intestinal, ante lo cual secretan serotonina (5HT) que estimula a fibras vagales y facilita la señal de saciedad (Jones, et al., 2020).

En el páncreas las células β secretan insulina en respuesta a los niveles de glucosa en sangre, sus receptores se encuentran ampliamente expresados en la periferia así como en el cerebro, notablemente en el hipotálamo, cerebelo y regiones corticales y subcorticales (Kullmann et al., 2020; Woods et al., 1985). La inyección crónica de insulina intraventricular reduce la ingesta de alimentos (Woods, et al., 1979) y promueve la disminución de peso de manera dosis dependiente (Woods et al., 1985); a nivel hipotalámico interactúa con péptidos promotores e inhibidores de la ingesta (leptina y glucocorticoides) para regular la síntesis y liberación del NPY en el ARQ (Gerozissis, 2004), la disminución de la expresión de sus receptores en el hipotálamo resulta en hiperfagia e incremento de peso (Figuras 1 y 2) (Bruning et al., 2000; Obici, et al., 2002).

Principales señales orexigénicas. La activación de las neuronas NPY/AgRP dentro del ARQ inducen la ingesta de alimentos a través de la liberación del neuropéptido Y (agonista de los receptores Y) y la proteína relacionada al agouti; adicionalmente liberan GABA para inhibir a las neuronas POMC, las neuronas de oxitocina del PVH y neuronas dentro del núcleo parabraquial lateral (Sohn, 2015). El NPY es liberado en regiones hipotalámicas adyacentes como el PVH, núcleo dorsomedial (DMH) área perifornical (APF) área hipotalámica lateral (LHA) y el área preóptica medial (Morton & Schwartz, 2001); mientras que la AgRP ejerce sus efectos orexigénicos a través del agonismo inverso de MC3R y MC4R (Morton & Schwartz, 2001). La expresión de NPY y AgRP aumenta cuando existe privación de alimentos, cuando hay un incremento de la demanda energética y en presencia de señales de deficiencia energética como niveles bajos de leptina e insulina; de igual manera ambos son potentes estimuladores de la ingesta de alimentos (Leibowitz & Wortley, 2009).

En la periferia la principal señal orexigénica proviene de la grelina, un péptido de 28 aminoácidos que en humanos se produce principalmente en el estómago, duodeno y yeyuno por las células P/D1 (Davis, 2018; Hao et al., 2020; Lv, et al., 2018) Los niveles de grelina incrementan durante el ayuno, tienen un pico momentos antes de la comida y disminuyen considerablemente 30 a 60 minutos después de alimentarse (Yanagi, et al.,

2018). Una vez liberada se transporta de manera pasiva al SNC donde activa a los receptores GHSR-1a, promoviendo la liberación de hormona del crecimiento e induciendo un efecto orexigénico a través de la estimulación de las neuronas NPY/AgRP e inhibiendo a las neuronas POMC vía GABA, previniendo la liberación del péptido anorexigénico α -MSH (Andrews, 2011; De Vriese & Delporte, 2007); las inyecciones intracerebroventriculares de grelina son un potente estimulador de la ingesta y promueven el aumento de peso a través de la reducción del gasto energético y la reducción de los efectos anorexigénicos de la leptina (Nakazato et al., 2001; Tschop, et al., 2000).

Aunada a la homeostasis energética, la conducta alimentaria requiere la coordinación con los sistemas que controlan el estado de activación y vigilia. Comer y dormir son conductas mutuamente excluyentes, de manera que la promoción de un estado de alertamiento y activación motora confieren una ventaja para el forrajeo y alimentación adecuados al ciclo circadiano del sujeto. El principal sistema encargado de dicha regulación es el de los péptidos orexinas ORX A y ORX B –también llamadas hipocretinas 1 y 2– (Sakurai, 2002). Se sabe que las orexinas están relacionadas con la regulación del ciclo sueño vigilia, ya que la disminución de neuronas orexinérgicas está relacionada con los síntomas de somnolencia excesiva diurna propia de la narcolepsia; además que la administración de ORX A mantiene la vigilia, suprime el sueño, promueve la activación motora espontánea y en experimentos con animales aumenta la ingesta en periodos del ciclo luz-oscuridad en que suelen disminuir, es decir, sincroniza la ingesta con el ciclo de sueño-vigilia (Leibowitz & Wortley, 2009; Sakurai, 2008). Las neuronas orexinérgicas responden a los cambios en glucosa y lípidos circulantes en situaciones de ayuno y restricción alimentaria, se ubican principalmente en el HL y área perifornical, proyectan densamente al ARQ, donde interactúan con el sistema de neuronas NPY/AgRP y POMC a través de OxR1 y OxR2 (Figuras 1 y 2) (Girault, et al., 2012).

Factores no homeostáticos en la regulación de la conducta alimentaria

En las sociedades desarrolladas es raro que la ingesta se lleve a cabo en condiciones de depleción energética, y más bien parece estar motivada por el placer inducido al probar alimentos palatables; propiedades como la presentación, el aroma, la textura o el sonido al masticar alimentos crocantes, favorecen que se coma más allá de las necesidades homeostáticas. Esta ingesta no depende de retroalimentación metabólica y se relaciona con aspectos hedónicos y de recompensa, haciendo referencia a los estados subjetivos y los mecanismos fisiológicos que la median, y no a la ingesta en sí. Se presume que los mecanismos de saciedad tienen un papel despreciable en la regulación de esta ingesta y que es la disponibilidad y palatabilidad de los alimentos su principal regulador (Berthoud, 2011; Hernández, al., 2018; Lowe & Butryn, 2007).

La ingesta hedónica se caracteriza por la ingesta de un alimento, generalmente palatable, más allá de las necesidades homeostáticas. El contexto en el que ocurre la ingesta adquiere relevancia y puede promover la ocurrencia de dicha conducta en patrones alterados. El estudio sistematizado de esta conducta requiere que el sujeto no esté en condiciones de depleción energética a corto plazo, y que el ambiente en el que se examina involucre la exposición a algún tipo de estímulo-comida altamente palatable. No obstante, ambos tipos de ingesta se relacionan, es decir un patrón de ingesta normal no es estrictamente homeostático, ya que se puede dar en anticipación a la sensación de hambre, y también es cierto que un estado de privación puede influir en la palatabilidad de un alimento y en el valor de recompensa de éste. En el cerebro los circuitos que regulan la ingesta homeostática tienen una sobreposición e interacción considerable con las relacionadas a los aspectos hedónicos como las estructuras procencefálicas y las vías límbicas (Figura 3) (Corwin & Hajnal, 2005; Lowe & Butryn, 2007).

Respecto a los mecanismos motivacionales de la ingesta hedónica es importante distinguir sus dos componentes, el primero es el hedónico o de "liking", es decir la

reacción del cerebro subyacente al placer sensorial desencadenado por la recepción orosensorial inmediata de una recompensa como el sabor dulce, y cuya experiencia está relacionada con la palatabilidad. El segundo es el componente de relevancia/saliencia o "wanting" del incentivo, es decir la motivación que el sujeto experimenta para involucrarse en la conducta de ingesta.

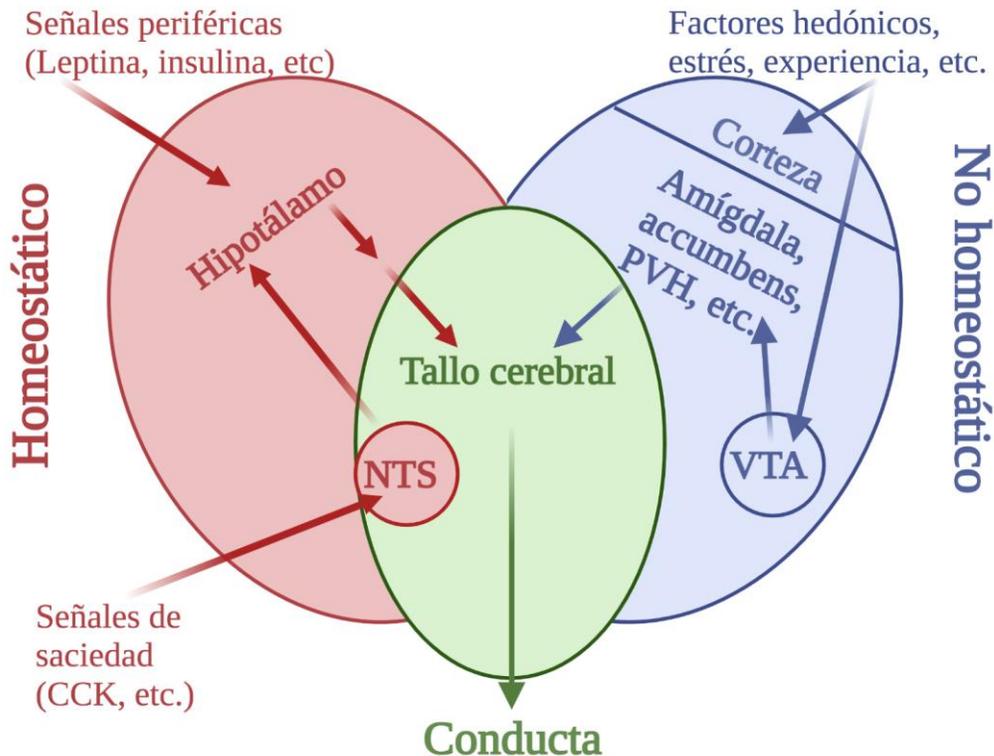


Figura 3. Representación de cómo se considera que los factores homeostáticos y no homeostáticos influyen en la conducta alimentaria. Para ambos factores se consideran dos grandes porciones del cerebro, que en su mayoría no interactúan sino hasta la decisión final de la conducta, es decir, iniciar o detener la ingesta a nivel del rombencéfalo. El NTS (núcleo del tracto solitario), recibe señales de saciedad durante la ingesta. El VTA (área tegmental ventral) en el mesencéfalo es el origen de los tractos dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical. El PVH (núcleo paraventricular del hipotálamo) es una región que puede integrar información sobre estados cognitivos y emocionales con el valor de recompensa de la comida. Modificado de Woods & Begg, 2015.

Distinguir entre *liking* y *wanting* es diferenciar entre la disposición para comer y el placer sensorial de comer en sí. Aparentemente el cerebro evolucionó de manera

independiente ambos componentes para una misma recompensa, de manera que el *wanting* serviría como una forma elemental de dirigir la conducta hacia metas para perseguir incentivos innatos o incondicionados en anticipación a su experiencia hedónica, posteriormente el *wanting* aprendido sería usado como predictor del *liking*. Esto es congruente con observaciones de experimentos de manipulaciones cerebrales en las que se han dissociado ambos componentes, implicando diferentes estructuras y circuitos cerebrales para cada uno de ellos. El foco primario ha sido el llamado circuito de la recompensa, un grupo de neuronas dopaminérgicas que proyectan anteriormente a diversas regiones del cerebro incluyendo el núcleo accumbens, relacionado con aspectos de recompensa y motivación (Berridge, 1996, 2004; Mela, 2006; Woods & Begg, 2015).

Estrógenos y comportamiento alimentario

En mamíferos hembra la función ovárica necesaria para que ocurra la ovulación resulta en la producción cíclica de las hormonas sexuales estradiol y progesterona, que ejercen sus efectos en diversos órganos, incluido el cerebro. Dado que las conductas reproductiva y la reproducción son funciones que demandan energía, están estrechamente relacionadas con el balance energético y la conducta alimentaria (Smith, 2009). La ingesta y el peso corporal pueden variar en función de las fases folicular o lútea del ciclo menstrual en mujeres, a su vez relacionadas con fluctuaciones en los niveles de estrógenos y progesterona (Pliner & Fleming, 1983). Estas observaciones son congruentes con estudios en roedores en los que la ovariectomía bilateral provoca un aumento en la ingesta y el peso corporal, mientras que la administración de estradiol en dosis fisiológicas o progesterona en dosis altas restablece dichos parámetros (Bell & Zucker, 1971; Drewett, 1973; Eckel, 1999; Varma et al., 1999).

El ciclo de estro en la rata. La rata presenta ciclos reproductivos cortos de 4 a 5 días llamados ciclos estrales o de estro y ocurren durante todo el año sin variaciones estacionales en colonias de laboratorio. El primer ciclo se presenta entre los 32 y 42 días postnatales con un peso corporal justo por encima de los 100 gr. Un ciclo se

compone de cuatro etapas sucesivas: proestro, estro, diestro 1 (o metaestro) y diestro 2. Durante el proestro se desarrollan el endometrio y los folículos ováricos, posteriormente, la fase de estro se caracteriza por la receptividad a los machos y posible apareamiento; por su parte, el metaestro (diestro 1) se caracteriza por la inactividad sexual y la formación del cuerpo lúteo, y el diestro (diestro 2) por el desarrollo de un cuerpo lúteo funcional (Maeda, et al., 2000; Paccola, et al., 2013).

Las fluctuaciones hormonales son reguladas por la secreción de gonadotropinas en la hipófisis anterior resultando en cambios ováricos y foliculares, así como en cambios detectables en la citología vaginal. El perfil de la hormona luteinizante (LH) fluctúa de manera pulsátil con altas frecuencias durante el proestro y bajas durante el estro. Los aumentos de LH durante el proestro estimulan los folículos preovulatorios a que ovulen y formen el cuerpo lúteo. Dos picos periovulatorios de hormona folículo estimulante (FSH) estimulan el crecimiento de los folículos; durante el metaestro (diestro 1) el cuerpo lúteo segrega progesterona, que luego decae durante el diestro. El desarrollo folicular está asociado con un incremento del 17β -estradiol (E2) que sucede durante la fase de luz previa al estro (Hansel & Convey, 1983; Lohmiller & Swing, 2006; Maeda et al., 2000; Paccola et al., 2013).

Efecto del estradiol en la alimentación. Humanos, ratas y ratones disminuyen su ingesta durante el periodo periovulatorio del ciclo ovárico; en el caso de las ratas, la ingesta es reducida hasta en un 25% durante la noche siguiente del aumento de la LH (la noche de la ovulación y del estro). Los niveles de E2 alcanzan su máximo justo antes del aumento de LH y son muy bajos durante el estro. Sin embargo, debido a que los receptores a E2 activan factores de transcripción, la mayoría de sus efectos fisiológicos se observan en las siguientes 12 horas o más, por lo que la disminución de la ingesta durante el estro se relaciona con el incremento previo del E2. Esta disminución está relacionada con comidas numerosas pero de menor tamaño (Asarian & Geary, 2013; Geary, 2001, 2004; Geary & Asarian, 2006).

Cambios en la citología cervical de la rata en función del ciclo estral. A lo largo del ciclo estral de la rata las células cervicales van cambiando su proporción relativa en muestras de frotis examinados bajo el microscopio (Paccola et al., 2013). El proestro está caracterizado por la predominancia de células epiteliales nucleadas redondeadas; la fase de estro por células cornificadas anucleadas; el metaestro por una proporción aproximadamente similar entre leucocitos, células cornificadas y epiteliales; y durante el diestro predomina la presencia de leucocitos (Ajayi & Akhigbe, 2020; Cora, et al., 2015; Marcondes, et al., 2002; Westwood, 2008) El método de citología exfoliativa vaginal es relativamente simple de implementar y confiable para determinar la fase de estro en roedores, adicionalmente, la toma de muestra no altera la duración del ciclo estral (Ajayi & Akhigbe, 2020; Paccola et al., 2013).

Patología alimentaria

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son trastornos psiquiátricos caracterizados por conductas de ingesta y control de peso anormales. Las alteraciones en las actitudes hacia el peso corporal, la forma de éste, y la ingesta juegan un papel clave en su origen y mantenimiento. (Erzegovesi & Bellodi, 2016; Treasure, et al., 2020). A nivel mundial, la prevalencia a lo largo de la vida de un TCA es de 8.4% para mujeres y de 2.2% para hombres (Galmiche, et al., 2019); en países de américa del norte, como Estados Unidos se estima una prevalencia del 9% en población general (Deloitte, 2020) mientras que en México la prevalencia a lo largo de la vida de anorexia, bulimia y trastorno por atracón es de 0.5%, 1.0% y 1.4%, respectivamente (Benjet, et al., 2012), sumándose 20 mil nuevos casos de TCA cada año (Secretaría de Salud, 2022). Dependiendo del trastorno, los TCA afectan a las mujeres en proporciones de 3:1 hasta 10:1 en comparación con los hombres, además, el grupo etario de entre 15 y 19 años posee mayor riesgo de presentarlos (Schaumberg et al., 2017; Smink, et al., 2012).

Ambos, el DSM-5-TR (American Psychiatric Association, 2022) y el CIE 11 (World Health Organization, 2019) incluyen seis principales trastornos de la ingesta y la

conducta alimentaria, estos incluyen la anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y trastorno por atracón; además del trastorno por evitación o restricción de alimentos, la pica y el trastorno por rumiación. Existen diversas formas de conceptualizar a estos trastornos, ya que su expresión se ha relacionado con factores dependientes de la ingesta, de la imagen corporal, psicosociales y neurobiológicos. Es probable que las interacciones entre factores genéticos y ambientales durante etapas críticas del desarrollo subyazcan sus mecanismos; en este sentido los modelos animales han contribuido de manera importante a develar dichos mecanismos fisiopatológicos de los TCA, tanto de los trastornos de tipo restrictivo como de los del espectro de la bulimia (Erzegovesi & Bellodi, 2016; Fairburn & Harrison, 2003; Nagata, et al., 2020; Treasure et al., 2020).

Trastorno por atracón (TPA)

El TPA se caracteriza por episodios recurrentes de atracones alimentarios que ocurren al menos una vez a la semana por tres meses. Un episodio de atracón se define como la ingesta, en un periodo breve de tiempo, de una cantidad de comida que es definitivamente más abundante de lo que la mayoría de la gente comería bajo circunstancias similares. Estos episodios suelen estar acompañados de angustia y una sensación de pérdida de control sobre la ingesta; asimismo, se presentan al menos tres de las siguientes características: ingesta más rápida que lo normal, comer hasta sentirse incómodamente pleno, ingesta abundante en ausencia de hambre fisiológica, comer a solas por vergüenza, y sentir repugnancia por sí mismo, depresión o culpa luego del atracón (American Psychiatric Association, 2022).

La etiología del TPA es multifactorial, por ejemplo, los pacientes con TPA reportan más eventos estresantes durante el año previo al diagnóstico comparados con sujetos sin TPA o con cualquier otro trastorno psiquiátrico (Pike et al., 2006). En el corto plazo, los estados afectivos negativos y el estrés han sido asociados con la conducta de atracón (Woods, et al., 2010), por ejemplo, en los días de atracón los sujetos reportan un aumento de estados afectivos negativos y tensión (Munsch, et al., 2012). Se ha propuesto que esta conducta es un mecanismo de escape ante los estados afectivos

negativos (Polivy & Herman, 1999), aunque el mejoramiento del estado del ánimo no es inmediato ni muy marcado. También se sugiere que el atracón puede darse por una pérdida momentánea de los recursos cognitivos de autocontrol y censo de lo que se está ingiriendo, y que puede ser independiente de los estados afectivos negativos (Dingemans, Martijn, Jansen, & van Furth, 2009; Dingemans, Martijn, van Furth, & Jansen, 2009).

Otro factor asociado es el sometimiento a dietas restrictivas (Howard & Porzelius, 1999). Un estudio longitudinal de 10 años con adolescentes encontró que quienes presentaban conductas restrictivas tenían entre dos y tres veces más probabilidad de desarrollar conducta de atracón en los cinco años siguientes (Goldschmidt et al., 2012). En otro estudio se encontró que los índices altos de supresión de peso (peso más alto en toda la vida menos el peso actual) predice la condición actual de atracón (Van Son, et al., 2013). Estos datos sugieren que la restricción crónica y los cambios de peso corporal cíclicos son factores predictores del atracón.

TPA y obesidad. El TPA puede presentarse en individuos normopeso, con sobrepeso y con obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Se estima que entre 30 y 53% de los pacientes que buscan tratamiento para la obesidad también padecen TPA (de Zwaan, 2001; Gearhardt et al., 2012; Villagómez, et al., 2003). Los pacientes que presentan obesidad y TPA tienden a dar peores evaluaciones a su imagen corporal, a estar más insatisfechos con su físico (Lloyd-Richardson, et al., 2000), a presentar un patrón de ingesta más desorganizado (Masheb & Grilo, 2006) e impulsivo, con menor capacidad de regulación de su ingesta y estados emocionales, comparados con sus pares sin TPA o normopeso (Dawe & Loxton, 2004; Gianini, et al., 2013; Mobbs, et al., 2011; Nasser, et al., 2004; Riener, et al., 2006; Schag, et al., 2013). En general, la presencia de la conducta de atracón predice un mayor grado de deterioro en la calidad de vida y salud del paciente.

Modelos animales de TPA

Una de las metas para el estudio de un trastorno es desarrollar modelos animales válidos y confiables que permitan estudiar sus mecanismos conductuales y neuroquímicos con procedimientos que, dada su naturaleza, no serían viables en humanos. En las últimas décadas se han desarrollado modelos animales que permiten replicar la conducta de atracón y sus factores asociados en especies no humanas; en su mayoría se trata de modelos isomórficos, es decir, diseñados para generar conductas análogas a la sintomatología clínica (Corwin, et al., 2011; Corwin & Buda-Levin, 2004; Kim, 2012; Smith, 1989), es decir, conducta tipo atracón (CTA). En los siguientes apartados se revisan brevemente los aspectos más relevantes de modelos de CTA en animales.

Modelos basados en el acceso limitado a un alimento palatable. En estos modelos se da acceso durante un periodo limitado (30 minutos a 2 horas) a un alimento palatable alto en azúcar (Avena et al., 2006), grasa (Corwin et al., 1998) o ambos (Lardeux, et al., 2013). A pesar de que no existe restricción calórica, el sujeto escala progresivamente su consumo hasta ingerir significativamente más alimento palatable que los sujetos control durante el mismo intervalo y a disminuir su consumo de alimento estándar (Colantuoni et al., 2001; Corwin, 2004; Rada, et al., 2005). Este representa un modelo animal de una conducta común en humanos: la restricción de alimentos energéticamente densos encaminada a disminuir el peso corporal y la sobreingesta posterior cuando el alimento vuelve a estar disponible (Horm & Anderson, 1993). Además se ha encontrado que este régimen de alimentación induce cambios en la composición corporal de manera selectiva en hembras (Corwin et al., 1998; Dimitriou, et al., 2000) e induce alteraciones en los sistemas opioide y dopaminérgico, similares a la administración crónica y abstinencia a drogas de abuso (Avena & Hoebel, 2003; Colantuoni et al., 2001; Colantuoni et al., 2002; Rada et al., 2005; Spangler et al., 2004). Con base en lo anterior, se ha propuesto también como modelo de *adicción a la comida*, aunque el empleo de este concepto es debatible (Dileone, et al., 2012; Salamone & Correa, 2013; Ziauddeen & Fletcher, 2013).

Modelos basados en estrés. Se basan en la habilidad de los estímulos estresantes de provocar la sobreingesta de alimento. Se ha demostrado que estímulos estresantes leves, como la presión de la cola (*Tail Pinch*) (Martin, 1984), la exposición a ruido blanco (Wilson & Cantor, 1986) y los choques eléctricos (Hagan, et al., 2003) en ratas saciadas, o la restricción de espacio en ratas privadas (Inoue et al., 1998) pueden inducir un consumo mayor que el de sujetos control, y que este efecto es más evidente en sujetos sensibles al estrés (Martin, 1984).

Modelos basados en el estrés crónico y restricción. Como se mencionó, la restricción crónica (Howard & Porzelius, 1999) y el estrés (Woods et al., 2010) están asociados a la conducta de atracón. Hagan et al., (2002; 2003) desarrollaron un modelo donde el historial de restricción calórica predispone para que un estímulo estresor como los choques eléctricos precipiten un episodio de CTA, aun cuando los sujetos están saciados y no difieren en peso corporal respecto a los sujetos control. En sujetos expuestos a este modelo, se han encontrado alteraciones neuroquímicas y conductuales relacionadas con la depresión (Chandler-Laney et al., 2007a; Chandler-Laney et al., 2007b).

Dopamina y conducta alimentaria

Como se mencionó anteriormente, los factores homeostáticos y hedónicos interactúan para una regulación integrativa de la conducta alimentaria. En este sentido el sistema de neurotransmisión dopaminérgico juega un papel crítico a través de la regulación de los circuitos de la recompensa, del control homeostático y de la convergencia de ambos, vinculando las señales asociadas a los estados de saciedad y depleción energética con las conductas motivadas relacionadas a la recompensa (*wanting y liking*) (Baik, 2021; Liu & Borgland, 2015).

Biosíntesis y metabolismo de la dopamina

El precursor de la dopamina (DA), la tirosina, es un aminoácido que se obtiene de la dieta y del metabolismo de la fenilalanina. La dopamina es sintetizada de la tirosina en dos pasos enzimáticos: la primera reacción es catalizada por la enzima tirosina hidroxilasa (TH) en el citosol, que convierte a la TH en L-3-4 dihidroxifenilalanina (L-DOPA) y se considera como la responsable de la tasa limitante de su síntesis. El segundo paso es catalizado por la L-d Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, la cual convierte a la L-dopa en dopamina (Elsworth & Roth, 2009). La dopamina es vesiculada por el transportador vesicular de monoaminas (VMAT2), dependiente de adenosin trifosfato (ATP) y, posterior a su liberación, puede ser recapturada por el transportador de dopamina (DAT) desde el espacio sináptico al interior de la presinapsis, o bien puede ser degradada por enzimas, específicamente se trata de la monoaminoxidasa (MAO) y la catecol-O-metiltransferasa. La MAO se expresa en la membrana exterior de las mitocondrias y por lo tanto en terminales nerviosas y glía; posee dos isoformas, la A y la B. El principal metabolito de la DA en humanos es el ácido homovanílico (HVA), mientras que el ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) es más abundante en roedores (Foley, 2009).

Receptores a dopamina

En el espacio sináptico la DA activa a receptores acoplados a proteínas G con siete dominios transmembranales. Los receptores a DA se agrupan en dos familias, la D1-like, conformada por el receptor D1 (D1R) y el receptor D5 (D5R), y la familia D2-like, conformada por los receptores D2, D3 y D4 (D2R, D3R y D4R, respectivamente). Estas familias son distinguibles entre sí no sólo por su farmacología, sino también por su estructura genética, patrones de expresión, estructura proteica y vías de transducción de señales (Peterson, et al., 2012).

El gen que codifica para los receptores D1-like carece de intrones y existen dos pseudogenes del D5R donde la secuencia de aminoácidos es truncada en la posición

154 y no se expresan. La similitud entre los receptores D1-like es del 80%, sin embargo, el D1R es menos sensible a la dopamina que el D5R. El D1R se expresa amplia y densamente en el estriado, el mesencéfalo, sistema límbico y corteza frontal; y con menor densidad en hipocampo, cerebelo, áreas talámicas e hipotalámicas. Por su parte, el D5R se expresa en neuronas piramidales de la corteza prefrontal, corteza premotora, corteza cingulada, corteza entorrinal, sustancia *nigra*, hipotálamo e hipocampo. Los D1-like se expresan exclusivamente de manera postsináptica en las células receptoras de dopamina, donde activan a la familia de proteínas Gas/olf para estimular la producción de cAMP mediada por adenilil ciclasa (AC) y la activación de proteína cinasa A (PKA) (Beaulieu & Gainetdinov, 2011; Peterson et al., 2012; Seeman, 2009).

El gen del receptor D2, el DRD2, contiene seis intrones y mediante *splicing* alternativo se generan dos isoformas funcionales del receptor: el D2_L (la isoforma larga) y el D2_S (la isoforma corta) el cual carece de 29 aminoácidos en la tercera asa intracelular del receptor (Peterson et al., 2012). Se expresa en el estriado, tubérculo olfatorio y en menor cantidad en la sustancia *nigra*, área tegmental ventral, hipotálamo, áreas corticales, septum, amígdala e hipocampo. El D2_L suele estar postsináptico, y el D2_S como autorreceptor, regulando la liberación, tasa de disparo y síntesis de dopamina. Los receptores D2-like están acoplados a la familia Gai/o de proteínas G, por lo tanto, tienen un efecto inhibitorio en la producción de cAMP que resulta en un decremento en la actividad de PKA (Beaulieu & Gainetdinov, 2011).

El gen del D3R, el DRD3, contienen cinco intrones codificantes y presenta *splicing* alternativo, truncando la cadena de aminoácidos después del dominio transmembranal 2, después del 3 o antes del 6, sin embargo estas isoformas no son funcionales (Beaulieu, 2011; Peterson et al., 2012; Seeman, 2009). El D3R está implicado en la inhibición mediada por la cinasa regulada por la señal extracelular (ERK) en el estriado. El D3R se encuentra expresado en el estriado ventral e hipotálamo (Beaulieu, 2011; Seeman, 2009).

El gen del receptor D4 contiene tres intrones en la región que codifica. En humanos posee polimorfismos con diferentes inserciones en la tercer asa intracelular; esta asa contiene secuencias de 16 aminoácidos con diferentes repeticiones, la forma repetida cuatro veces es la más común en humanos (Missale, et al., 1998).

Anatomía del sistema dopaminérgico

Anatómicamente, podemos diferenciar 5 principales vías de proyecciones dopaminérgicas: 1. la vía mesocortical (A10), constituida por proyecciones desde el área tegmental ventral (ATV) hacia regiones corticales como la corteza prefrontal (PFC), la corteza cingulada anterior y la corteza entorrinal (Elsworth & Roth, 2009; Horvitz, 2000; Quessy, et al., 2021; Wise, 2009); 2. la vía nigroestriatal (A9), formada por proyecciones desde la sustancia *nigra pars compacta* hacia el caudado y putamen (Deumens, et al., 2002; Hikosaka, et al., 2002; Prensa, et al., 2009); 3. la vía tuberoinfundibular (A12), cuyas proyecciones desde el núcleo arqueado y paraventricular del hipotálamo inervan la hipófisis inhibiendo la liberación de prolactina desde el lóbulo anterior de ésta (Goudreau, et al., 1995; Klein et al., 2018); 4. la vía incertohipotálamica (A13) cuyos somas residen en la porción rostral de la zona incerta medial y proyectan al núcleo central de la amígdala, la banda diagonal de Broca y el núcleo paraventricular del hipotálamo (Eaton, et al., 1994; Klein et al., 2018); y 5. la vía mesolímbica (A8), conformada por neuronas en el área tegmental ventral (ATV) que proyectan hacia el septum y núcleo accumbens (NAcc), tubérculo olfatorio y complejo amigdalóide (Elsworth & Roth, 2009; Horvitz, 2000; Quessy et al., 2021).

El circuito de la recompensa. Las proyecciones de las neuronas del área A8 son conocidas como el circuito de la recompensa; sus somas en el ATV reciben inervación de regiones límbicas (pálido ventral, núcleo accumbens), del diencefalo (hipotálamo lateral), corticales (corteza prefrontal, área preóptica lateral) y del tallo cerebral (núcleo tegmental pedúnculo pontino, núcleo laterodorsal tegmental) (Björklund & Dunnett, 2007; Grace, et al., 2009), y a su vez proyecta a las regiones dorsolateral (core) y

ventromedial (shell) del núcleo accumbens, ésta última fuertemente relacionada con la recompensa y la conducta motivada (Ikemoto, 2010).

La actividad dopaminérgica de este circuito se relaciona con la fase de búsqueda y aproximación (*wanting*) de la conducta motivada por estímulos recompensantes (Berridge, 2007; Berridge, et al., 2009; Peciña, et al., 2003), las señales que los predicen (Bassareo & Di Chiara, 1999; Blackburn, et al., 1989) y la actividad anticipatoria a la alimentación (Liu et al., 2012). Adicionalmente, participa en la regulación del miedo y la conducta de escape (Martínez, et al., 2008; Richard, et al., 2013), la novedad o discordancia de una recompensa respecto a lo esperado (Schultz, 1998), la valencia afectiva (estímulo aversivo o apetitivo) (Bassareo, et al., 2002) y la motivación para emitir respuestas costosas a través del tiempo aun en la ausencia de un reforzador primario (Salamone et al., 2003).

Dopamina en el circuito de la recompensa y conducta alimentaria

La ingesta de alimentos, al igual que otros estímulos reforzantes, aumenta la concentración de dopamina y sus metabolitos en el núcleo accumbens (Di Chiara & Imperato, 1988; Heffner et al., 1980; Hernandez & Hoebel, 1988) área tegmental ventral, hipotálamo posterior y la amígdala, los cuales regresan a niveles basales una vez terminada la ingesta (Heffner et al., 1980; Radhakishun et al., 1988; Yoshida et al., 1992). Específicamente, la actividad dopaminérgica se relaciona con la palatabilidad del alimento (Bassareo & Di Chiara, 1999; Bassareo et al., 2002; Martel, & Fantino, 1996; Rada et al., 2005) independientemente a los efectos metabólicos postprandiales de los alimentos, puesto que la sola estimulación orosensorial con alimento palatable produce un efecto reforzante, el cual es atenuado por fármacos antagonistas de los receptores D1 y D2 administrados en el accumbens (Hajnal, et al., 2004; Smith & Schneider, 1988).

En ratones hiperdopaminérgicos con *knock down* del transportador de dopamina al 90% se observa hiperfagia y aumento del peso corporal respecto a los ratones control *wild-type*; además adquieren y ejecutan con mayor eficiencia una respuesta para

obtener un alimento dulce (Peciña et al., 2003). Por el contrario, ratones deficientes de dopamina inducida por *knock out* del gen de la tirosina hidroxilasa de manera selectiva en neuronas dopaminérgicas del estriado se observan afagia y muerte por inanición, sin embargo, al restituir mediante vectores virales la producción de dopamina en el caudado-putamen central o lateral, pero no en el núcleo accumbens, se restablece la conducta de ingesta de alimento estándar, mientras que la restitución de la actividad dopaminérgica en el accumbens es suficiente para restablecer la preferencia por un alimento palatable (Szczyпка et al., 1999; Szczyпка et al., 2001).

Estos datos son consistentes con hallazgos en pacientes que padecen enfermedad de Parkinson y que están bajo tratamiento con L-Dopa o agonistas dopaminérgicos (pramipexol, rotigotina o entacapone), en quienes se ha observado hipersexualidad, un incremento en el IMC, episodios de atracones, ingesta nocturna y deseo intenso por alimentos palatables (Hinnell, et al., 2011; Nirenberg & Waters, 2006).

Alteraciones dopaminérgicas y conducta tipo atracón

La conducta de atracón está presente en trastornos como el TPA, la BN (American Psychiatric Association, 2022) y en más de la mitad de los casos de obesidad (de Zwaan, 2001; Gearhardt et al., 2012; Villagómez, et al., 2003); teniendo en común síntomas como la ingesta de grandes cantidades de alimentos palatables (American Psychiatric Association, 2022), impulsividad (Lawyer, et al., 2015; Pivarunas & Conner, 2015) y alteraciones en la motivación por los alimentos (Stice & Burger, 2012), sugiriendo que poseen mecanismos neurobiológicos en común (Davis, 2017).

La obesidad (Wang et al., 2001) y la bulimia (Broft et al., 2012) están relacionadas con una disminución de los sitios de unión para el [¹¹C]raclopride en el estriado. De manera similar, la respuesta dopaminérgica evocada está reducida respecto a sujetos control, y esta alteración está mediada por el alelo A1 del polimorfismo de un solo nucleótido SNP 18000497 (TaqI A1) que predice una baja expresión de los D2R en el

estriado, en el caso de la obesidad (Stice, et al., 2008); y por la frecuencia de los atracones, en el caso de la BN (Broft et al., 2012). En el aspecto conductual, en ambos trastornos hay evidencia de mayor sensibilidad al reforzamiento con alimentos palatables (Epstein et al., 2008; Schienle, et al., 2009).

De manera similar, en modelos animales se ha encontrado que la predisposición a la obesidad (OP) está relacionada con una menor densidad de neuronas positivas a TH, DAT, D2S y VMAT2 en la vía mesolímbica en ratas nonatas, comparados con sujetos resistentes a la obesidad (OR) (Geiger et al., 2008; Huang et al., 2006). En la vida adulta estas alteraciones persisten al haber una reducción en los niveles extracelulares de dopamina y sus metabolitos en el núcleo accumbens de manera basal, evocada por el consumo de alimentos palatables, la administración de D-anfetamina, y la estimulación eléctrica in vitro (Geiger et al., 2009; Rada, et al., 2010). Asimismo se ha encontrado que cuando los sujetos OP son alimentados *ad libitum* con alimentos altos en grasas y carbohidratos disminuye la expresión de los genes que codifican para los receptores D2 y D1 en el estriado dorsal y en el accumbens, respectivamente; mientras que con la misma dieta pero restringida (isocalórica) la expresión de los genes de los receptores D1 y D2 disminuye en el accumbens, aún cuando no existen diferencias en la ingesta calórica ni en el peso corporal respecto a los sujetos alimentados con dieta estándar (Alsiö et al., 2010). Estos datos sugieren que los déficits en las vías dopaminérgicas pueden ser un factor que predispone a la obesidad y que, por otra parte, la ingesta de alimentos palatables densamente calóricos pueden inducir alteraciones similares, aun cuando no se desarrolle obesidad.

Las implicaciones conductuales de las alteraciones dopaminérgicas estriatales son ilustradas en el estudio de Johnson y Kenny, (2010), el cual reporta que en ratas con acceso prolongado (18-23 h) a una dieta palatable por 40 días se observó una reducción de la expresión del receptor D2 en el estriado respecto a la de los sujetos con acceso restringido (1h) y la condición control (sólo alimento estándar). Esta alteración estaba acompañada de un aumento en los umbrales de reforzamiento por autoestimulación del hipotálamo lateral (LH) para los sujetos de acceso prolongado y el

desarrollo de CTA con una tendencia a aumentar los umbrales de reforzamiento en los sujetos de acceso intermitente, ambos comparados con la condición control. En el mismo sentido, cuando la CTA es inducida mediante acceso intermitente a sacarosa, en el estriado dorsal disminuyen los sitios de unión y la expresión del mRNA del D2R y aumentan para el D1R (Colantuoni et al., 2001; Spangler et al., 2004); en el núcleo accumbens, sin embargo, los hallazgos no han sido consistentes pues se ha encontrado una menor expresión del mRNA del D2R (Bello, et al., 2002; Spangler et al., 2004) o bien no se han encontrado diferencias en sus sitios de unión (Colantuoni et al., 2001). Por el contrario, el aumento en la expresión del receptor D2 y el DAT en el SNAcc inducidos por la administración de metilfenidato al igual que la administración sistémica de raclopride atenúan la CTA de alimento palatable (Bello & Hajnal, 2006; Rao, et al., 2008) y aumentan la ingesta de alimento estándar (Bello & Hajnal, 2006); mientras que la estimulación eléctrica profunda del SNAcc también reduce la CTA, efecto que es prevenido al administrar el antagonista D2/D3 raclopride (Halpern et al., 2013). Estos datos sugieren que la disfunción estriatal dorsal y/o ventral inducida por el consumo de alimento palatable y que está caracterizada por alteraciones en receptores D2, puede estar relacionada con cambios en la motivación (Lardeux et al., 2013; Wojnicki, et al., 2006), aunque estos hallazgos no siempre se han replicado entre estudios (*cf.* de Jong, et al., 2013; Rossetti, et al., 2014; Wojnicki, et al., 2010).

Basados en la evidencia farmacológica y genética que sugiere una hipofunción dopaminérgica y regulación a la baja del receptor D2 en otros trastornos relacionados al reforzamiento, como el alcoholismo y la obesidad Blum, et al., (1996) acuñaron el término Síndrome de Deficiencia de la Recompensa, el cual es un predictor de conductas impulsivas y adictivas relacionadas con una deficiencia bioquímica en los mecanismos de recompensa y que se manifiesta como la inhabilidad del individuo de obtener recompensa de las actividades cotidianas. Entonces, las personas obesas (y muy probablemente aquéllos con ingesta compulsiva tipo atracón) estarían predispuestos a usar la comida como medio para compensar temporalmente las deficiencias dopaminérgicas en el circuito de la recompensa (Blum, et al., 2013; Comings & Blum, 2000).

Sin embargo, la ingesta mediada por aspectos hedónicos en sujetos con TPA u obesidad puede ser explicada también por una respuesta exacerbada del sistema dopaminérgico y la facilitación en la señalización de los circuitos que regulan aspectos hedónicos de la ingesta (Stice & Burger, 2012). Por ejemplo, al comparar los alelos de los SNPs del gen DRD2 que codifica para el receptor D2 entre pacientes obesos con y sin TPA, se encontró que entre los sujetos con TPA es más frecuente el genotipo A2/A2 del SNP rs1800497 (gen ANKK1), relacionado con un incremento en la señalización dopaminérgica y metabolismo estriatal; el T/T del rs6277, relacionado con un alto potencial de unión al ligando natural; y el T- del rs2283265, relacionado a un decremento en la proporción de la isoforma corta (presináptica) del D2 respecto a la isoforma larga (Davis et al., 2012), y que los perfiles genéticos relacionados con la facilitación de la señalización dopaminérgica predicen la conducta de atracón, el deseo incontrolado de comer y la sobre ingesta inducida por factores emocionales (Davis et al., 2013). Al evaluar el SNP rs1800497 en conjunto con el SNP rs1799971 del gen OPRM (receptor opioide mu) y la motivación por la comida (*The Power of Food Scale*), se encontró que el 80% de los sujetos con genotipo A1- y G+ (que predice aumento en la función del receptor mu) presentaban TPA y puntuaciones altas en la escala de motivación por la comida, contrario a los sujetos con genotipo A1+ y G- de los cuales solo 35% padecían TPA (Davis et al., 2009). Los datos sugieren, a decir de los autores, que el TPA estaría relacionado con una hipersensibilidad del sistema de la recompensa que implicaría un incremento en la respuesta a las propiedades hedónicas del alimento y la motivación para involucrarse en conductas apetitivas.

En sujetos con IMC mayor a 25 y TPA moderado existe mayor activación de áreas relacionadas con el reforzamiento, como la corteza orbitofrontal (OFC), AVT, ínsula, núcleo caudado, putamen, y NAcc cuando se les presentan pistas asociadas a alimento altamente calórico (Filbey, et al., 2012; Schienle et al., 2009); y la activación de amígdala, putamen, insula, tálamo y AVT correlaciona directamente con los puntajes obtenidos en la escala *Binge Eating Scale* (BES) (Filbey et al., 2012).

Existe también evidencia que sugiere que la actividad dopaminérgica basal (Markianos, et al., 2013) y evocada por la administración de metilfenidato (Wang et al., 2011) está aumentada en sujetos obesos y con TPA, específicamente hay mayor liberación de dopamina en el núcleo caudado y putamen respecto a sujetos obesos sin TPA. Sin embargo, no se han encontrado diferencias en los sitios de unión para el [¹¹C]raclopride ni en la concentración de dopamina en núcleo accumbens entre sujetos con y sin TPA (Wang et al., 2011).

En modelos animales de CTA se ha reportado que la liberación de dopamina y su recambio en el accumbens shell incrementa durante el episodio de atracón y permanece igualmente elevada durante los días 1, 2 o 21, contrario a los sujetos con acceso *ad libitum* a sacarosa o a alimento estándar intermitente cuya respuesta dopaminérgica se habitúa y llega a niveles basales al día 21 (Hajnal et al., 2004; Rada et al., 2005). Por otra parte, Avena, et al., (2008) encontraron que la restricción alimentaria y la disminución de peso pueden potenciar el efecto del acceso intermitente a sacarosa sobre la liberación de dopamina en el accumbens; sin embargo, Chandler-Laney et al., (2007a) no encontraron tal efecto de la restricción crónica sobre la concentración de dopamina en muestras de tejido homogeneizado de núcleo accumbens de ratas.

Herramientas conductuales para evaluar la conducta alimentaria

Métodos operantes

La conducta operante es aquella que cumple dos condiciones: (1) es emitida por un organismo de manera libre, y (2) puede ser reforzada o castigada de manera que aumente o disminuya su probabilidad de ocurrencia, respectivamente (Toates, 2012). El término condicionamiento operante fue acuñado por Burrhus Frederic Skinner (1937) en el contexto de la fisiología del reflejo para distinguir el fenómeno en el que estaba interesado —la conducta que afecta al ambiente— del tema de interés Pavloviano (Staddon & Cerutti, 2003).

En la práctica, el condicionamiento operante es el estudio de la conducta mantenida por programas de reforzamiento, comúnmente en cajas de condicionamiento operante o de Skinner, usando un reforzador para motivar la respuesta de los animales, donde la unidad de medida más empleada es la tasa de respuesta. Sin embargo, cuando se estudia la motivación por el alimento en modelos animales este parámetro no siempre es un indicador confiable de la fuerza de reforzamiento (Collier, et al., 2022); en su lugar, el estándar más confiable es el punto de ruptura (*breaking point*) o razón terminal (Arnold & Roberts, 1997), obtenido a través de programas de reforzamiento de razón progresiva (*progressive ratio*; PR). Los PR fueron originalmente empleados para estudiar el reforzamiento por comida y leche azucarada (Hodos, 1961): en este procedimiento se le requiere al sujeto que emita un número progresivamente más alto de respuestas para obtener cada reforzador sucesivo. El punto de ruptura es definido como el número más alto de respuestas emitidas antes de una pausa de 15 minutos, por ejemplo. El punto de ruptura varía consistentemente con cambios en la magnitud del reforzador y la privación: a medida que la concentración de una solución de leche condensada dulce disminuye, el punto de ruptura también declina. Es importante mencionar que los animales mantenidos bajo alimentación *ad libitum* son tolerantes a razones notablemente altas, sugiriendo que los alimentos dulces son un potente reforzador en condiciones de saciedad en roedores (Hodos, 1961; Lardeux et al., 2013).

Análisis microestructural

Una práctica habitual en la investigación de la conducta alimentaria consiste en colocar a los animales en programas de entrenamiento cíclicos siendo forzados a comer en horarios específicos o bajo privación, para posteriormente cuantificar la cantidad de alimento consumido durante dicho periodo discreto. Sin embargo la conducta alimentaria se da de manera continua a través del tiempo, alternando periodos de ingesta y periodos donde no ocurre, mostrando una estructura particular. Estas consideraciones han incitado el desarrollo de ensayos conductuales más

sensibles que puedan detectar cambios sutiles en la disposición a comer, como el "análisis microestructural de la conducta alimentaria" (Blundell, 1984).

Este análisis permite observar diferencias conductuales sutiles ocasionadas por la administración de algunas drogas, distinciones entre la ingesta de alimento y la conducta alimentaria. Para ello define al "apetito" como el proceso que guía y dirige la ingesta una vez que se ha iniciado, el "hambre" se define como el proceso por el cual se estimula el inicio de la alimentación; la "satisfacción" entendida como el proceso que conduce a detener la ingesta de alimento y la "saciedad" se define como el estado fisiológico de inhibición sobre el próximo episodio de alimentación (Blundell, 1984; López, 1995).

El análisis de la conducta alimentaria a nivel micro, permite caracterizar de manera precisa lo que constituye un periodo de alimentación. De esta forma se han clasificado y medido categorías de la conducta alimentaria, identificando parámetros como el total de alimento ingerido, la latencia para iniciar el primer episodio de alimentación, la frecuencia y tamaño de los episodios, así como su duración y tasa local de alimentación (Mancilla et al., 1993).

Planteamiento del problema

La CTA se ha modelado en animales, en estos modelos se suelen emplear sujetos machos, aun cuando la conducta de ingesta de alimentos es sexualmente dimórfica (Eckel, 2011), y la conducta de atracón incide con mayor frecuencia en mujeres que en varones (Benjet et al., 2012; Galmiche et al., 2019). Estos estudios han demostrado que las ratas hembra son especialmente susceptibles de expresar la CTA, definida en términos de un aumento en la ingesta, sin embargo no se conocen las alteraciones en la microestructura de la alimentación asociadas al atracón (Babbs, et al., 2011; Calvez & Timofeeva, 2016; Hildebrandt, et al., 2014; Klump et al., 2011), por lo que es necesario caracterizar la CTA en un modelo de ratas hembra y explorar la relación de las variaciones hormonales con la ingesta, así como la microestructura de un episodio de atracón.

Los hallazgos de los experimentos con modelos animales de CTA y/o exposición crónica a alimentos palatables y algunos reportes clínicos con pacientes con conducta de atracón, son consistentes al señalar alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica en el estriado, y cambios en la motivación por alimentos palatables (Broft et al., 2012; Dalton et al., 2013; Davis et al., 2009; Davis et al., 2012; Epstein et al., 2007; Filbey et al., 2012; Johnson & Kenny, 2010; Lardeux et al., 2013; Mitchell et al., 1999; Rada et al., 2005; Schienle et al., 2009; Wojnicki et al., 2006). Se ha planteado que la CTA se relaciona con la hipofunción de la vía dopaminérgica y sus receptores, relacionados con la motivación, lo que promueve que el sujeto se involucre en conductas gratificantes para compensar dicha hipofunción (Bello & Hajnal, 2010; Blum et al., 2013; Blum et al., 2006; Comings & Blum, 2000). Sin embargo, también existe evidencia que relaciona la ingesta tipo atracón de alimentos palatables con una actividad dopaminérgica incrementada, que facilita su señalización, la motivación por la búsqueda de alimentos y su ingesta hedónica (Chandler-Laney et al., 2007a; Davis et al., 2009; Davis et al., 2012, 2013; Wang et al., 2011). De igual manera, los hallazgos sobre las alteraciones en la motivación, medidas mediante respuestas operantes, son inconsistentes (de Jong et al., 2013; Lardeux et al., 2013; Rossetti et al., 2014; Wojnicki

et al., 2010, 2006), lo cual deja sin aclarar en qué sentido se producen las alteraciones motivacionales en esta conducta.

Finalmente, los hallazgos referentes a la expresión del principal modulador de la liberación y recepción postsináptica de la señal dopaminérgica en la vía mesolímbica —el receptor D2 (Onali & Olanas, 1989; Wong et al., 1999)—, presentan evidencias inconsistentes entre sí al sugerir una disminución (Bello et al., 2002; Hajnal, Margas, & Covasa, 2008; Johnson & Kenny, 2010; Spangler et al., 2004) o un aumento (Huang et al., 2006; Sharma & Fulton, 2013; South & Huang, 2008) en roedores con CTA y/o acceso crónico a alimentos palatables.

Consecuentemente, en el presente trabajo se implementó un modelo de CTA en ratas hembra, se caracterizó la microestructura de la conducta alimentaria tipo atracón y los cambios en la motivación por el alimento palatable asociados a dicha conducta. También se determinaron los cambios en la expresión del receptor D2 del núcleo accumbens, y el papel que tiene este receptor en la expresión de la CTA. Los hallazgos de este trabajo aportan conocimiento de los mecanismos conductuales y neuroquímicos de la CTA, y sugieren al receptor D2 como posible blanco farmacológico para los trastornos con conducta de atracón.

Hipótesis

1. La cantidad de Kcal ingeridas durante los episodios de CTA en ratas será afectada por las fases de estro y diestro, medidas de manera indirecta a través de citología cervical.

2. En comparación con los grupos control, los sujetos con CTA presentarán alteraciones en la microestructura de la conducta alimentaria, caracterizadas por cambios en parámetros como la frecuencia y duración de los episodios alimentarios, así como de los periodos entre estos, la tasa local de alimentación, el tiempo de actividad, descanso y latencia para iniciar la ingesta. El bloqueo farmacológico del receptor D2 con una inyección intracerebral del antagonista Raclopride en el núcleo accumbens shell modificará la ingesta y la microestructura características de un episodio de atracón.

3. La motivación por un alimento dulce, medida intra grupo mediante un programa de razón progresiva, sufrirá alteraciones luego de la adquisición de la CTA en parámetros como el número de respuestas totales, la tasa de respuesta y los puntos de ruptura.

4. La expresión de la CTA estará relacionada con alteraciones en la expresión del receptor D2 del núcleo accumbens, en las terminales de las neuronas dopaminérgicas que se originan en el VTA y/o en los somas de las neuronas espinosas medianas GABAérgicas hacia las que proyectan

Objetivos

Objetivo general

Evaluar las alteraciones de la conducta de ingesta de alimentos en un modelo animal de conducta tipo atracón en ratas hembra.

Objetivos específicos

1. Evaluar dos modelos de CTA, describiendo sus efectos sobre la ingesta de alimento palatable, estándar y ganancia de peso corporal.

2. Evaluar la relación de las fases de estro y diestro con la CTA.

3. Determinar el efecto de la inducción de la CTA sobre la motivación por alimento palatable medida mediante un programa de reforzamiento de razón progresiva.

4. Caracterizar la microestructura de la CTA.

5. Determinar el efecto del bloqueo farmacológico del receptor D2 sobre la CTA y su microestructura.

6. Determinar el efecto de la CTA sobre la expresión de los receptores dopaminérgicos D2 del núcleo accumbens shell mediante inmunoblot e inmunofluorescencia.

Método

Sujetos

Como sujetos experimentales se emplearon 192 ratas hembra de la cepa Sprague Dawley con un peso de entre 180 y 200 gr (Proyecto Camina, Ciudad de México) o entre 250 y 300 g (Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México) al inicio de los procedimientos para inducir CTA. Los sujetos se mantuvieron bajo un ciclo invertido 12x12 h de luz-oscuridad con acceso libre a alimento estándar y agua, excepto en las condiciones que se especifica lo contrario. Los sujetos se habituaron a las condiciones de alojamiento por aproximadamente 10 días antes de iniciar los tratamientos. Todos los procedimientos empleados en el presente trabajo se llevaron a cabo conforme a la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999) con las especificaciones para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio.

Cirugía estereotáxica

Los sujetos fueron anestesiados con una mezcla de ketamina/xilacina (100 / 8 mg/kg i.p.) y se colocaron en un aparato estereotáxico. Se realizó un corte longitudinal en la piel del cráneo y con ayuda de una fresa dental se perforó el hueso de la región supradayacente del SNAcc. Una cánula guía de acero inoxidable (23 G, 15 mm; BD Precision Glide, Becton Dickinson and Co., Mexico) fue implantada estereotáxicamente en las coordenadas + 1.5 mm anterior a bregma; -1.2 mm. de la línea media; y -6 mm ventral a la duramadre (Palkovits, 1983) en el SNAcc derecho; la cánula fue fijada al cráneo con un tornillo de acero inoxidable y cemento acrílico dental. La incisión fue suturada con hilo de seda y los animales recibieron tratamiento con antibiótico (Enrofloxacin, 2.5 mg/kg i.m). Todos los sujetos tuvieron oportunidad de recuperarse tres días con alimento estándar *ad libitum* antes de cualquier manipulación experimental adicional.

Dieta

Se empleó alimento estándar para roedores de laboratorio Teklad Global 18% Protein Rodent Diet (Harlan Laboratories, Indianapolis; 3.1 kcal/g; calorías de proteína: 24%, calorías de grasa: 18%, calorías de carbohidratos: 58%), sacarosa al 10% w/v (Del Marqués, Monterrey, Mex.; 0.4 Kcal/ml) y crema de cacahuete (Jif Creamy Peanut Butter, The J.M. Smucker Company, Orville, OH, USA; 5.93 Kcal/gr). Para los experimentos de conducta operante se emplearon pellets de 45 mg de sacarosa con sabor a chocolate (Bio Serv, Frenchtown, NJ, USA).

Fármacos

Sal tartrato de S(-)-Raclopride (Ki 1.8 nM para receptor D2R) (Sigma Chemical Co. Toluca, México) diluido en solución salina estéril al 0.9%.

Aparatos

Para inducir estrés se usaron restrictores de movimiento de plexiglás de 6.6 cm de diámetro y 21.5 cm de largo (Plas-Labs, Inc., Lansing, MI, USA) o una caja de acrílico negro de 30 x 20 cm x 25 cm en cuya base (30 x 20 cm) se encontraba una parrilla metálica conectada a un estimulador digital programable (Controladores Eléctricos Digitales, Ciudad de México).

Para los experimentos de conducta operante se emplearon cajas de condicionamiento operante (Med Associates Inc., St. Albans, VT., USA) equipadas en su panel lateral con luces de iluminación general y de estímulos discriminativos, además de dos palancas retráctiles y en medio de éstas un comedero adjunto a un dispensador de pellets de 45 mg. Las cajas estaban contenidas dentro de cámaras sonoamortiguadas con un ventilador para suministrar aire fresco y ruido blanco. Los eventos y contingencias dentro de la caja de condicionamiento operante fueron monitoreados y controlados a través de una interfaz Smart Control Panel SG-716B

(Med Associates Inc., St. Albans, VT., USA) conectada a una PC con el software Med-PC (Med Associates Inc., St. Albans, VT., USA) y programas personalizados contruidos en lenguaje MedState Notation.

Para el registro de la microestructura de la conducta alimentaria se empleó una cámara para baja intensidad de luz, conectada a un circuito cerrado de televisión y una videgrabadora digital (Provision ISR sh-4050a5-8l(MM))

Inducción de la conducta tipo atracón

Para la inducción de la CTA se probaron dos modelos con evidencia de su capacidad para provocar una sobreingesta en ausencia de hambre fisiológica y selectiva para alimentos palatables: el modelo de restricción- realimentación crónica con estrés (Hagan et al., 2002), y el de acceso intermitente a solución de sacarosa (Avena et al., 2006).

Definición operacional de la conducta tipo atracón

En humanos un atracón se define como la ingesta de una gran cantidad de alimentos en un periodo breve de tiempo (American Psychiatric Association, 2022), sin embargo la cantidad de kilocalorías puede variar, yendo desde las 2,000 hasta las 20,000 kilocalorías por episodio (Cuadro & Baile, 2013; Guss, et al., 2002). En modelos animales similares a los aquí empleados en animales no restringidos se ha reportado un aumento de 50% a 53% en la ingesta en periodos de dos horas al comparar los sujetos con CTA con sus controles (Hagan et al., 2002; Rada et al., 2005), aunque también existen reporte de aumentos del 200% hasta aproximadamente 300% (Avena, et al., 2006; Zepeda-Ruiz, et al., 2020). Otro parámetro relevante es la proporción entre la ingesta en el periodo de atracón y la ingesta de 24 horas, Halpern, et al., (2013) definen el atracón como la ingesta del 25% del consumo calórico diario durante el periodo de registro del atracón. En la presente investigación un episodio de CTA es definido como la ingesta de alimento palatable en un periodo de 2 horas que es al

menos 50% mayor que la de sujetos bajo condiciones similares, y que además representa al menos el 25% de la ingesta calórica diaria.

Ciclos de restricción-realimentación y estrés con acceso a alimento palatable

Los sujetos fueron divididos en 4 grupos pareados por peso corporal (la media de los pesos de los grupos no fue significativamente distinta; ≈ 180 gr al inicio del experimento; datos no mostrados): un grupo Restricción ($n=4$), un grupo Estrés ($n=4$), otro grupo Restricción+Estrés ($n=4$) y finalmente un grupo Control ($n=4$). El modelo constó de tres a cuatro ciclos consecutivos, cada uno compuesto por dos fases, la primera de restricción-realimentación, donde los sujetos de los grupos con restricción fueron alimentados con 66% del consumo de alimento estándar de los sujetos no restringidos durante 5 días, seguidos de 6 días de realimentación, 2 días con alimento palatable (crema de cacahuete) y alimento estándar *ad libitum* y los 4 días restantes sólo con alimento estándar; la segunda fase, de estrés, se administró un estímulo estresor (choque eléctrico o restricción de movimiento) a los sujetos de los grupos con estrés y enseguida se registró el consumo de alimento palatable y estándar a las 2, 4 y 24 horas posteriores.

Durante la fase de restricción-realimentación sólo los sujetos de los grupos Restricción y Restricción+Estrés se restringieron de alimento, mientras que los sujetos de los grupos Estrés y Control permanecieron con alimento estándar *ad libitum*. Independientemente del grupo, todos los sujetos tuvieron acceso a alimento estándar y palatable durante la fase de realimentación. Al día siguiente, una hora y media después de iniciada la fase de oscuridad (9:30 am) sólo los sujetos de los grupos Estrés y Restricción+Estrés se trasladaron a una habitación distinta de dónde se alojaron y, en 2 experimentos con grupos independientes, se probaron dos estímulos estresores distintos: la administración de 4 choques eléctricos de 0.6 mA (con intervalos de 15 segundos entre ellos), mediante la parrilla metálica del piso de la cámara conectada al estimulador eléctrico (tiempo total dentro de la cámara 87 segundos), o bien la inmovilización por 30 minutos en un restrictor de plexiglás. Por su parte, los sujetos de

los grupos Restricción y Control permanecieron en su caja de alojamiento sin alimento y sin agua (experimento de estrés por inmovilización); o bien, después de lavar y desodorizar la cámara de administración de choques eléctricos, los sujetos del grupo Restricción y Control permanecieron 87 segundos dentro de la cámara de choques eléctricos con el estimulador eléctrico apagado (experimento de estrés por choques eléctricos). Este mismo día, dos horas posteriores al inicio de la fase de oscuridad (10:00 am) se colocó la crema de cacahuete en una caja de Petri fijada en una pared lateral de la caja-habitación fijada con cinta de doble cara adhesiva; los alimentos estándar y palatable fueron pesados a las 2, 4 y 24 horas posteriores. Los datos de ingesta en gramos se convirtieron a Kcal, el peso de los sujetos fue registrado al inicio del experimento y al final de cada una de las fases de restricción y de realimentación.

El experimento se realizó por duplicado en grupos independientes (es decir, $n= 16$ por cada experimento) probando como estímulo estresor la administración de choques eléctricos o la inmovilización por 30 minutos en un restrictor de plexiglás en experimentos independientes. El procedimiento se ilustra en la tabla 1.

	Días 1 - 5	Días 6 y 7	Días 8 - 11	Día 12	24 hrs posteriores
Restricción de				Estrés.	Registro de
alimento			Alimento	Choques o	ingesta 2, 4 y
estándar al	66%	Palatable +	estándar	inmovilización	24 horas
		estándar			
Control		✓			✓
Restricción	✓	✓	✓		✓
Estrés		✓		✓	✓
Estrés + restricción	✓	✓	✓	✓	✓

Tabla 1. Distribución de las manipulaciones experimentales a lo largo de un ciclo según el grupo, de acuerdo al modelo de restricción-realimentación + estrés. Lo experimentos constaron de 4 ciclos (experimento con choque eléctrico) o 3 ciclos (experimento con inmovilización).

Acceso intermitente a una solución de sacarosa

Se expusieron a tres grupos de ratas pareadas por peso corporal (entre 250 y 300 gr al inicio del experimento) a distintos regímenes de acceso a alimento palatable (sacarosa 10% w/v). En breve, el grupo Ad Libitum ($n=13$) tuvo acceso al alimento palatable 24 horas al día, el grupo Intermitente ($n=16$) 2 horas al día 4 horas posteriores al inicio de la fase de oscuridad (12:00 pm), y el grupo Control ($n=14$) no tuvo acceso al alimento palatable. Todos los grupos se mantuvieron con acceso a alimento estándar y agua corriente sin restricciones. La solución de sacarosa fue preparada diariamente. Las condiciones asignadas a cada grupo se mantuvieron por 28 días. La ingesta de alimento palatable y estándar fue registrada diariamente (en gramos, posteriormente convertida a Kcal) en los tres grupos durante las dos horas en las que el grupo Intermitente tuvo acceso a la solución de sacarosa, y el peso corporal fue registrado al inicio del experimento y posteriormente de manera semanal. En una muestra de cada grupo (Control $n=6$; Intermitente $n=6$; Ad libitum $n=4$) se registró el consumo de alimento estándar y palatable a las 24 horas durante los últimos 4 días del protocolo. Este modelo de CTA fue el que se mantuvo para todos los experimentos posteriores.

Determinación de la fase del ciclo de estro

Una vez que los sujetos llegaron al bioterio, durante el tiempo de habituación a las condiciones experimentales y antes de realizar cualquier manipulación experimental, se determinó diariamente la fase del ciclo estral en la que se encontraban por al menos dos ciclos (aproximadamente 10 días) mediante citología exfoliativa vaginal (Marcondes et al., 2002), de manera que todos los sujetos comenzaran el protocolo de acceso a sacarosa en la mitad de su fase de diestro. A lo largo de todo el protocolo de entrenamiento, aproximadamente media hora antes del inicio de la fase de oscuridad (07:30 am), se tomó una muestra del lumen cervical de la rata con ayuda de un hisopo de algodón humedecido en solución salina fisiológica. La muestra se colectó en un portaobjetos y fue fijada con calor, para posteriormente ser teñidas con violeta de cresilo al 1% por 5 minutos. El exceso de tinte fue lavado con agua destilada y se

examinó la muestra en un microscopio de luz a 100X. Las fases de diestro y estro se determinaron tomando en cuenta la proporción relativa de tres tipos de células en las muestras (Figura 4). Los datos de ingesta de sacarosa y alimento estándar en cada semana del protocolo fueron agrupados y comparados entre fase de estro y diestro. Adicionalmente se registraron y compararon el número de ciclos completos de estro de cada grupo a lo largo de todo el experimento ($n= 5/\text{grupo}$).

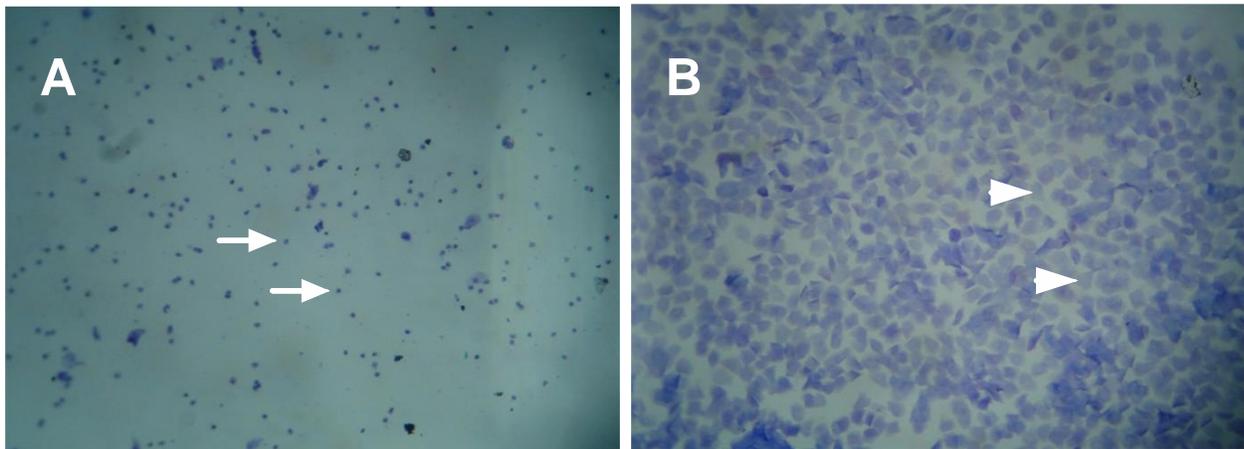


Figura 4. Microfotografías representativas de la citología cervical. Durante la fase de diestro (A) se aprecian pocas células nucleadas y anucleadas, mientras que los leucocitos son abundantes (flechas). Durante la fase de estro (B) las células cornificadas anucleadas son las predominantes (puntas de flecha). Magnificación: 100X.

Conducta operante y determinación de puntos de ruptura

Los sujetos de los 3 grupos ($n= 5/\text{grupo}$) fueron sometidos a entrenamiento de una respuesta operante, y sus puntos de ruptura fueron obtenidos antes y después de la inducción de la CTA. En la fase de entrenamiento los sujetos fueron expuestos a 2 sesiones de habituación de 30 minutos cada una, bajo un programa de intervalo variable 60s. Los siguientes 7 días, los sujetos fueron sometidos a sesiones de 20 minutos de entrenamiento para presionar la palanca bajo el siguiente protocolo: el primer día bajo un programa razón fija 1 (RF1), el segundo día bajo un programa razón fija 2 RF2, y el resto de los días bajo un programa razón fija 5 (RF5). Todas las sesiones terminaron cuando el sujeto consiguió los 30 reforzadores disponibles (pellet

de sacarosa) o bien al transcurrir el tiempo fijado para cada sesión de 30 minutos. Cuando el sujeto fallaba en adquirir la respuesta en la primera sesión, esta fue entrenada mediante moldeamiento por aproximaciones sucesivas (Catania, 1979 citado en Domjan, 1998).

En la Fase de determinación de Puntos de Ruptura (BP) los sujetos fueron expuestos a un programa de razón progresiva (RP) en el que los requerimientos en la respuesta para obtener un reforzador se incrementaron de manera progresiva de acuerdo con la siguiente serie: 1, 2, 4, 9, 12, 15, 20, 25, 32, 40, 50, 62, 77, 95, 118, 145, 178, 219, 268, 328. Los valores anteriores se obtienen mediante la ecuación: Razón = $[5e(0.2 \times \text{número de ensayo})] - 5$ (Floresco, et al., 2008; Richardson & Roberts, 1996). La sesión de RP terminó cuando el sujeto falló en obtener al menos una recompensa en 4 minutos y se consideró como BP la razón completada antes de que la sesión terminara.

Posteriormente los sujetos fueron sometidos al protocolo de CTA con acceso intermitente a sacarosa excepto que, una vez por semana, los sujetos de los tres grupos fueron restringidos de alimento estándar y/o solución de sacarosa, por 4 horas al inicio del ciclo de oscuridad y se les expuso a una sesión con el programa de RF5 con el fin de evitar un deterioro en la respuesta previamente establecida. Los datos de ingesta de solución de sacarosa y alimento estándar de estos días fueron excluidos de análisis posteriores. Concluido el protocolo de CTA, todos los sujetos regresaron a una dieta estándar *ad libitum* y sus Puntos de Ruptura (BP) y Tasa de respuesta fueron nuevamente determinados (Post acceso a sacarosa).

Los datos de los ensayos completados de los últimos 3 días con estabilidad al 80% fueron usados para los análisis estadísticos, tanto de la fase pre acceso a sacarosa como de la fase post acceso a sacarosa. De los 15 sujetos, 11 cumplieron el criterio de estabilidad en los primeros 5 días de evaluación pre acceso a sacarosa; mientras que en la evaluación post acceso 12 sujetos cumplieron el criterio en los primeros 6 días de evaluación. Ningún sujeto en cualquiera de las dos evaluaciones

demoró más de 11 sesiones en alcanzar el criterio de estabilidad. El desarrollo de este procedimiento se muestra en la Tabla 2.

Las sesiones de entrenamiento en la respuesta operante así como las evaluaciones de los puntos de ruptura se realizaron entre las 10:00 am y 2:00 pm (2 a 6 horas posteriores al inicio de la fase de oscuridad).

Fase				
	Entrenamiento	Puntos de ruptura	Protocolo conducta tipo atracón (CTA)	Puntos de ruptura
Programas	IV 60, RF1, RF2 y RF5	Razón Progresiva	RF5 una vez a la semana	Razón Progresiva
Dieta	Estándar <i>ad libitum</i>	Estándar <i>ad libitum</i>	Según el protocolo de conducta tipo atracón. Restricción 4 horas una vez a la semana.	Estándar <i>ad libitum</i>

Tabla 2. Dietas y programas en orden cronológico (según la flecha) a los que fueron expuestos los sujetos a fin de obtener sus puntos de ruptura.

Análisis microestructural de la conducta de ingesta de alimentos

En el último día de entrenamiento en el modelo de CTA (día 28), un grupo de sujetos ($n=15$; 5/grupo) fue video grabado por 60 minutos durante el intervalo en que los sujetos del grupo Intermitente expresaban la conducta tipo atracón (12:00 pm) y la microestructura fue determinada (Blundell, 1986) computando los siguientes parámetros:

1. **Frecuencia:** es el número de episodios alimentarios en el registro continuo de 60 minutos. Un episodio alimentario es un periodo de alimentación no interrumpido por otra conducta.

2. *Duración (s)*: es el tiempo total de ingesta dividido entre la frecuencia de los episodios alimentarios.
3. Intervalos entre episodios alimentarios (s); es la media de tiempo que transcurre entre un episodio alimentario y otro.
4. *Latencia (s)*: es el tiempo que tarda un sujeto en iniciar el primer episodio alimentario.
5. *Tasa local de alimentación (kcal/Duración)*: es la proporción de alimento ingerido por unidad de tiempo (ingesta total en kcal/Duración promedio).
6. *Actividad (s)*: tiempo en el que el sujeto realizaba conductas diferentes a alimentarse, beber o descansar, por ejemplo olfatear, levantarse en sus patas traseras, acicalarse, desplazarse dentro de su caja habitación y movimientos no ambulatorios.
7. *Descanso (s)*: inactividad con o sin los ojos cerrados, con la cabeza de la rata en el piso de la caja habitación.

Microinyecciones intracerebrales de Raclopride

Un grupo independiente de sujetos del grupo Intermitente ($n=4$) fue canulado en el SNAcc unilateralmente, y luego del periodo de recuperación de al menos tres días con alimento estándar *ad libitum*, se continuó con el acceso intermitente a sacarosa hasta que presentara un consumo estable similar a su consumo previo a la cirugía por 3 días consecutivos. Al quinto día se realizó una inyección simulada (*mock injection*), en la que se manipuló y colocó el inyector en la cánula guía del sujeto durante 3 minutos en condiciones similares a las de una inyección real, y al día siguiente 3.5 horas después del inicio de la fase de oscuridad se administró a través de la cánula guía el tratamiento farmacológico (0.5 μ l de raclopride 18 nM, a una velocidad de infusión de 0.25 μ l x minuto); es decir, las evaluaciones farmacológicas se llevaron a cabo a la misma hora en que los sujetos solían tener acceso a la solución de sacarosa (12:00 pm).

Posterior a las microinyecciones los sujetos fueron devueltos a sus cajas habitación, se les dio acceso a alimento estándar, agua corriente y sacarosa al 10% en

bebederos separados. Los sujetos fueron video grabados y se determinó la microestructura de su conducta alimentaria.

Disección e histología de tejido adiposo

Dado que el acceso a dietas altas en carbohidratos puede provocar la acumulación de tejido graso excesivo en algunos depósitos corporales, así como inflamación de los adipocitos (Fonseca et al., 2020; Sánchez-Tapia, et al., 2019), ambas alteraciones relacionadas a disfunciones metabólicas (Burchfield et al., 2018), se exploró también si la exposición diferencial a sacarosa está asociada con alteraciones en la acumulación de grasa corporal o en la morfología de los adipocitos. Al final de los experimentos los sujetos fueron sacrificados con una sobredosis de pentobarbital sódico intraperitoneal ($n= 4/\text{grupo}$), se extrajeron los depósitos de grasa inter-escapular, mesentérico, retroperitoneal, perirenal y gonadal y se pesaron para su comparación posterior (Mann, et al., 2014). Las medidas fueron expresadas como la normalización del peso del depósito de grasa en mg por cada 100 gr de peso corporal.

Muestras independientes de tejido adiposo mesentérico ($n= 4/\text{grupo}$) fueron extraídas y fijadas en paraformaldehído al 4%, posteriormente deshidratadas en alcohol y embebidas en parafina ParaPlast® (Sigma Aldrich, Toluca, México). Los bloques de parafina fueron cortados en rebanadas de 20 μm de grosor, hidratadas y teñidas con hematoxilina-eosina. Una vez teñidos, las rebanadas de tejidos fueron deshidratadas y preservadas en Entellan®. Los especímenes fueron examinados usando un microscopio de luz (Leica DM 500) y una cámara digital acoplada (Leica ICC 50 HD), y se capturaron microfotografías con una magnificación de 100X. Se seleccionaron dos campos por sujeto de manera aleatoria y se determinó el área de cada adipocito en el campo (μm^2) con el plug-in Adiposoft (Galarraga et al., 2012). Las áreas de los adipocitos observados fueron comparadas entre grupos (grupo Control $n= 443$; grupo Intermitente $n= 460$; grupo Ad libitum $n= 469$).

Determinación de la expresión de receptores D2 del SNAcc mediante inmunoblot

Sujetos sometidos al protocolo de CTA (12 sujetos por grupo, Control, Intermitente y Ad libitum) fueron sacrificados, las muestras de tejido del SNAcc de cada grupo fueron divididas (4 sujetos por grupo) antes de homogenizarse, de manera que el experimento se pudiera llevar a cabo por triplicado en muestras de tejido independientes ($n=3$ muestras de homogenados independientes por grupo).

Los sujetos fueron decapitados sin anestesia, sus cerebros se extrajeron y rápidamente fueron transferidos aCSF con la siguiente composición (nM): 118.25 NaCl, 1.75 KCl, 1 MgSO, 1.25 KH₂PO₄, 25 NaHCO₃, 2 CaCl y 10 D-glucosa. El cerebro fue fijado en una caja de Petri llena de aCSF a 4°C y con ayuda de un vibrátomo (Campden Inc., Cambridge UK) se obtuvieron cortes coronales de 300 µm que contenían la porción shell del núcleo accumbens que posteriormente fue disecada con un sacabocados. Las muestras de tejido se suspendieron y homogenizaron en sacarosa 0.32 M, se centrifugaron a 3000 rpm a 4°C por 15 minutos. El sobrenadante fue reservado (muestra de proteínas totales) y la pastilla de precipitado fue descartada. Se añadió a las muestras un coctel de anti-proteasas y anti-fosfatasa a base de PMSF (Thermo Fisher Scientific) y cOmplete Roche (Sigma-Aldrich) en una proporción de 5 y 10 µl por cada 500 µl de muestra, respectivamente. Las muestras fueron sonicadas por 20 segundos al 30% de potencia con un sonicador de 130 Watt (Cole-Parmer 130-Watt ultrasonic processor), y se tomaron alícuotas de 3 µl de cada muestra para determinar su concentración de proteínas mediante el método de Bradford. Se agregó buffer muestra (25 ml 1 M Tris-HCl ph 6.8; 0.5 ml de agua desionizada, 1 g de SDS, 0.8 ml de azul de bromofenol al 0.1%, 4 ml de glicerol, 2 ml de β-mercaptoetanol 14.3 M) a todas las muestras en una proporción de 3:1 y fueron hervidas en baño maría por 10 minutos. Cantidades iguales de proteína (50 µg) así como un marcador de peso molecular (10-250 kDa, Precision Plus Protein, Bio-Rad Laboratories, Inc.) fueron cargados en geles de poliacrilamida al 30% y separados mediante electroforesis, posteriormente fueron transferidas a membranas de PVDF y bloqueadas con leche sin grasa al 5% en TBS-tween 0.1% en agitación constante por 2 horas (Rangel-Barajas et al., 2011).

Las membranas se incubaron con los anticuerpos primarios rabbit anti-D2R (Millipore AB5084P) en TBS-Tween 1:800, 4°C por 12 hrs en agitación constante; o mouse anti-Actina (donado generosamente por el Dr J. M. Hernández, Departamento de Biología Celular, CINVESTAV) en TBS-tween 0.1% 1:250, 4°C por 2 hrs en agitación constante.

Luego de realizar lavados con TBS-Tween, las membranas fueron incubadas con sus respectivos anticuerpos secundarios: HRP anti-rabbit (Abcam ab97051) en TBS-Tween 1:2000 a temperatura ambiente por 2 horas; o bien HRP anti-mouse (Life Technologies 62-6520) en TBS-Tween 1:2000 a temperatura ambiente por 2 horas.

La detección se llevó a cabo con el sistema de detección por quimioluminiscencia ECL Plus (General Electric) usando placas fotográficas de alta sensibilidad (Amersham Hyperfilm ECL) (Cruz-Trujillo et al., 2013; Rangel-Barajas et al., 2011). La banda ubicada en el peso molecular de 50 KDa correspondió a la asociada al receptor D2, mientras que las bandas ubicadas en 37 KDa correspondieron a la actina.

La densidad óptica correspondiente a la proteína de D2R fue normalizada para la densidad óptica correspondiente de la proteína actina determinada en cada muestra; los cambios en la densidad óptica fueron comparados entre grupos. Brevemente, las placas fotográficas fueron digitalizadas en imágenes de 8 bits; empleando la herramienta de analizador de geles del software ImageJ, las ROI (bandas correspondientes a cada carril, muestras y controles de carga) fueron definidas y sus perfiles fueron trazados (representación gráfica de la densidad relativa de la banda) y cuantificados (Gassmann, et al., 2009).

Inmunofluorescencia anti- D2R, GAD67 y TH

Posterior al entrenamiento en el modelo de CTA, un grupo de sujetos ($n=12$) fue sacrificado y se determinó la inmunorreactividad para el D2R en neuronas positivas a

TH o positivas a GAD67 en cortes de encéfalo que contenían el SNAcc. Los sujetos fueron anestesiados con pentobarbital sódico (36 mg/Kg de peso, i.p.) y se perfundieron de manera transcardiaca con ~300 ml de PBS/15 minutos y posteriormente con ~300 ml PFA al 4% en PBS. Se extrajo el encéfalo y se fijó por 24 horas en PFA 4% y 48 horas en sacarosa al 30%. Por medio de un criostato se obtuvieron cortes coronales de 20µm que contenían el SNAcc. Los cortes fueron tratados con borohidruro de sodio en PBS al 1%, luego fueron hervidos por 10 min en baño maría en buffer de citrato de sodio 0.01M, se bloquearon en solución de lavado por 2 horas [BSA 1%, suero Normal Donkey Serum 5% (Abcam ab7475), suero Normal Goat Serum 5% (Merk Chemicon s26100ml) y azida de sodio 0.02%] y se permeabilizaron por 30 minutos (Tritón x100 al 0.3% en solución de lavado).

Las muestras fueron incubadas por 72 horas a 4°C en agitación constante con los anticuerpos primarios rabbit anti-D2R (Millipore AB5084p; 1:400) y mouse anti-TH (T1299 Sigma-Aldrich; 1:400) o bien rabbit anti-D2R y mouse anti-GAD67 (Millipore Mab5406; 1:400) para colocalizar receptores D2 y TH, o receptores D2 y GAD67, respectivamente. Posteriormente se incubaron por 24 horas a 4°C en agitación constante con los anticuerpos secundarios Alexa Fluor 488 Donkey anti-rabbit (Invitrogen H21206; 1:200) y Alexa Fluor 594 Goat anti-mouse (Invitrogen A11005; 1:200). Todos los anticuerpos fueron diluidos en la solución de lavado. Una muestra independiente de tejido fue usada como control negativo, incubándola únicamente con los anticuerpos secundarios. Finalmente, las muestras fueron montadas en portaobjetos con un medio de montaje VECTASHIELD® con DAPI (Abcam ab 104139) para marcar núcleos, se cubrieron con cubreobjetos, se sellaron con barniz y fueron almacenadas en oscuridad a 4° C hasta su uso.

Las muestras fueron examinadas en un microscopio láser confocal (Leica-microsystems SP8) en el cual se adquirieron imágenes de 1024 x 1024 pixeles con 7 cortes ópticos consecutivos a intervalos de 4.626 µm en el eje Z. Los fluoróforos de las muestras fueron excitados a 488 nm (para FITC; verde), 540 nm (para TRITC; rojo) y 650 nm (para CY5; azul). Posteriormente las imágenes fueron analizadas con el

software de acceso libre ImageJ (NIH, Bethesda, MD). Las densidades ópticas de las ROIs fueron cuantificadas; en breve, para cada muestra los 7 cortes ópticos de los 3 canales (rojo: alexa 594; verde: alexa 488; azul: DAPI) fueron superpuestos y proyectados sobre el eje Z (intensidad promedio) para identificar las ROIs. En cada ROI los cortes ópticos en los que no se identificó señal en el canal verde (alexa 488) fueron descartados, y los restantes fueron proyectados nuevamente sobre el eje Z y la media de la señal de dicho canal fue cuantificada (la suma de la densidad óptica de todos los píxeles de la ROI, dividida entre el total de los píxeles).

En el caso de las muestras incubadas con los anticuerpos rabbit anti-D2R y mouse anti-TH la señal en el canal verde correspondió a la inmunorreactividad del D2R en neuronas dopaminérgicas; mientras que para las muestras incubadas con los anticuerpos rabbit anti-D2R y Mouse anti-GAD67, dicha señal correspondió a la inmunorreactividad del D2R en neuronas GABAérgicas.

Para los análisis cuantitativos las imágenes fueron procesadas sin ajustes de contraste o ganancia; mientras que para las figuras representativas de microscopía confocal, dichos parámetros fueron ajustados con ImageJ y las imágenes resultantes fueron montadas con Adobe Photoshop (versión 21.0.3; Adobe Systems Inc.) para fines ilustrativos. Las densidad óptica media (sumatoria de la densidad óptica de todos los píxeles de la ROI / número total de píxeles de la ROI) de las regiones de interés fueron comparadas entre grupos, según se muestra en la Tabla 3.

Análisis Histológico

Los sujetos canulados en el SNAcc fueron sacrificados con una dosis letal de pentobarbital sódico, el encéfalo fue extraído, fijado con formaldehído al 10% por al menos un día y seccionado en cortes coronales de 300 μm para determinar los sitios reales de inyección. Los datos de aquellos sujetos cuyas inyecciones se registraron fuera de la región de interés se excluyeron del análisis estadístico.

Diseño experimental para inmunohistoquímica		
	D2R - TH	D2R - GAD67
Control	2 sujetos	2 sujetos
	7 cortes ópticos por sujeto	7 cortes ópticos por sujeto
	9 ROIs	14 ROIs
Intermitente	2 sujetos	2 sujetos
	7 cortes ópticos por sujeto	7 cortes ópticos por sujeto
	8 ROIs	12 ROIs
Ad libitum	2 sujetos	2 sujetos
	7 cortes ópticos por sujeto	7 cortes ópticos por sujeto
	7 ROIs	7 ROIs

Tabla 3. Se muestran los tratamientos inmunohistoquímicos a los que se sometieron los tejidos de los diferentes grupos. Por cada condición se usaron 2 sujetos y de cada muestra se obtuvieron 7 cortes ópticos, de los cuales se pudieron obtener de 8 a 14 ROIs (regiones de interés).

Diseño experimental y procedimiento

El estudio fue diseñado para emplear la menor cantidad de animales posible, por lo que algunos sujetos estuvieron sometidos a más de una condición experimental. En la Tabla 4 se resume el diseño experimental empleado posterior a la implementación del modelo de conducta tipo atracón.

Análisis estadístico.

El peso corporal y el cambio del peso (Δ) de los sujetos fueron comparados mediante una ANOVA de dos entradas de medidas repetidas, usando los factores Grupo y Tiempo (Semana o ciclo), seguida de la prueba *post hoc* de Tukey para determinar la fuente de la significancia. Para el experimento de ciclos de restricción-

realimentación, la ingesta de alimento estándar y palatable en kcal fue comparada usando ANOVAs de 2 entradas, con los factores Estrés (estrés y sin estrés) y Restricción (restricción y sin restricción), seguidas de la *post hoc* de *Tukey* cuando se requirió; mientras que para el modelo de acceso intermitente a sacarosa la ingesta en kcal se comparó usando un ANOVA de dos entradas con los factores Grupo x Tiempo (días) seguida de la prueba *post hoc Tukey* para las comparaciones múltiples.

La ingesta calórica (alimento estándar y sacarosa) durante las fases del ciclo de estro fue comparada usando ANOVAs de dos entradas considerando la fase de estro (estro y diestro) y grupos (Control, Intermitente y Ad libitum) como factores entre grupos.

Para calcular la significancia de las diferencias en las evaluaciones operantes (tasa de respuesta y puntos de ruptura) se emplearon ANOVAs de dos entradas, considerando la exposición a la solución de sacarosa (antes del acceso a la sacarosa, después del acceso a la sacarosa) como el factor entre grupos y Control, Intermitente y Ad libitum como los grupos.

Debido a que los datos de la caracterización de la microestructura alimentaria no se distribuyeron normalmente (prueba de *Shapiro-Wilk*) y/o las varianzas no fueron uniformes, los datos fueron transformados por transformación de raíz cuadrada (Field, 2013), posteriormente los valores atípicos fueron identificados y removidos de acuerdo a la prueba de Grubb, finalmente se empleó un ANOVA de una entrada para revelar las diferencias entre grupos (Control, Intermitente, Ad libitum e Intermitente + raclopride) en la microestructura de la conducta alimentaria (duración y frecuencia de episodios alimentarios, intervalos entre comidas, latencia, tasa local de alimentación, actividad y descanso). Los ANOVAs significativos fueron seguidos por la prueba *post hoc Bonferroni*.

La acumulación de tejido graso (mg/100 de peso corporal) fue comparada mediante una ANOVA de 2 entradas usando los factores Grupo (Control, Intermitente y

Ad libitum) y Depósito de grasa (mesentérico, gonadal, inguinal, retroperitoneal, perirenal, tejido adiposo pardo interescapular y total), seguida de la prueba *post hoc* de Tukey cuando fue apropiado. Mientras que el tamaño de los adipocitos del tejido mesentérico (en μm^2) fue comparado entre grupos (Control, Intermitente y Ad libitum) mediante un ANOVA de una entrada, seguida de la prueba *post hoc* Tukey para determinar la fuente de la significancia.

Los cambios en la expresión relativa del receptor D2 fueron comparados mediante la prueba estadística de *Kruskal-Wallis*, seguida de la prueba *post-hoc* de *Dunn*.

Los datos de los experimentos de inmunohistoquímica mostraron una distribución normal, según la prueba de *Shapiro-Wilk*. La densidad óptica media de la inmunorreactividad del D2R en neuronas TH+ y GAD67+ fue comparada entre grupos mediante un ANOVA de una entrada, y las comparaciones múltiples se llevaron a cabo mediante la prueba *post hoc* de *Tukey*. Los resultados de todos los experimentos son mostrados como la media \pm el error estándar de la media (S.E.M).

Experimento 1	Habitación.	Sincronización de ciclo de estro.	Inducción de CTA. Determinación de fase estral.	Cirugía / recuperación / reentrenamiento.	Inyección intracerebral de raclopride.	Microestructura e ingesta.	Histología cerebral.
Experimento 2	Habitación.	Sincronización de ciclo de estro.	Inducción de CTA. Determinación de fase estral.	Cirugía / recuperación / reentrenamiento.	Inyección intracerebral de raclopride.	Microestructura e ingesta.	Histología cerebral.
Experimento 3	Habitación.	Adquisición de conducta operante. Determinación de puntos de ruptura.	Inducción de CTA. Mantenimiento de la respuesta.	Determinación de puntos de ruptura.	Western Blot anti-D2R y anti-actina.		
Experimento 4	Habitación.		Inducción de CTA.	Dissección de tejido adiposo e histología de adipocitos.	Western Blot anti-D2R y anti-actina.		
					Western Blot anti-D2R y anti-actina.		
					Dissección de tejido adiposo e histología de adipocitos.		

Tabla 4. Diseño experimental del estudio. Todos los sujetos fueron habituados a las condiciones estándar de laboratorio previo a las manipulaciones experimentales. En todos los experimentos la conducta tipo atracción (CTA) fue inducida mediante el modelo de acceso intermitente a sacarosa (3 grupos: Control, Intermitente y Ad libitum). En los experimentos 1 y 2, el primer día del modelo estuvo sincronizado con la mitad del ciclo de estro, y durante todo el protocolo se determinó diariamente la fase de estro. En el experimento 3 se evaluaron los puntos de ruptura antes y después del modelo de CTA. Al finalizar el protocolo de CTA, una muestra de sujetos de los 3 grupos se usaron para los experimentos de microestructura alimentaria y prueba farmacológica en los experimentos 1 y 2. Los experimentos de western blot anti-D2R se llevaron a cabo por triplicado al finalizar el protocolo de CTA en los experimentos 1, 3 y 4; de manera similar, al concluir los experimentos conductuales, una parte de los sujetos se empleó para los experimentos de inmunofluorescencia anti-D2R. -TH. -GAD67 (experimentos 2. 3. 4) y para la disección e histología del tejido adiposo (experimentos 3 y 4).

Resultados

Los resultados de los experimentos de acceso intermitente a sacarosa, ciclo de estro, acumulación de tejido adiposo, motivación por el alimento palatable, microestructura de la conducta alimentaria, y bloqueo farmacológico del receptor D2 fueron previamente publicados en Suárez-Ortiz et al., (2018).

Implementación de un modelo de conducta tipo atracón

A fin de implementar un modelo que replicara de manera consistente una conducta similar al atracón (aumento en la ingesta de un alimento palatable durante un periodo discreto en ausencia de hambre fisiológica) se probaron dos modelos de manera secuencial. El primer modelo consistió en ciclos sucesivos de restricción y realimentación con alimento palatable, seguidos de la administración de un estímulo estresor que precipitaría el atracón. Dos estímulos estresores fueron probados en experimentos independientes: la administración de choques eléctricos y la restricción de movimiento (inmovilización).

En el experimento en que se probaron los choques eléctricos como estímulo estresor se encontraron efectos de los factores Grupo ($F_{(3, 81)} = 74.59$; $p < 0.0001$) y Tiempo ($F_{(8, 27)} = 92.78$; $p < 0.0001$) sobre el peso de los sujetos, así como su interacción ($F_{(24, 81)} = 4.468$; $p < 0.0001$). Las pruebas *post hoc* revelaron que al final de las fases de restricción alimentaria los grupos sometidos a restricción tuvieron una disminución de peso mayor que aquellos que permanecieron con alimento *ad libitum* ($p < 0.001$), adicionalmente el grupo Restricción+estrés continuó con un peso bajo durante los ciclos de Realimentación 2 y 4 ($p < 0.05$), comparado con el grupo Control, y durante el ciclo 4 comparado con el grupo Restricción ($p < 0.05$) (Figura 5). Referente a la ingesta de alimento estándar y palatable, no se observó efecto de los factores Dieta (Alimentos estándar Vs. Alimento palatable) ni estrés (Estrés vs. Sin estrés), a las 2, 4 y 24 horas posteriores a la administración del estímulo estresor (Figura 6).

En el experimento en que se empleó la inmovilización como estímulo estresor se encontraron efectos de los factores Grupo ($F_{(3, 63)} = 12.01$; $p < 0.0001$) y Tiempo ($F_{(6, 21)} = 87.14$; $p < 0.0001$) sobre el cambio en el peso corporal de los sujetos, así como su interacción ($F_{(18, 63)} = 4.468$; $p = 0.0311$). Las pruebas *post hoc* no encontraron diferencias en las variaciones de peso corporal entre grupos en las fases de realimentación; sin embargo revelaron que al final de los ciclos de restricción alimentaria 1, 2 y 3 el grupo Restricción+Estrés disminuyó su peso comparado con los grupos Control y Estrés ($p < 0.01$), adicionalmente el cambio del peso corporal del grupo Restricción tuvo un comportamiento similar comparado con los grupos Control y Estrés en el ciclo de restricción alimentaria 2 ($p < 0.05$) y solamente con el grupo Estrés en el tercer ciclo de restricción ($p < 0.05$) (figura 7). Referente a la ingesta de alimento estándar y palatable, no se observó efecto de los factores Dieta (Alimentos estándar Vs. Alimento palatable) ni estrés (Estrés vs. Sin estrés), a las 2, 4 y 24 horas posteriores a la administración del estímulo estresor (Figura 8).

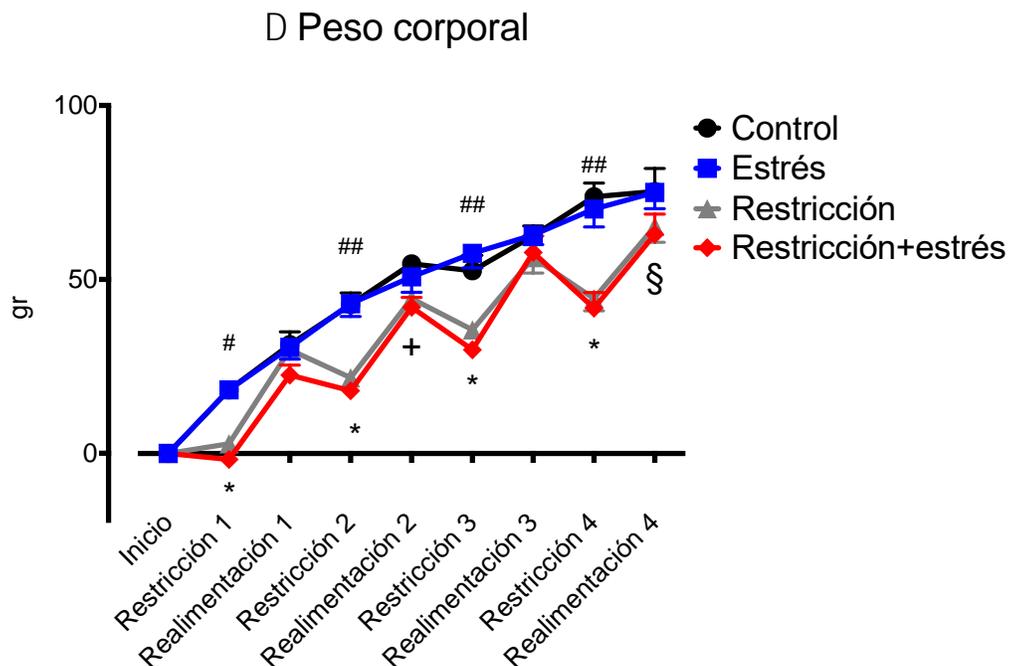


Figura 5. Cambio en el peso corporal de los sujetos sometidos a ciclos de restricción-realimentación con estrés (choques eléctricos). Los datos se muestran en media \pm S.E.M. * $p < 0.0001$ grupo Restricción+Estrés Vs Control y Estrés. # $p < 0.001$ grupo Restricción Vs Control y estrés. ## $p < 0.0001$ grupo Restricción Vs Control y estrés. + $p < 0.05$ Restricción+Estrés Vs Control. § $p < 0.05$ Restricción+Estrés Vs Estrés. $n = 4/\text{grupo}$.

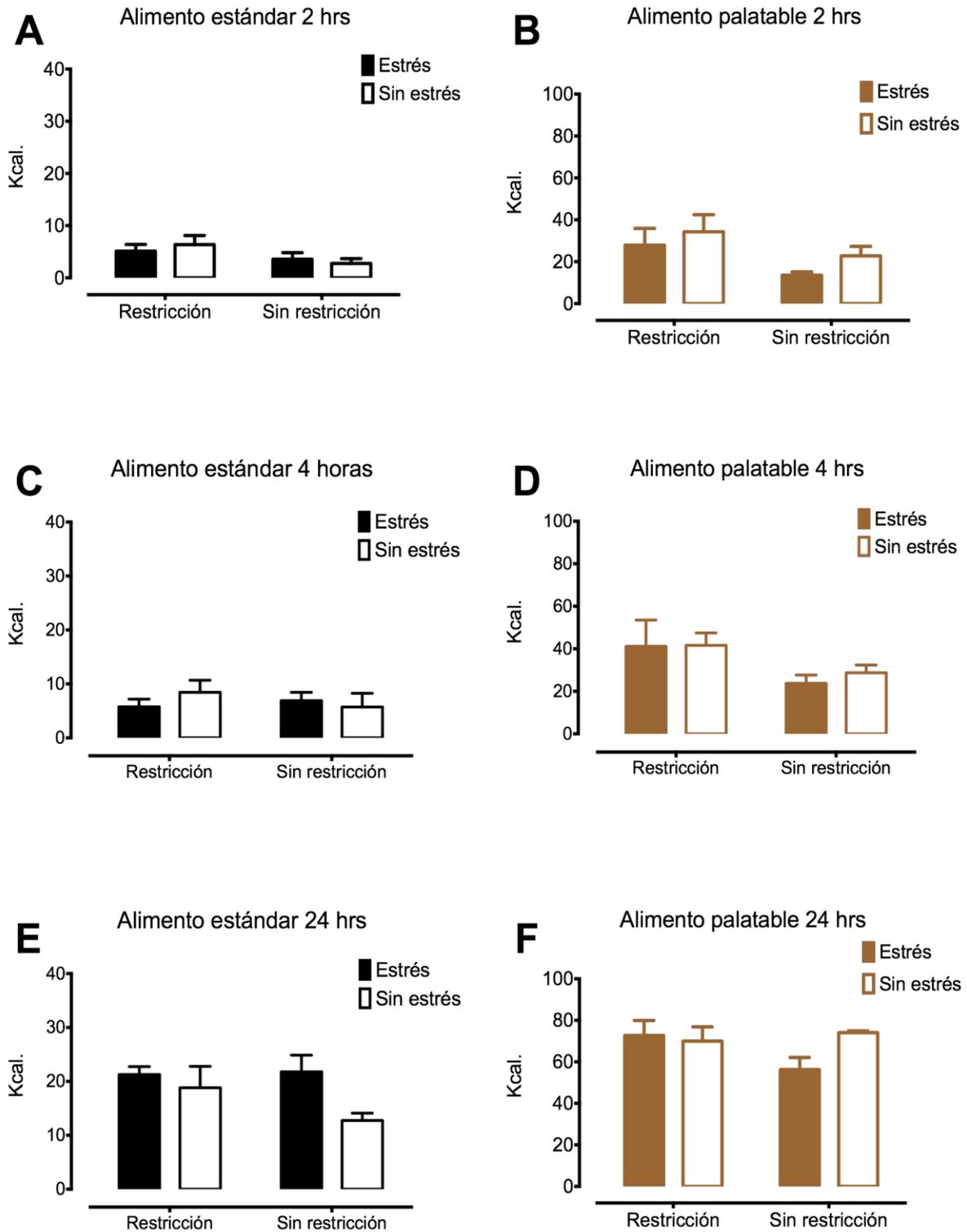


Figura 6. Ingesta en kcal de alimento estándar y palatable a las 2, 4 y 24 horas posteriores a la administración de choques eléctricos. No se encontró efecto de los factores Dieta ni Estrés. n= 4/grupo.

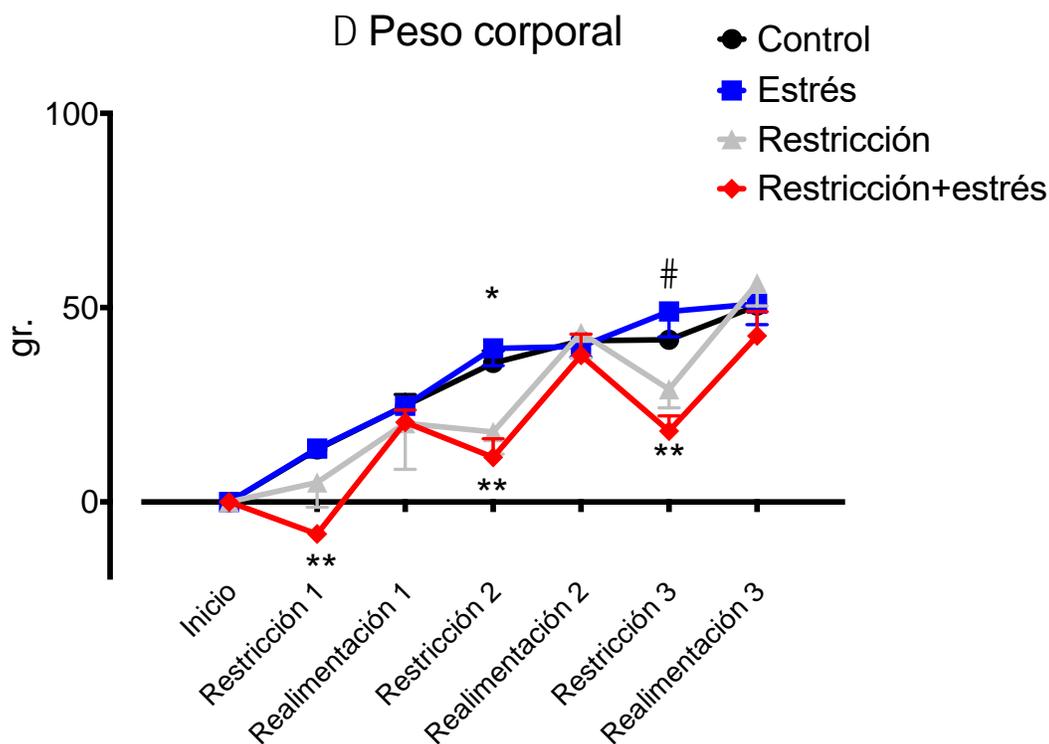


Figura 7. Cambio en el peso corporal de los sujetos sometidos a ciclos de restricción-realimentación con estrés (restricción de movimiento). Los datos se muestran en media \pm S.E.M. ** $p < 0.01$ Grupo Restricción+estrés Vs Control y Estrés. * $p < 0.05$ Grupo Restricción Vs Control y Estrés. # $p < 0.05$ Grupo Restricción Vs Estrés. $n = 4/\text{grupo}$.

En el segundo modelo, consistente en el acceso intermitente a sacarosa al 10%, se encontró que los sujetos continuaron ganando peso durante el protocolo [factor tiempo $F_{(4, 40)} = 15.19$; $p < 0.01$], sin encontrar diferencias significativas entre los grupos (Figura 9). El consumo calórico de la dieta estándar disminuyó en los grupos con acceso a sacarosa (acceso intermitente y acceso *ad libitum*) [factor tiempo $F_{(27, 40)} = 1.80$; $p < 0.01$; factor grupo $F_{(2, 40)} = 33.57$; $p < 0.001$] (Figura 10A). Durante las 2 horas de registro los sujetos del grupo Intermitente consumieron más kilocalorías de sacarosa comparados con el grupo Ad libitum, alcanzando un consumo estable desde la segunda semana del protocolo [interacción $F_{(1, 27)} = 3.56$; $p < 0.001$; factor tiempo $F_{(1, 27)} = 1.99$; $p < 0.05$; factor grupo $F_{(1, 40)} = 89.89$; $p < 0.001$] (Figura 10B); llegando a un consumo de $\approx 197\%$ respecto al grupo Ad libitum durante la última semana del protocolo.

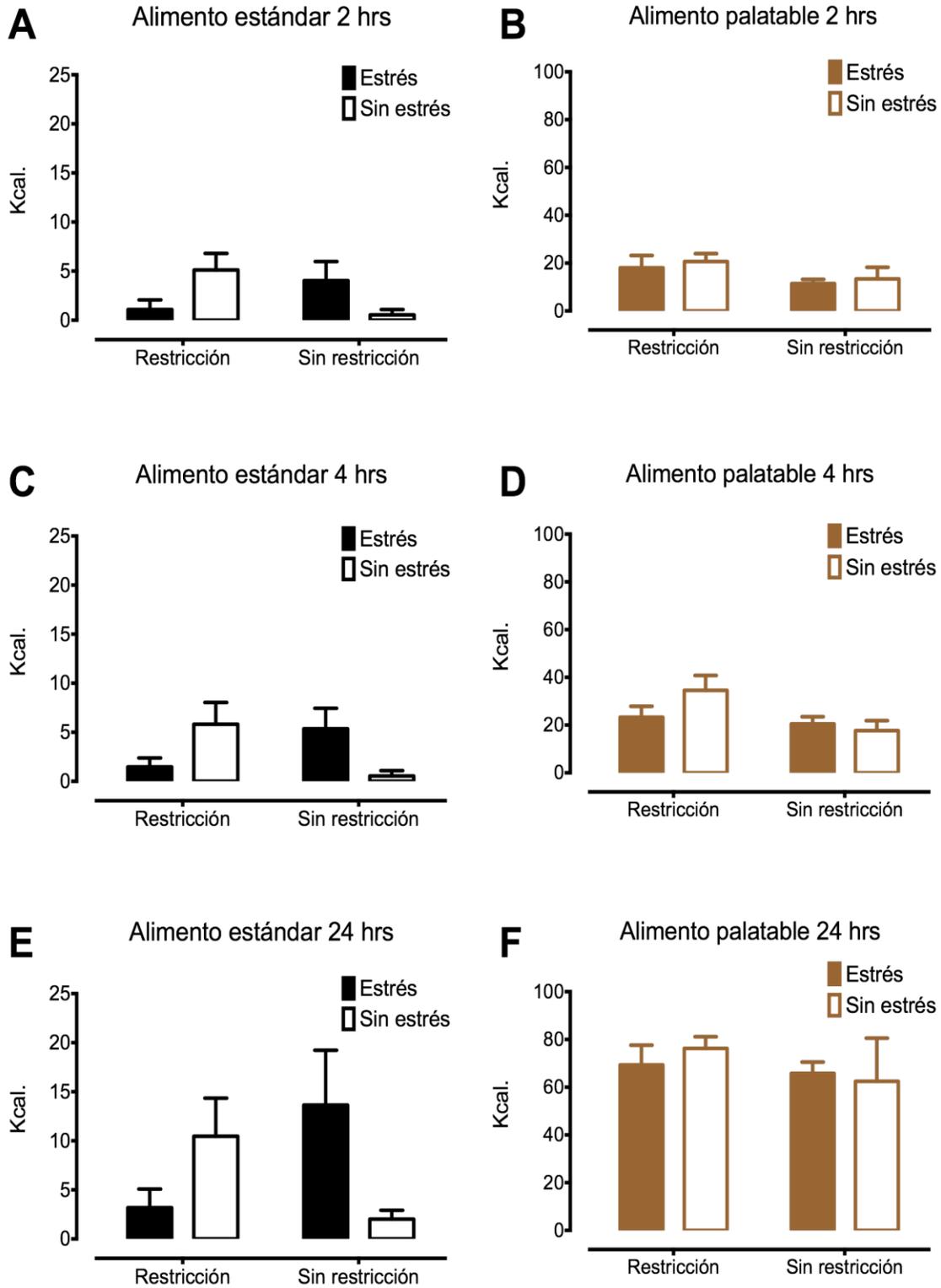


Figura 8. Ingesta en kcal de alimento estándar y palatable a las 2, 4 y 24 horas posteriores a la restricción de movimiento. No se encontró efecto de los factores Dieta ni Estrés. $n=4$ /grupo.

Por otra parte, la ingesta calórica total (sacarosa + alimento estándar) a las 2 horas fue mayor en el grupo Intermitente, alcanzando en las últimas dos semanas un $\approx 208\%$ más kilocalorías totales respecto al grupo Control [Interacción $F_{(54, 1080)} = 1.866$ $p=0.0002$; factor Tiempo $F_{(27, 1080)} = 2.581$ $p<0.0001$; factor Grupo $F_{(2, 40)} = 83.3$ $p<0.0001$] (Figura 11A). Cuando se analizaron las ingestas totales de 24 horas de los últimos 4 días del protocolo, se encontró que la ingesta durante el periodo de atracón representó el 27.52% de la ingesta diaria del grupo Intermitente, además de que el grupo Ad libitum era el que consumía más kilocalorías totales diarias respecto a los grupos Control e Intermitente [Interacción $F_{(2, 55)} = 4.571$ $P = 0.01$; factor tiempo $F_{(1, 55)} = 467$ $p < 0.0001$; factor grupo $F_{(2, 55)} = 3.817$ $p=0.02$; 2 horas control Vs. Intermitente $p=0.04$; 24 horas control vs. Ad libitum $p=0.007$] (Figura 11B).

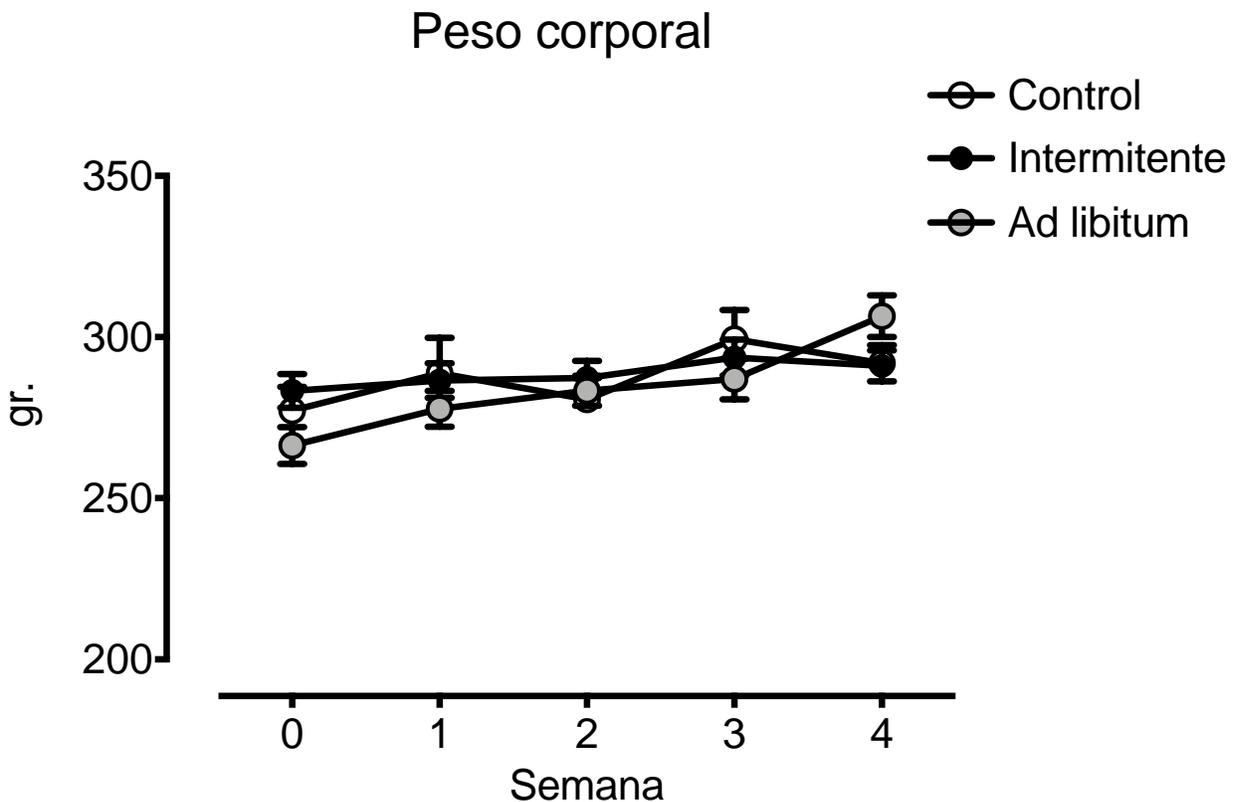


Figura 9. *Peso corporal (gr) de los animales expuestos de manera diferencial a la solución de sacarosa al 10%: sin acceso (Control, $n=14$), 2 horas de acceso diario (Intermitente, $n=16$), y acceso las 24 horas (Ad libitum, $n=13$) durante los 28 días del protocolo. Los datos se muestran como la media \pm S.E.M. (Suárez-Ortiz et al., 2018).*

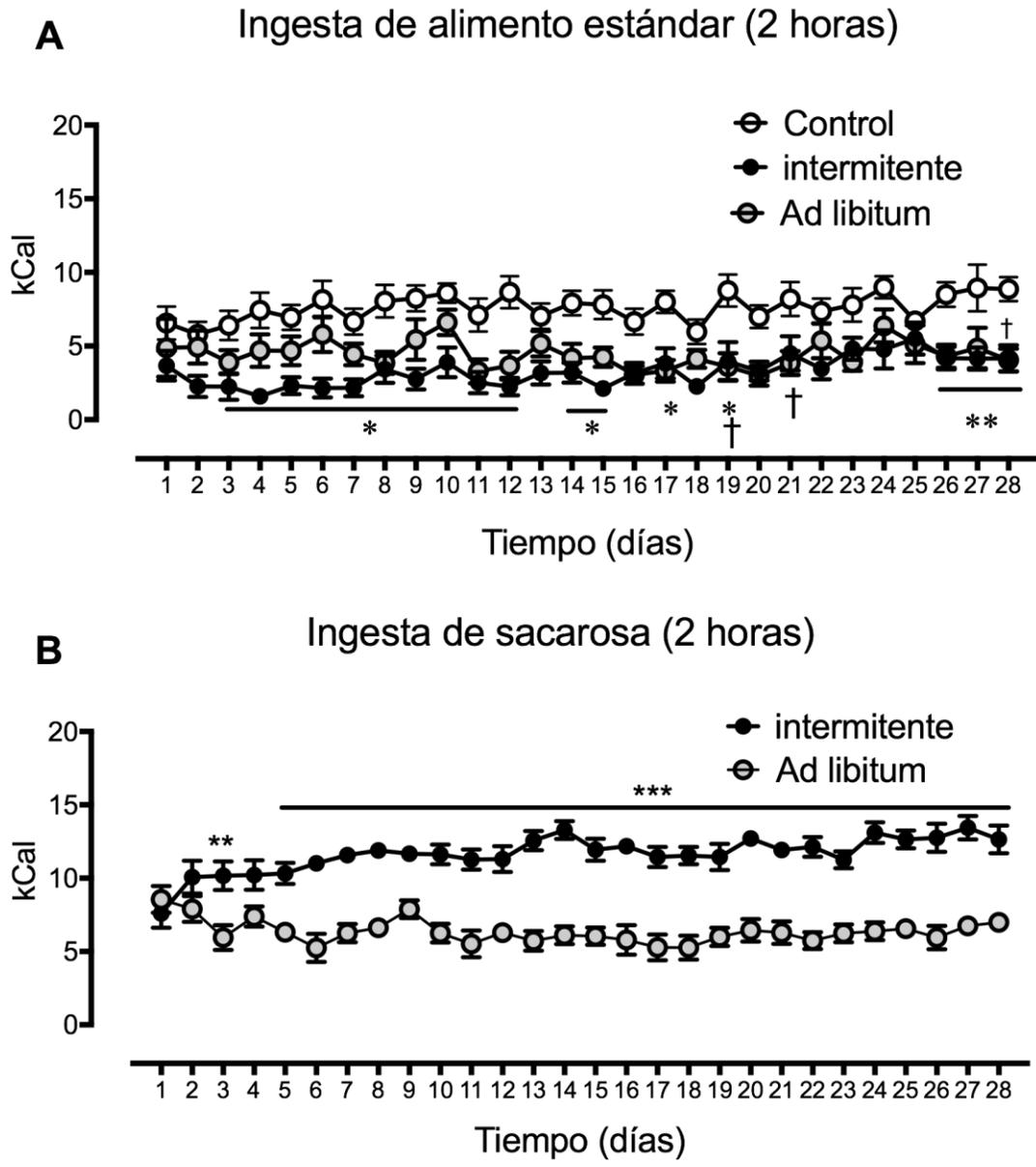
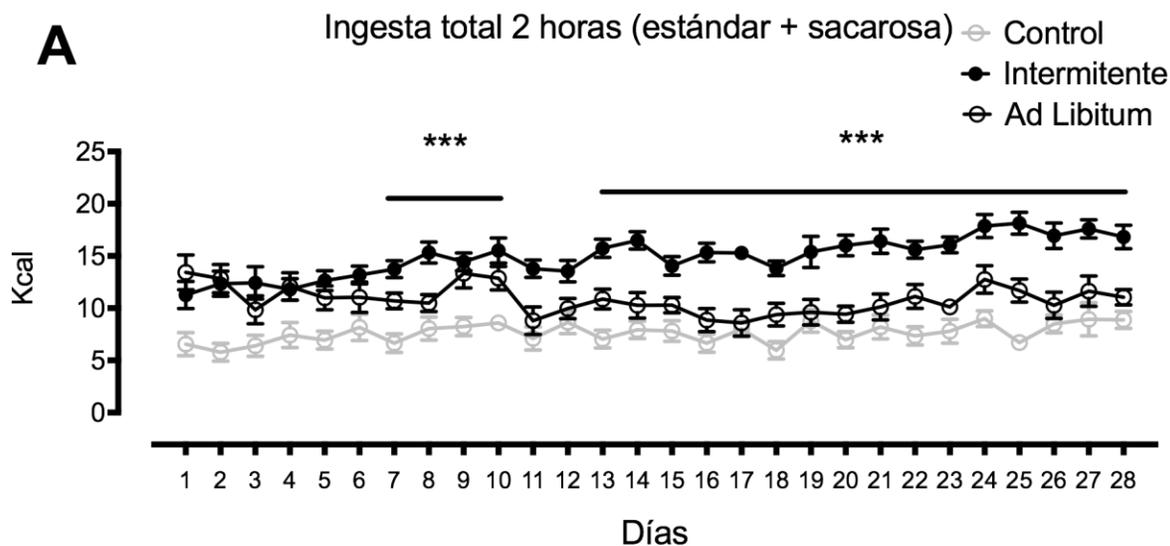


Figura 10. Ingesta diaria de alimento estándar (A) y solución de sacarosa (B) de los sujetos durante los 28 días del protocolo de inducción de CTA (Control n=14; Intermittente n=16; Ad libitum n=13). La ingesta de alimento estándar y solución de sacarosa fue medida en gramos durante un periodo de 2 horas, convertido a Kcal y expresado como media ± S.E.M. (A) *p<0.05, **p<0.01 grupo Intermittente Vs. grupo Control; † p<0.05 Ad libitum vs. grupo Control. (B) **p<0.01, ***p<0.001 grupo intermitente vs. grupo Ad libitum (Suárez-Ortiz et al., 2018).



B Ingesta total (sacarosa + estándar) 2 y 24 horas

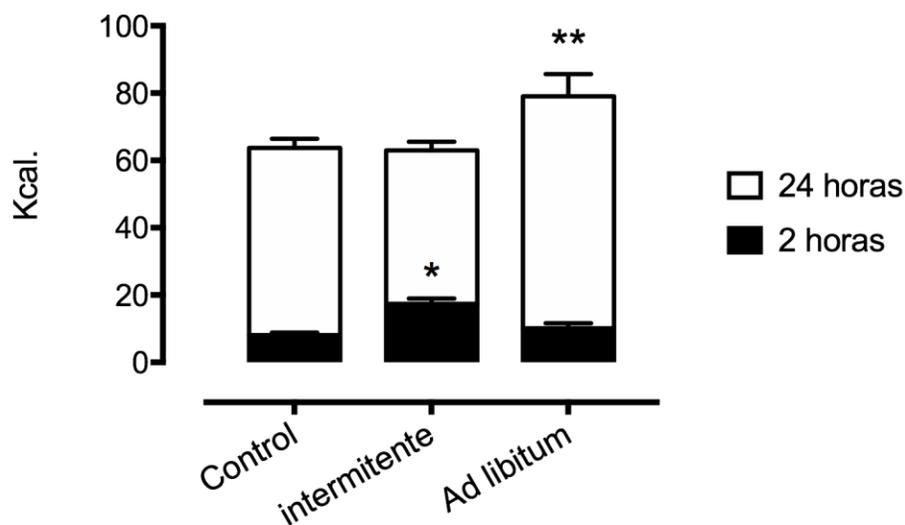


Figura 11. Ingesta calórica total diaria de alimento estándar + solución de sacarosa consumidas a las 2 horas (Control $n=14$; Intermittente $n=16$; Ad libitum $n=13$) durante los 28 días del protocolo de exposición a un alimento palatable (**A**) $***p < 0.001$ grupo Intermittente vs. grupo Control. En una muestra de sujetos de cada grupo (Control $n=6$; Intermittente $n=6$; Ad libitum $n=4$) los datos de consumos totales a las 2 y 24 horas de los últimos 4 días del protocolo fueron agrupados y comparados (**B**): las barras negras representan el consumo total a las 2 horas y las barras blancas representan la ingesta total a las 24 horas. $*p < 0.05$ grupo Intermittente Vs grupo Control; $**p < 0.01$ grupo Ad libitum Vs grupo Control. Los datos se expresan como la media \pm S.E.M.

Relación de la fase de estro con la conducta tipo atracón

A fin de determinar si las variaciones hormonales cíclicas propias de las ratas hembra tenían influencia sobre la ingesta tipo atracón, se comparó la ingesta calórica (alimento estándar, solución de sacarosa, e ingesta total) en cada una de las semanas del protocolo usando la fase de estro (estro vs. diestro, $n=7-14$) como factor entre grupos. Aunque los sujetos del grupo intermitente incrementaron su ingesta durante las últimas 3 semanas del protocolo comparados con el grupo Ad libitum [semana 2 $F_{(1, 33)}= 40.80$; $p>0.001$; semana 3 $F_{(1, 38)}= 86.30$; $p>0.001$; semana 4 $F_{(1, 36)}= 93.26$; $p > 0.001$], la ingesta entre las fases de estro y diestro permaneció sin cambios a través del experimento ($p= n.s.$; Figuras 12-14). Todos los sujetos presentaron en promedio 6 ciclos estrales durante el protocolo de entrenamiento, sin embargo, el acceso diferencial a la solución de sacarosa no modificó significativamente el número de ciclos (Figura 15).

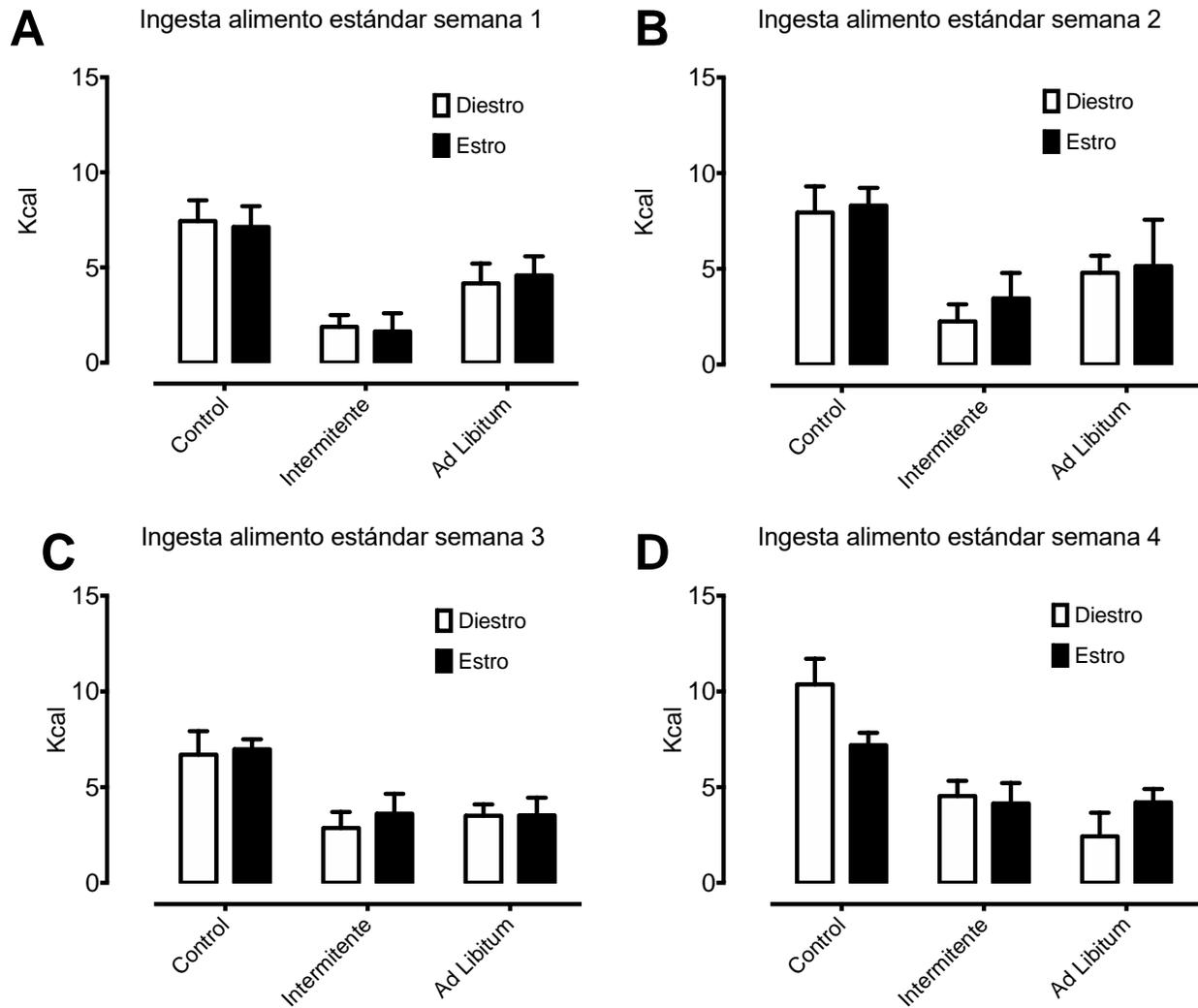


Figura 12. Efectos de la fase de estro sobre el consumo Calórico (de alimento estándar) de los sujetos expuestos diferencialmente a una solución de sacarosa luego de 1 (A), 2 (B), 3 (C) y 4 (D) semanas desde el inicio del protocolo ($n= 5/\text{grupo}$). La ingesta de alimento fue medida en gramos durante un periodo de 2 horas, convertida a calorías y expresada como la media \pm S.E.M. (Suárez-Ortiz et al., 2018).

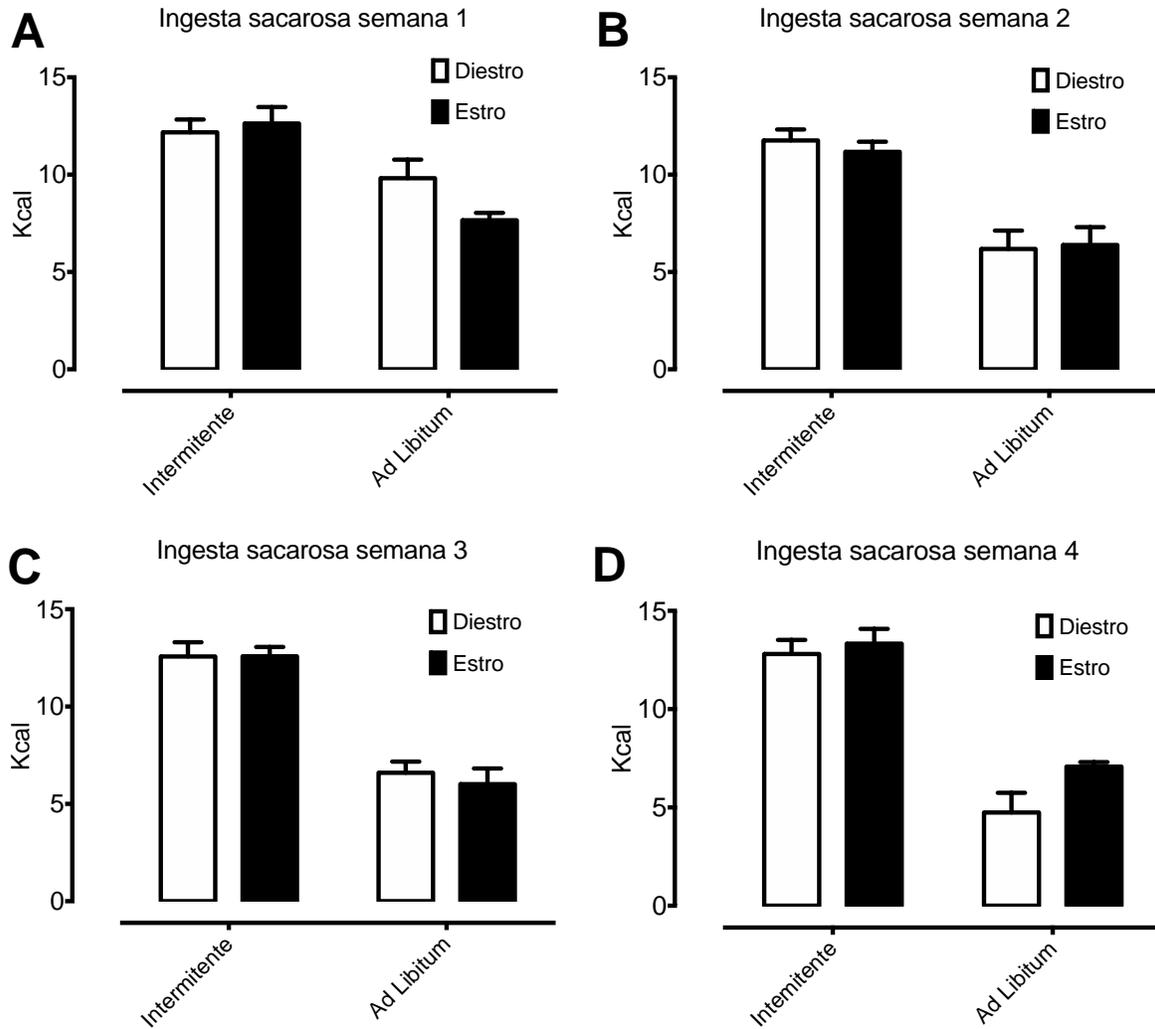


Figura 13. Efectos de la fase de estro sobre el consumo calórico (de sacarosa al 10%) de los sujetos expuestos diferencialmente a una solución de sacarosa luego de 1 (A), 2 (B), 3 (C) y 4 (D) semanas desde el inicio del protocolo ($n= 5/\text{grupo}$). La ingesta de solución de sacarosa fue medida en gramos durante un periodo de 2 horas, convertida a calorías y expresada como la media \pm S.E.M. (Suárez-Ortiz et al., 2018).

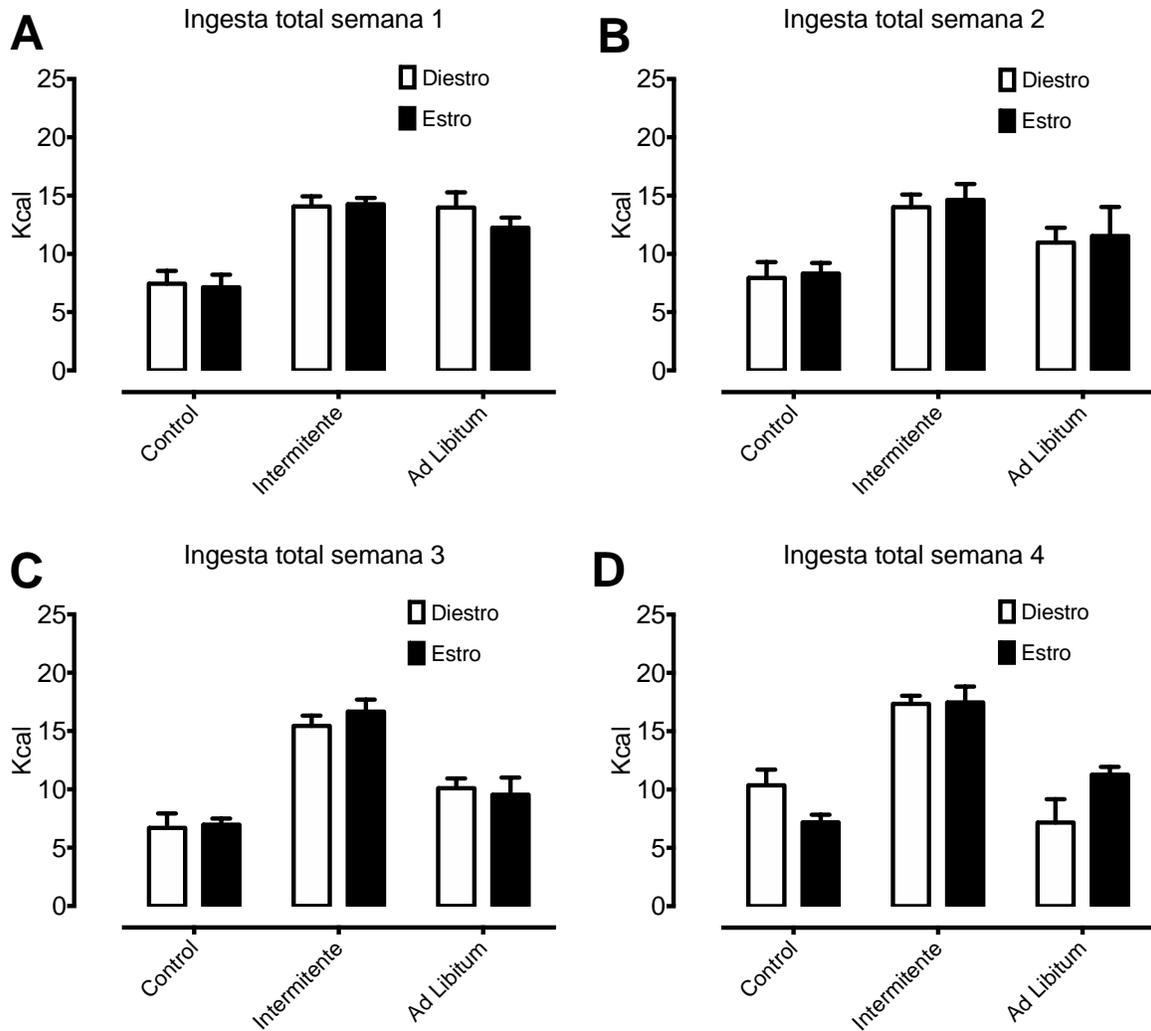


Figura 14. Efectos de la fase de estro sobre el consumo calórico total (alimento estándar + sacarosa al 10%) de los sujetos expuestos diferencialmente a una solución de sacarosa luego de 1 (A), 2 (B), 3 (C) y 4 (D) semanas desde el inicio del protocolo ($n= 5/\text{grupo}$). La ingesta de alimento estándar y solución de sacarosa fue medida en gramos durante un periodo de 2 horas, convertida a calorías y expresada como la media \pm S.E.M. (Suárez-Ortiz et al., 2018).

Ciclos de estro durante el protocolo

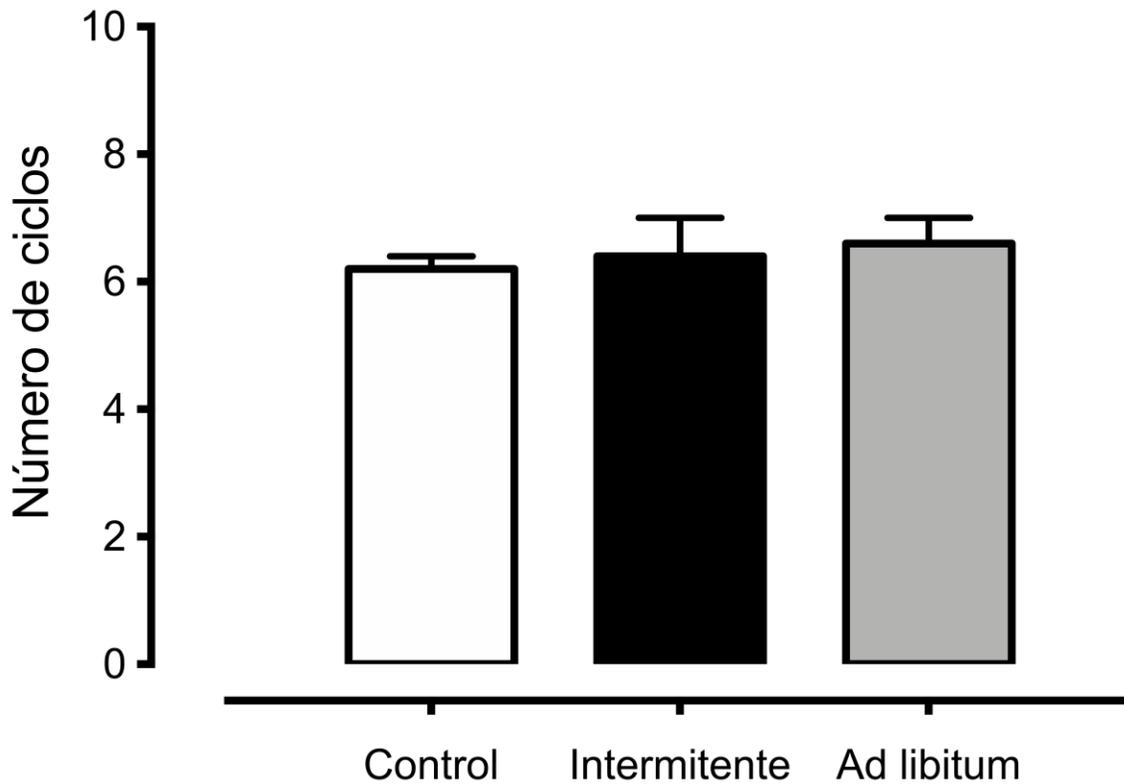


Figura 15. Número de ciclos estrales completos presentados por los sujetos a lo largo del protocolo de acceso a la sacarosa ($n= 5/\text{grupo}$). Los datos se muestran como la media \pm S.E.M. (Suárez-Ortiz et al., 2018).

Efecto de la conducta tipo atracón sobre la motivación por el alimento palatable

Una vez establecido un modelo de CTA (acceso intermitente a sacarosa) se evaluó en un grupo independiente de ratas (control, intermitente, ad libitum, $n=5$ por grupo) si el protocolo inducía cambios en la motivación por el alimento palatable (pellets de sacarosa sabor chocolate). La tasa de respuesta no fue afectada por el acceso a sacarosa ni se encontraron diferencias entre grupos (Figura 16A). Sin embargo, el punto de ruptura incrementó en aquellos sujetos con acceso *ad libitum* a la solución de sacarosa ($F_{(1, 12)}=11.98$; $p<0.001$) (Figura 16B).

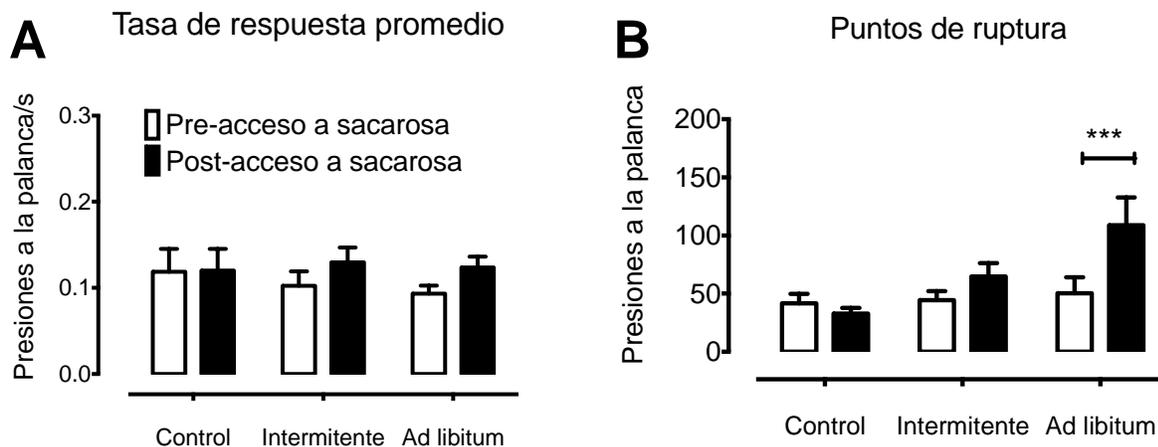


Figura 16. Tasa de respuesta promedio (A) y puntos de ruptura (B) de los sujetos antes y después de someterse al protocolo de 28 días de acceso a sacarosa ($n=5/\text{grupo}$). Los datos se expresan como la media \pm S.E.M. *** $p<0.001$ pre-acceso a la sacarosa vs. post-acceso a la sacarosa, grupo ad libitum (Suárez-Ortiz et al., 2018).

Efecto del bloqueo farmacológico del receptor D2R sobre la microestructura de la conducta tipo atracón

Con el objetivo de detectar cambios sutiles en la ingesta no revelados por la simple medición del consumo energético, se caracterizó la microestructura de la conducta alimentaria en animales con CTA ($n=7$). Adicionalmente se probó la hipótesis de que la administración de raclopride (antagonista del receptor dopaminérgico D2 a una dosis 10 veces mayor de la K_i , 18 nM, $n=4$) bloquearía los cambios conductuales inducidos por el acceso intermitente a la solución de sacarosa. Dado que el atracón involucra el consumo de una gran cantidad de alimento en un periodo breve de tiempo, los parámetros conductuales analizados fueron los del primer periodo de 60 minutos, aunque el grupo intermitente tuvo acceso a la solución de sacarosa por 2 horas todos los días.

Se encontró que el acceso intermitente a la sacarosa incrementó la frecuencia de los episodios alimentarios ($F_{(3, 20)}= 19.26$; $p<0.001$), y produjo una disminución significativa de la duración del episodio alimentario ($F_{(3, 19)}= 8.19$; $p<0.01$), intervalos entre comidas ($F_{(9, 19)}= 8.76$; $p<0.001$) y de la latencia ($F_{(3, 19)}= 25.54$; $p<0.001$; Figura

17 A-D), reflejando numerosos episodios alimentarios consecutivos de corta duración que pueden ser análogos a las observaciones clínicas de deseo por alimento, particularmente por azúcar y otros carbohidratos, lo que puede precipitar y mantener vigente la ingesta impulsiva. El bloqueo farmacológico de los receptores D2 en el SNAcc previno los cambios en la duración y frecuencia de episodios alimentarios, sin afectar los intervalos entre episodios alimentarios ni en la latencia (Figura 17 A-D). El acceso a la sacarosa, tanto intermitente como *ad libitum*, disminuyó los intervalos entre episodios alimentarios y latencia (Figura 17 C, D), mientras que la duración de la actividad y el descanso, así como la tasa local de alimentación no fueron afectadas por las manipulaciones experimentales (Figura 17 E, G).

Adicionalmente se comparó la ingesta en kcal (alimento estándar, sacarosa y total) de sujetos que expresaban la CTA (acceso intermitente a solución de sacarosa) y que recibieron una inyección de vehículo o raclopride (18 nM) (Figura 18D). Se encontró que el bloqueo del receptor D2 disminuyó la ingesta de sacarosa respecto al grupo vehículo ($t= 3.021$; $p<0.05$) (Figura 18B). No se encontraron diferencias significativas en la ingesta energética de alimento estándar ni en la ingesta total (Figura 18 A, C)

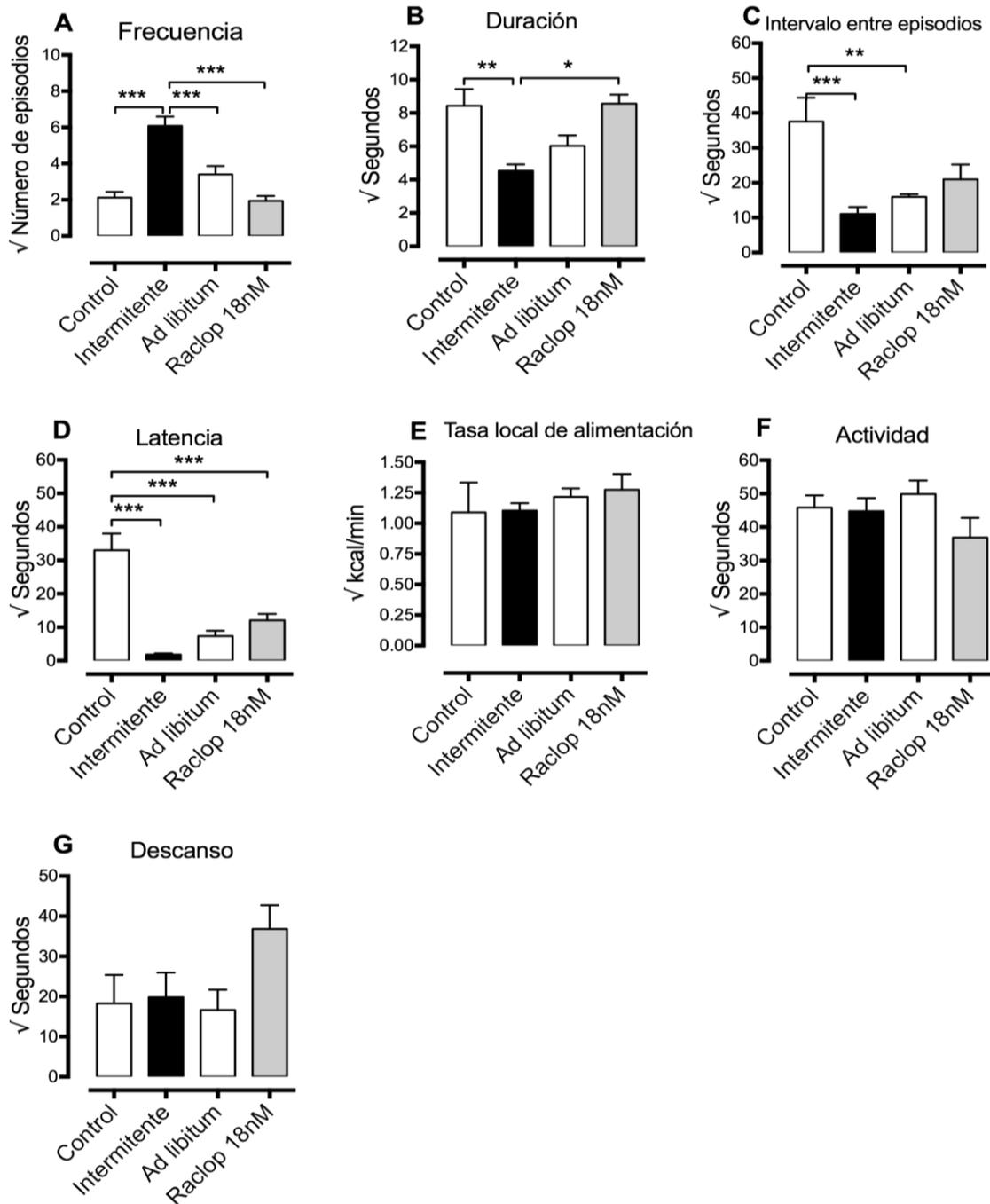


Figura 17. Microestructura de los parámetros de la conducta alimentaria: frecuencia de episodios alimentarios (A), duración de episodios (B), Intervalo entre comidas (C), latencia (D), tasa local de alimentación (E) y duración de la actividad (F) y descanso (G) de animales expuestos diferencialmente a una solución de sacarosa ($n=5$ /grupo). Un grupo independiente de ratas ($n=4$) tuvo acceso intermitente a la solución de sacarosa por 28 días, y luego de recuperarse de la cirugía estereotáxica se les administró raclopride 18 nM en el SNAcc. Los datos están expresados como la media \pm S.E.M. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (Suárez-Ortiz et al., 2018).

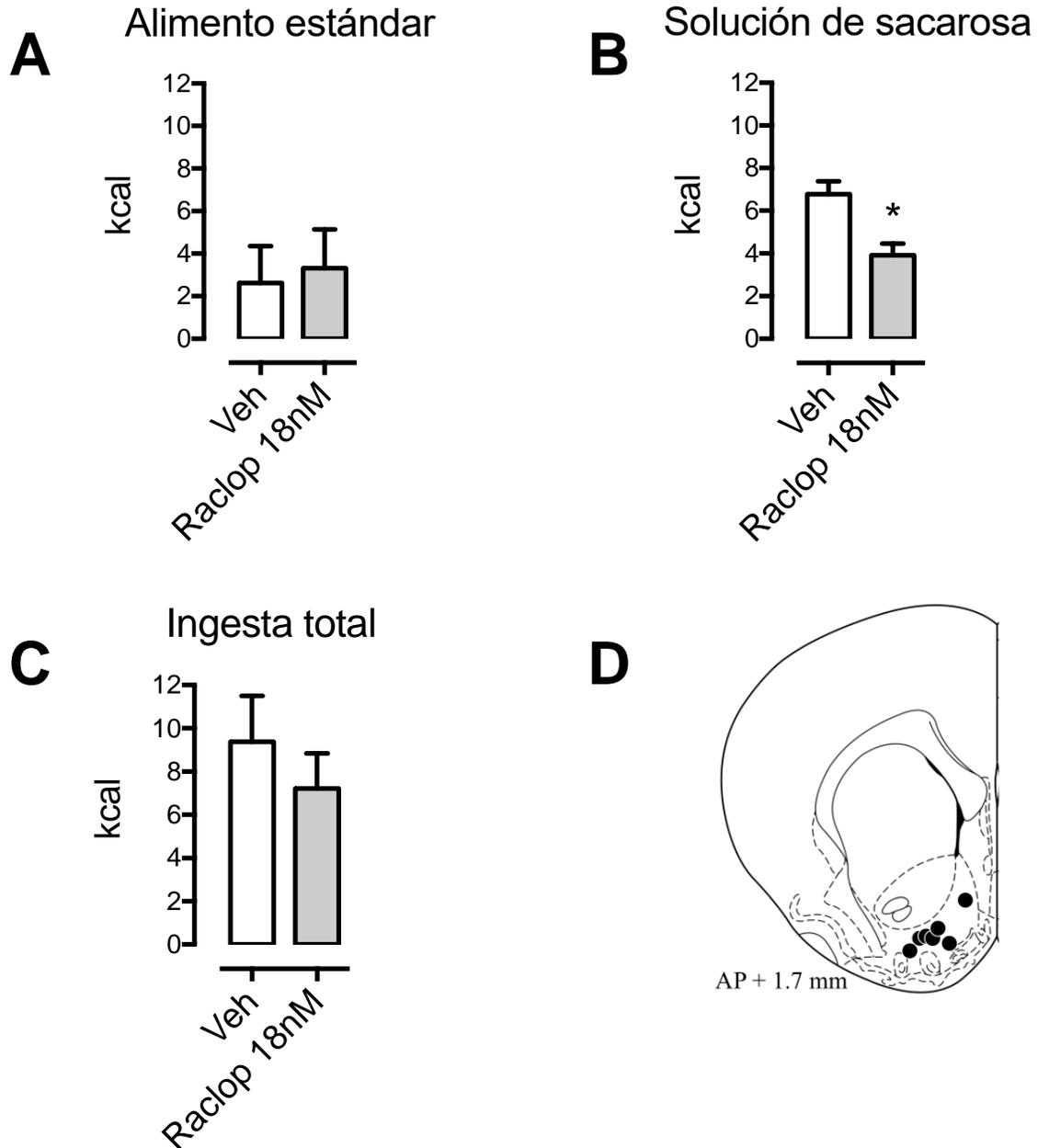


Figura 18. Efectos de la inyección intra- SNAcc de raclopride (18nM) sobre la ingesta calórica de alimento estándar (**A**), solución de sacarosa (**B**), y total (alimento estándar + sacarosa) (**C**), luego de 28 días de exposición intermitente a la solución de sacarosa ($n=4$ por grupo). La ingesta del alimento estándar y la solución de sacarosa fue medida en gramos durante un periodo de 2 horas, convertida a kcal y se expresó como la media \pm S.E.M. Se muestra de manera esquemática los sitios de inyección en el SNAcc (círculos negros) (Paxinos & Watson, 1986) (**D**). Veh, vehículo; Raclop, raclopride- * $p < 0.05$ (Suárez-Ortiz et al., 2018).

Efecto de la conducta tipo atracón sobre la acumulación de grasa y la morfología de los adipocitos

Grupos independientes de ratas ($n=5$ por grupo; Control, Intermitente y Ad libitum) fueron sacrificadas al final del protocolo de acceso a la solución de sacarosa y su tejido graso diseccionado para determinar su peso relativo (mg/100 g de peso corporal) y el tamaño de los adipocitos (tejido graso mesentérico; μm^2). La acumulación de tejido adiposo en los diferentes depósitos y total permaneció sin alteraciones entre grupos (Figura 19).

Por otra parte, el tamaño de los adipocitos se vio afectado de manera diferencial por el tipo de acceso a sacarosa ($F_{(2, 1269)} = 9.676$ $p < 0.0001$): el acceso libre incrementó de manera significativa comparado con el de los grupos Control ($p = 0.0001$) y Ad libitum ($p = 0.001$) (Figura 20).

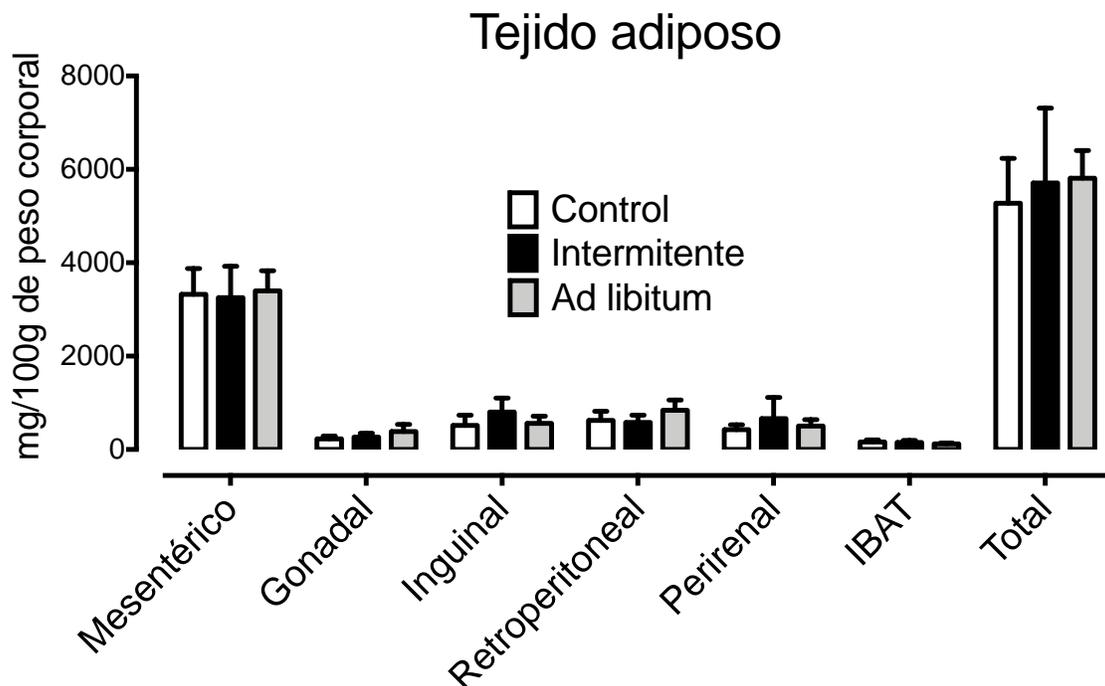


Figura 19. Acumulación de tejido adiposo en los diferentes depósitos corporales de ratas expuestas diferencialmente a la solución de sacarosa (control, intermitente y ad libitum; $n = 4/\text{grupo}$) durante 28 días. IBAT, tejido adiposo pardo interescapular. Los datos se expresan como la media \pm S.E.M. (Suárez-Ortiz et al., 2018).

Tamaño de los adipocitos

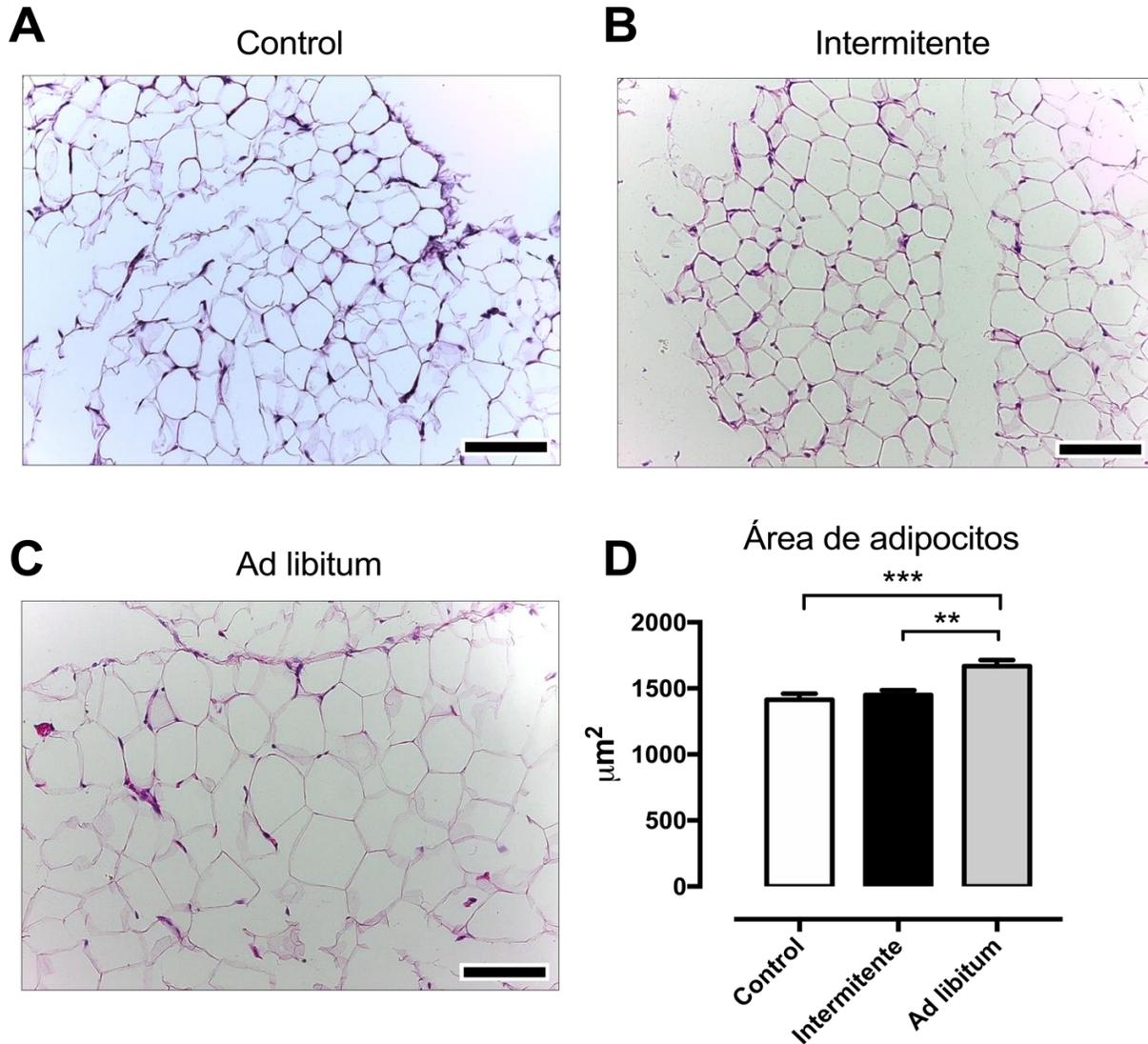


Figura 20. Efecto del acceso diferencial a una solución de sacarosa al 10% (Control: sin acceso; Intermittente: 2 horas al día; Ad libitum: acceso 24 horas) durante 28 días sobre el tamaño de los adipocitos de muestras de tejido adiposo mesentérico. Microfotografías representativas de los adipocitos teñidos con la técnica de hematoxilina y eosina para los grupos control (A) $n= 443$, Intermittente (B) $n= 460$, y Ad Libitum (C) $n= 469$. Los adipocitos del grupo Ad libitum presentaron un mayor tamaño respecto a los de los grupos control (***) $p=0.0001$) e intermitente ($p=0.001$), medidos en μm^2 (D). Barra de escala = 100 μm .

Efecto de la conducta tipo atracón sobre la expresión del D2R en el SNAcc

Como se mencionó previamente, la ingesta tipo atracón de alimentos palatables está relacionada con alteraciones en la transmisión dopaminérgica mesolímbica, por lo que en el presente trabajo se evaluó la expresión del receptor D2 en muestras de proteína total de NAcc de ratas expuestas a sacarosa mediante inmunoblot ($n=3$ por grupo; Control, Intermitente y Ad libitum). La prueba de *Kruskal-Wallis* reveló diferencias en la expresión del receptor D2 ($H_{(2)}=7.448$; $p<0.01$), sin embargo no se observaron diferencias significativas de los grupos Ad libitum o Intermitente respecto al grupo Control. Estas diferencias solamente fueron significativas entre los grupos Intermitente vs. Ad libitum ($p<0.05$) (Figura 21).

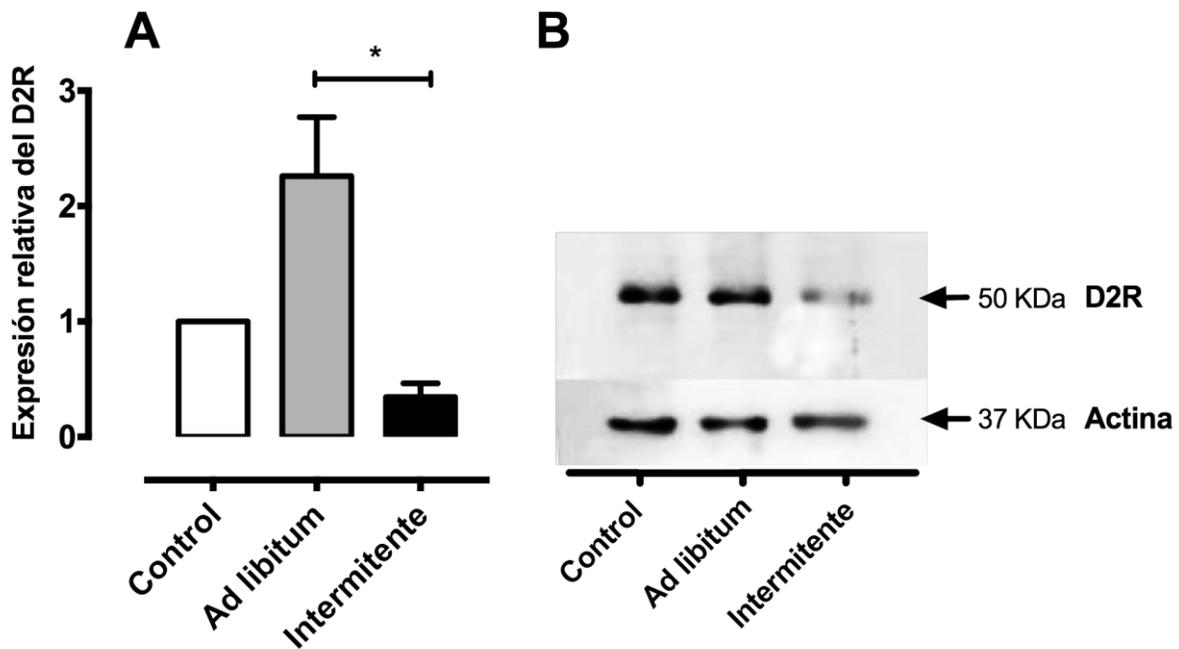


Figura 21. Efecto de la exposición diferencial a una solución de sacarosa (*ad libitum* o *intermitente*) sobre la expresión del receptor D2R relativa a la condición control (sin acceso a sacarosa) (A). La proteína del receptor D2R fue detectada mediante inmunoblot de homogenados de SNAcc y su expresión relativa normalizada respecto a su control de carga actina (B), * $p < 0.05$. $n = 3$ /grupo.

Efecto de la conducta tipo atracón sobre la inmunoreactividad de D2R en neuronas positivas a TH y GAD67

Mediante inmunofluorescencia, la expresión del receptor D2 fue cuantificada en neuronas positivas a TH o GAD67 en rebanadas de cerebro que contenían el núcleo accumbens. La especificidad de los anticuerpos primarios y la baja unión inespecífica de los anticuerpos secundarios se muestra en las microfotografías de las muestras usadas como controles negativos (Figura 22).

Las figuras 23 y 24 muestran las señales de fluorescencia asociadas a TH-D2R y a GAD67-D2R, respectivamente, así como los núcleos celulares y las superposiciones de las mismas. Cuando se comparó la señal media del receptor D2 en neuronas positivas a TH no se encontraron diferencias significativas entre grupos ($F_{(2, 21)} = 1.094$; $p = 0.35$) (Figura 25A); sin embargo al comparar la señal media del receptor D2 en neuronas positivas a GAD67 sí se encontraron diferencias ($F_{(2, 30)} = 39.48$ $P < 0.0001$): la señal asociada al receptor D2 en neuronas positivas a GAD67 fue significativamente mayor para el grupo Ad libitum ($p = 0.0002$) y menor para el grupo Intermitente ($p < 0.0001$) comparadas con la condición control (Figura 25B).

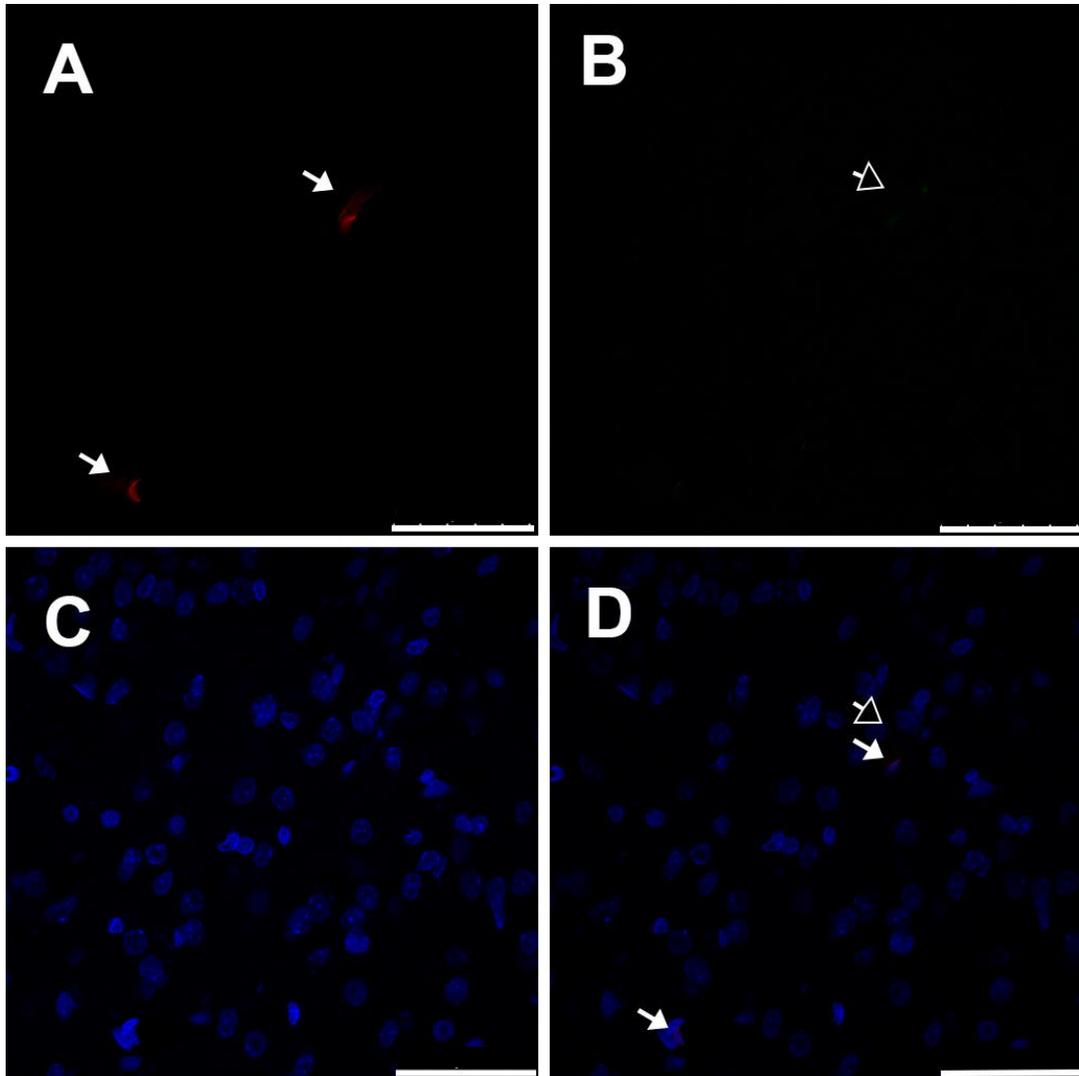


Figura 22. Microfotografías de la inmunofluorescencia de cortes usados como controles negativos. Los cortes fueron incubados únicamente con los anticuerpos secundarios con el marcador Alexa 594 (**A**) y 488 (**B**); los núcleos celulares fueron marcados con DAPI (**C**). Las flechas sólidas muestran la unión inespecífica del anticuerpo marcado con Alexa 594 (**A y D**), mientras que las puntas de flecha abiertas muestran la unión inespecífica del anticuerpo marcado con Alexa 488. Barra de escala 50 μm .

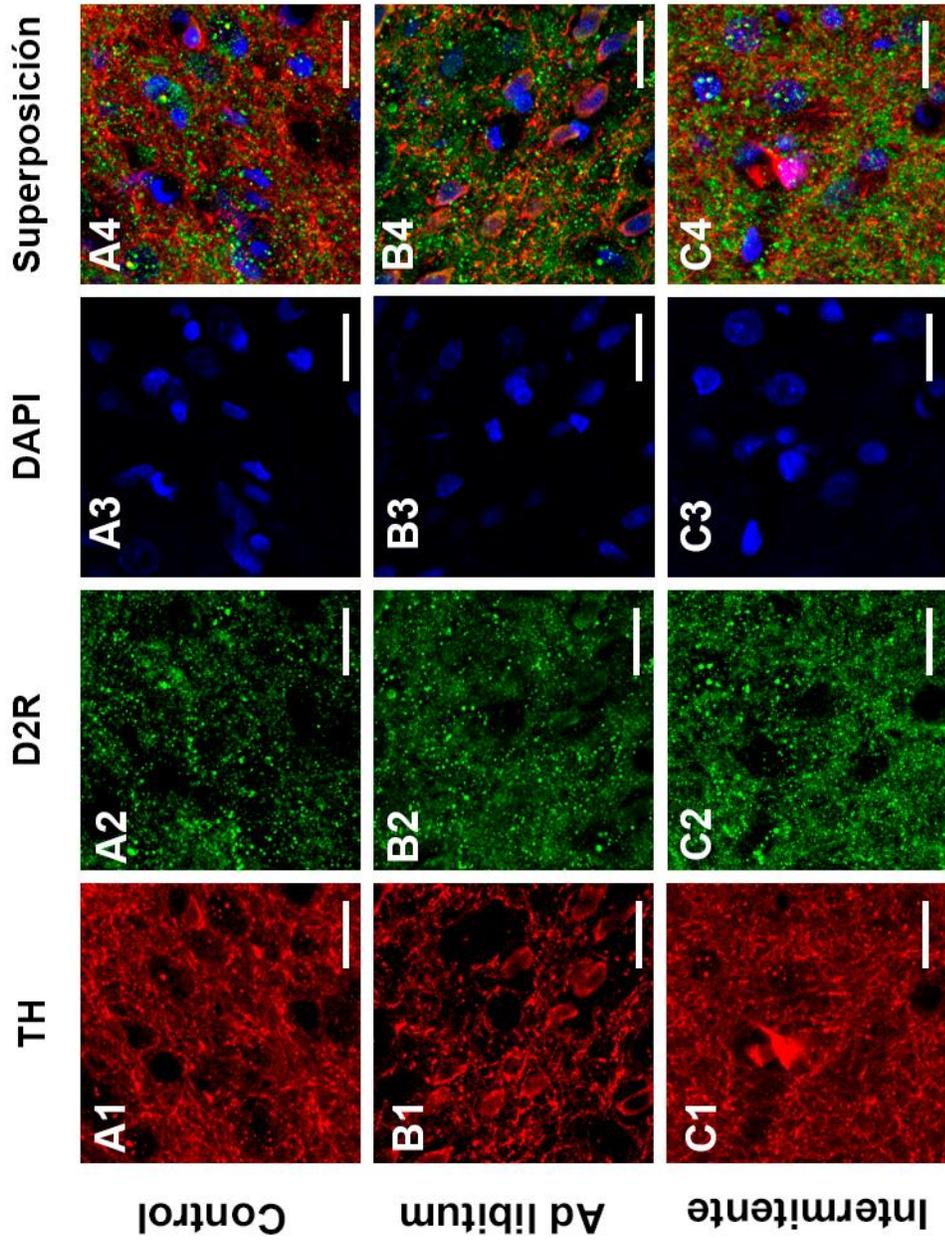


Figura 23. Detección inmunohistoquímica del receptor D2 (columna 2) en neuronas del SNAcc positivas a TH (columna 1) de ratas expuestas a una solución de sacarosa (control, intermitente y ad libitum; filas **A**, **B** y **C**). En la fila 3 se muestran los núcleos marcados con DAPI, y en la fila 4 la superposición de las 3 señales de inmunorreactividad. Barra de escala 20 μm . Control $n=9$, Intermitente $n=8$, Ad libitum $n=7$.

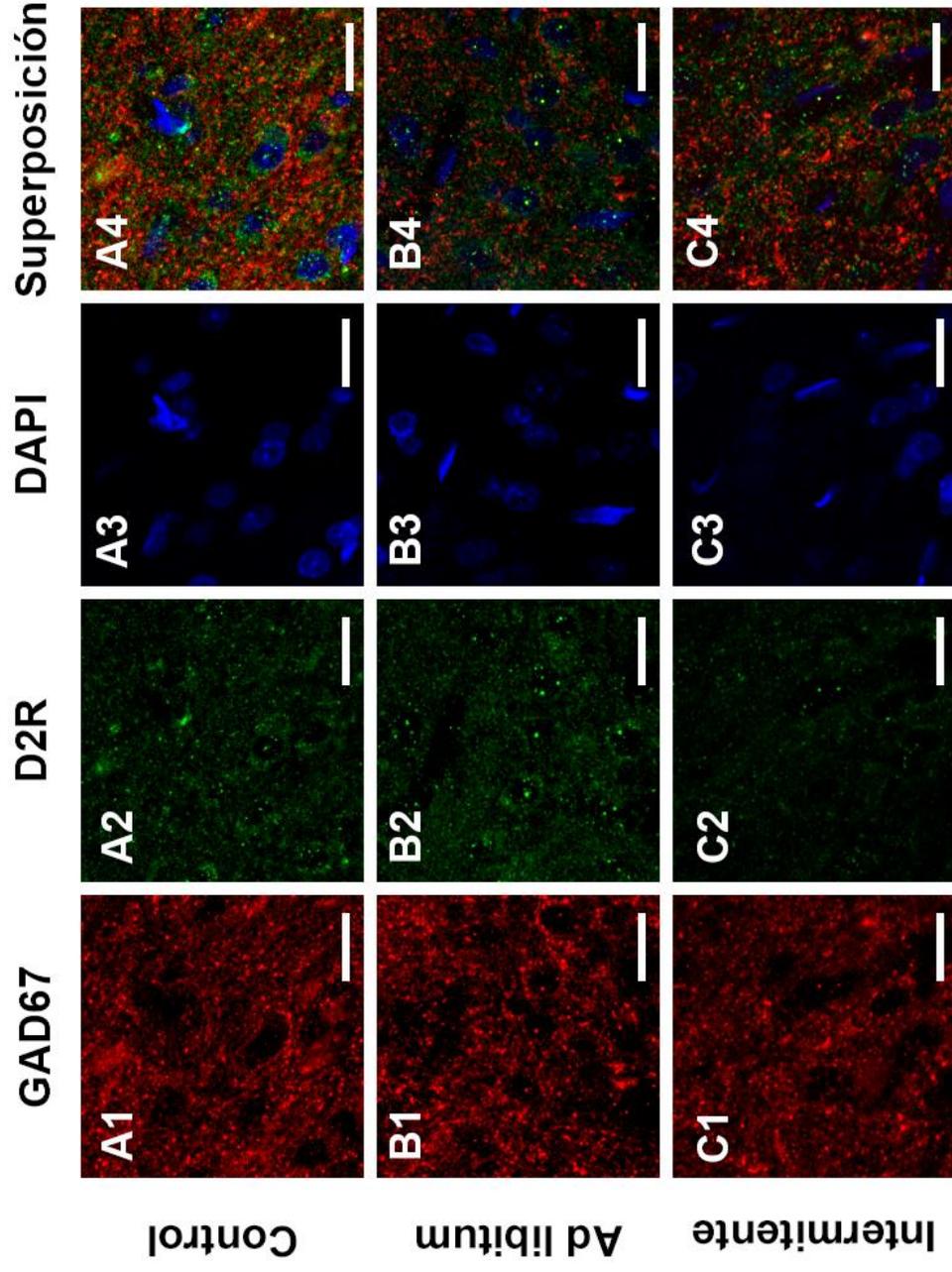


Figura 24. Detección inmunohistoquímica del receptor D2 (columna 2) en neuronas del SNAcc positivas a GAD67 (columna 1) de ratas expuestas a una solución de sacarosa (control, intermitente y ad libitum; filas **A**, **B** y **C**). En la fila 3 se muestran los núcleos marcados con DAPI, y en la fila 4 la superposición de las 3 señales de inmunorreactividad. Barra de escala 20 μ m. Control n= 14, Intermittente n= 12, Ad libitum n=7.

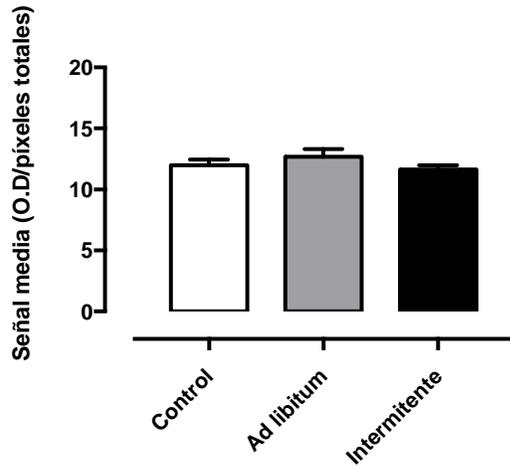
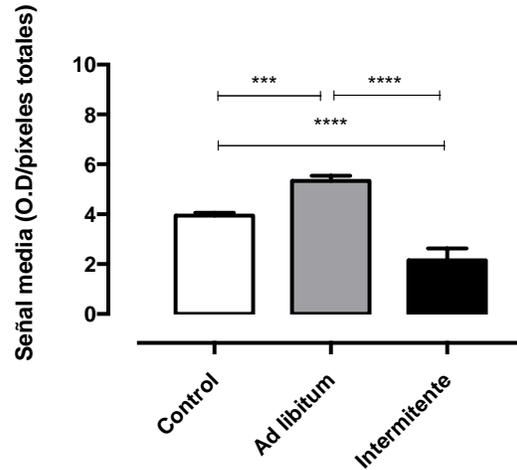
A Inmunorreactividad D2R en neuronas TH+**B** Inmunorreactividad D2R en neuronas GAD67+

Figura 25. Efecto del acceso diferencial a la solución de sacarosa sobre la inmunorreactividad del D2R en neuronas del SNAcc positivas a TH (Control $n= 9$, Intermitente $n= 8$, Ad libitum $n=7$; **A**) o positivas a GAD67 (Control $n= 14$, Intermitente $n= 12$, Ad libitum $n=7$; **B**). La señal media (densidad óptica de la ROI / píxeles totales de la ROI) del D2R en neuronas positivas a GAD67 aumentó en el grupo con acceso ad libitum, mientras que en el grupo intermitente disminuyó (**B**); *** $p<0.001$, **** $p<0.0001$.

Discusión

El presente trabajo tuvo como objetivo implementar un modelo de conducta tipo atracón en ratas hembra de la cepa Sprague-Dawley que permitiera determinar si la fase del ciclo estral de la rata hembra se relaciona con cambios en la ingesta tipo atracón, además de caracterizar la microestructura de dicha conducta y evaluar si existen cambios en la motivación por el alimento palatable y en la expresión del receptor D2 del núcleo accumbens. Los resultados demuestran que el acceso intermitente a una solución de sacarosa sin privación alimentaria genera un patrón de consumo similar a la conducta de atracón, caracterizado en su microestructura por numerosos episodios cortos de alimentación y baja latencia para iniciar el primer episodio alimentario, sin cambios en la motivación por el alimento palatable. Esta CTA se expresa de manera independiente al ciclo de estro. El bloqueo farmacológico del receptor D2 previene el aumento en la frecuencia la disminución en la duración de los episodios alimentarios, además que disminuyó de manera selectiva la ingesta calórica de solución de sacarosa. Los resultados indican que la inmunoreactividad del receptor D2 en neuronas positivas a GAD67 aumentó en los sujetos con acceso continuo, y disminuyó en los sujetos del grupo con acceso intermitente a la solución de sacarosa.

En las siguientes secciones se discutirán y contextualizarán cada uno de los experimentos y posteriormente se retomará la discusión de manera general.

Implementación del modelo de CTA

En relación con la implementación del modelo de CTA mediante ciclos de restricción-realimentación y estrés, no encontramos efecto individual ni sinérgico de la privación de alimentos o el estrés sobre la ingesta acumulativa a las 2, 4 o 24 horas de registro. Como se esperaba, los sujetos sometidos a restricción alimentaria perdieron peso comparados con aquellos sin restricción; sin embargo, lograban recuperar peso corporal durante los periodos de realimentación hasta alcanzar niveles similares a lo de los sujetos sin restricción (Figuras 5 y 7), lo que indica que los cambios en la ingesta

vistos en los días de las evaluaciones con el estrés no se deben a mecanismos homeostáticos compensatorios.

De acuerdo con el modelo, las manipulaciones experimentales replican la conducta de restricción dietaria y acceso a alimentos palatables, que precederían a la conducta de atracón precipitada por estrés. En el modelo animal este efecto es selectivo para el alimento palatable y un mínimo de tres ciclos de restricción-realimentación es requerido, lo que sugiere que los sujetos eventualmente aprendieron a reducir la experiencia aversiva del estímulo estresor a través del alimento (Hagan et al., 2002).

Una posible explicación para la discrepancia de nuestros resultados es que dicha asociación no se estableció debido a tres posibles escenarios: 1. el alimento no es palatable, 2. no existió contigüidad o contingencia entre el estrés y el acceso al alimento palatable, o bien 3. el estímulo "estresor" no induce la respuesta de estrés.

Respecto a la palatabilidad del alimento, el modelo original emplea galletas rellenas (Nabisco Oreo), mientras que en este estudio se usó crema de cacahuate. En un experimento piloto previo las galletas fueron descartadas (datos no mostrados) debido a la gran cantidad de migajas que desprendían y que dificultaban la cuantificación de la ingesta, además de que dicho alimento no es uniforme en su composición y contenido calórico (galleta vs. crema), observando sujetos con preferencia por uno u otro componente. Debido a su palatabilidad, la crema de cacahuate se ha empleado para facilitar la autoadministración de drogas vía oral (Zapata, et al., 2021), además su ingesta es disminuida con manipulaciones en el núcleo accumbens que se sabe atenúan la recompensa por alimentos palatables (Vallöf, et al., 2020), y es un alimento comúnmente usado en modelos de dieta de cafetería (Zeeni et al., 2013; Zeeni, Dagher-Hamalian, et al., 2015), aunque comparado con alimentos ricos en carbohidratos es el menos preferido, apenas por encima del alimento estándar (Cabanac & Johnson, 1983).

Por otra parte, se sabe que el estrés promueve la ingesta de alimentos palatables ricos en carbohidratos y que a su vez estos alimentos atenúan los efectos psicológicos y fisiológicos del estrés mediante reforzamiento negativo, por lo que sus propiedades palatables y metabólicas jugarían un papel importante en el desarrollo de la conducta de atracón (Ulrich-Lai, 2016). El acceso intermitente/limitado a dichos alimentos altera al eje HPA atenuando los niveles de corticosterona en modelos animales y en personas que padecen TCA (Het et al., 2015; Kinzig, et al., 2008; Martin & Timofeeva, 2010; Ulrich-Lai, et al., 2011); sin embargo para las dietas altas en grasas la evidencia no es concluyente ya que en algunos estudios se ha encontrado que su consumo aplanan la respuesta endocrina a estímulos estresores (Auvinen et al., 2012; Domínguez-Vías, et al., 2021), mientras que en otros sus efectos son similares al estrés al aumentar los niveles del corticosterona, las conductas relacionadas a la ansiedad, la anhedonia y los marcadores proinflamatorios (Dutheil, et al., 2016; Sivanathan, et al., 2015). Esta inconsistencia se podría explicar por el sexo de los sujetos empleados, ya que el aplanamiento de la actividad del HPA puede encontrarse en machos, pero no en hembras (Kalyani, et al., 2016), lo que en el presente trabajo prevendría la asociación entre los efectos del estímulo estresor y un alimento que los atenúe.

Finalmente, dos tipos de estresores –choques eléctricos y restricción de movimiento– fueron probados en experimentos independientes. Los choques eléctricos son suficientes para activar el eje HPA, sin embargo al ser inminente su administración e inducir dolor también se relacionan con hipofagia y anhedonia (Anderson et al., 1996; Reppucci, et al., 2013; Stam, et al., 2002), mientras que la restricción de movimiento es un estresor más leve, sin dolor y que aumenta la ingesta de alimentos palatables, más cercano al estrés psicosocial en el ser humano (Epel, et al., 2001; Ulrich-Lai, 2016; Wardle, et al., 2000). Los resultados muestran una ligera tendencia a aumentar la ingesta de alimento estándar solamente en los sujetos sometidos a restricción de movimiento, pero no los sujetos en los que se les estresó con choques eléctricos (Figuras 6 y 8).

El estrés precipita una CTA en animales con historial de restricción y realimentación, además de inducir alteraciones neurobiológicas y conductuales relacionadas a la recompensa análogas a las descritas en humanos (Corwin et al., 2011), sin embargo bajo circunstancias particulares se ha fallado en replicarla (Consoli, et al., 2009; Hancock, et al., 2005). En conjunto estos datos sugieren que un alimento rico en grasas "poco" palatable, y sin carbohidratos no es adecuado para inducir conducta tipo atracón en sujetos hembra.

En el segundo modelo se indujo CTA mediante el acceso intermitente a una solución de sacarosa al 10%, paralelamente dos grupos control contrastaron el acceso *ad libitum* de dicha solución y su ausencia. Los sujetos con acceso a sacarosa mostraron una preferencia por dicho alimento respecto al alimento estándar (Figura 10A), y en particular los sujetos del grupo Intermitente mostraron un patrón típico del desarrollo de atracón en modelos animales al disminuir su consumo de alimento estándar sin afectar significativamente el consumo total (Avena et al., 2006; Corwin et al., 2011; Lardeux, et al., 2015; Rossetti et al., 2014); sin embargo, el grupo Intermitente escaló su consumo desde la primera semana manteniéndose estable hasta el final del protocolo, consumiendo aproximadamente el doble de calorías ($\approx 197\%$) comparado con el grupo Ad libitum (Figura 10B), lo cual es congruente con reportes de dicho escalamiento desde la primera semana de acceso intermitente y que se relaciona con el inicio de las alteraciones en diferentes sistemas de neurotransmisión y sus receptores (Avena, 2010; Corwin et al., 2011; Dileone et al., 2012). Cuando se tomó en cuenta la ingesta calórica total (alimento estándar + alimento palatable) el grupo Intermitente consumió $\approx 208\%$ más calorías que el grupo control (Figura 11A). Al final del protocolo, el grupo Ad libitum consumió más kilocalorías que los otros dos grupos; el grupo intermitente no aumentó su consumo calórico total diario, sin embargo consumía $\approx 27\%$ de su ingesta total durante el periodo de atracón (Figura 11B).

Estos datos concuerdan con la caracterización de la CTA como un aumento en la ingesta de al menos 50% del consumo calórico durante un intervalo de 1 a 2 horas comparado con sujetos bajo condiciones similares, bajo condiciones de no restricción

alimentaria, y que representaría al menos 25% de la ingesta de 24 horas (Avena et al., 2006; Cifani, et al., 2009; Corwin et al., 1998; Halpern et al., 2013; Rada et al., 2005; Zepeda-Ruiz, et al., 2020); además de ser consistentes con los de estudios que relacionan el acceso restringido de alimentos palatables con el desarrollo de su sobreingesta, conducta que se consideraría análoga al atracón (Corwin et al., 2011; Hildebrandt & Ahmari, 2021), y con las observaciones clínicas de que si bien la restricción alimentaria puede estar presente, la ingesta tipo atracón está más allá de las necesidades metabólicas dado que se presenta también en sujetos saciados (American Psychiatric Association, 2022).

Relación de la fase de estro y la ingesta en la CTA.

Los niveles altos de estradiol (E2) se relacionan con una disminución de la ingesta durante la fase folicular en humanos y la fase receptiva del ciclo reproductivo en la rata (Bell & Zucker, 1971; Drewett, 1973; Eckel, 1999; Pliner & Fleming, 1983; Varma et al., 1999); en el mismo sentido, estudios con ratas que expresan CTA han encontrado que la aparición espontánea de la fase de estro o la administración de E2 en sujetos ovariectomizados e intactos reduce la ingesta calórica de dietas altas en grasa (Alboni et al., 2017; Brutman, et al., 2019; Micioni Di Bonaventura et al., 2017). En nuestro estudio las fases de estro y diestro no se relacionaron con cambios en la ingesta de alimento estándar, palatable o total (Figuras 12, 13 y 14), lo cual es congruente con estudios previos que sugieren que el efecto inhibitorio de la progesterona y el estradiol no se presenta en sujetos con CTA durante la fase de estro (Calvez & Timofeeva, 2016; Yu, Geary, & Corwin, 2011). La discordancia entre hallazgos apunta a que las distintas variables metodológicas como el tipo de dieta, uso de estímulos estresores para inducir CTA, hora de registro, dosis, y condiciones de administración de las hormonas, podrían explicar la divergencia de los resultados.

Peso corporal, acumulación de tejido adiposo y morfología de adipocitos

El peso corporal de los sujetos se registró al inicio del experimento y luego de manera semanal, sin encontrar diferencias significativas entre grupos en ninguna de las mediciones (Figura 9), además, a fin de detectar posibles cambios sutiles en la redistribución de la grasa en los diferentes depósitos se disecó y comparó el peso del tejido adiposo mesentérico, gonadal, inguinal, retroperitoneal, perirenal, pardo interescapular (IBAT) y total, sin hallar diferencias entre grupos (Figura 19). Estos resultados son similares a los de otros estudios en los que la CTA se desarrolla sin que haya cambios en el peso o la composición corporal bajo protocolos de acceso de 4 - 6 semanas (Boggiano et al., 2007; Corwin et al., 1998). Otros estudios han encontrado un aumento de peso significativo en sujetos con CTA de sacarosa, pero bajo protocolos de 12 semanas (Kreisler, et al., 2018). Estos datos sugieren que en modelos animales de CTA el aumento del peso es dependiente de la duración de la exposición a la dieta palatable.

Cuando se comparó entre grupos el tamaño promedio de adipocitos del tejido mesentérico, a pesar de que no se encontró evidencia de redistribución de la grasa en los diferentes depósitos, sí se encontró una mayor tamaño en el grupo Ad libitum comparado con los grupos Control e Intermitente (Figura 20A-D), hasta donde sabemos, este es el primer estudio en reportar cambios a nivel histológico en el tejido adiposo mesentérico de ratas con CTA. Dichos cambios han sido asociados con alteraciones metabólicas relacionadas a dietas hipercalóricas (Burchfield et al., 2018; Fonseca et al., 2020; Sánchez-Tapia et al., 2019; Wu et al., 2018), lo que sugiere que estas alteraciones podrían estar presentes en nuestro modelo. En un estudio similar que indujo CTA se hallaron alteraciones metabólicas independientes al aumento de peso o redistribución de la grasas en los diferentes depósitos (Artiga et al., 2007). En humanos la evidencia no es concluyente, mientras que en algunos estudios se ha reportado una asociación entre TPA e IMC, mayor acumulación de grasa corporal en general y visceral (Iceta et al., 2021; Mathisen et al., 2018), en otros no han encontrado dicha relación (Leone et al., 2018); sin embargo, la asociación entre el aumento del

riesgo de alteraciones metabólicas en personas con TPA independiente a su condición de obesidad sí se ha establecido (Dakanalis & Clerici, 2017; McCuen-Wurst, et al., 2018)

Motivación por el alimento palatable en ratas con CTA

Diversos estudios han relacionado la sobre ingesta de alimento en los protocolos de CTA con alteraciones en el circuito de la recompensa, como el aumento persistente en la liberación de la dopamina y alteraciones en la señalización del receptor D2 (Colantuoni et al., 2001; Hajnal et al., 2008; Johnson et al., 2010; Rada, et al., 2005). De acuerdo a estos reportes la sensibilización del sistema de recompensa predispondría al sujeto a conductas de búsqueda y consumo aberrantes de estímulos reforzantes, como en el caso de las conductas adictivas y el desarrollo de obesidad inducida por dietas palatables (Avena et al., 2012). Esta evidencia sugiere que el atracón en ratas expuestas de manera intermitente a sacarosa incrementaría su motivación por el alimento palatable. Empleando un modelo de acceso limitado a grasa vegetal hidrogenada en ratas macho, Wojnicki et al., (2010; 2013; 2015) encontraron que el acceso intermitente (2 horas; lunes, miércoles y viernes) a este alimento induce un aumento en la motivación medida por programas de razón progresiva, comparado con la condición de acceso continuo (2 horas, 7 días a la semana), de manera similar, empleando como alimento palatable una emulsión a base de crema, aceite y azúcar, se analizó la microestructura del lengüeteo durante el atracón encontrando que el escalamiento en la ingesta se relacionaba con mayor número de ráfagas (*burst licking*) y una menor latencia al primer lengüeteo, ambos relacionados con aumento en la motivación (Lardeux et al., 2013).

Por el contrario, en este estudio no encontramos cambios en la motivación (*breaking points*; BP) (Figura 16B), ni en la tasa de respuesta durante la tarea operante (Figura 16A) luego de la exposición al protocolo de CTA. Nuestros resultados son consistentes con los de estudios que emplearon chocolate en ratas hembra Wistar (Presby, et al., 2020), Ensure® en ratas hembra Long Evans (Curtis et al., 2019), dieta

alta en grasa y adicionada con sacarosa (5CYT Test Diet) en ratas hembra Wistar (Rossetti et al., 2014), sacarosa (Zepeda-Ruiz, et al., 2020) o dieta de cafetería (Vazquez-Herrera, et al., 2021), en ratas macho Wistar, en los cuales tampoco se observaron cambios en la motivación posteriores al protocolo de CTA.

Los estudios que reportan un aumento en la motivación emplean dietas altas en grasa, mientras que los que reportan ausencia de este efecto, incluido el presente, han utilizado dietas altas en carbohidratos o altas en grasas con sacarosa y/o al menos una opción rica en carbohidratos. En conjunto estos datos sugieren que los cambios en la motivación relacionados a la CTA pueden ser modulados por el tipo de dieta a la cual se expone a los sujetos, lo que explicaría los resultados en sentidos opuestos.

Sin embargo, no podemos descartar que otros factores puedan estar interviniendo, por ejemplo el sexo y edad de exposición a la dieta palatable: Reichelt et al., (2016) encontraron que la exposición intermitente a sacarosa de los días posnatales 28 al 56 puede incrementar los BP y este efecto es observado en las ratas hembra pero no en los machos. Otros posibles factores son el tipo de progresión usada en el programa operante (aritmética vs. exponencial) y el momento en que los BP son evaluados: Vazquez-Herrera et al., (2021), encontraron que los BP tienden a disminuir durante las primeras cinco sesiones post inducción de CTA en sujetos con y sin atracón cuando se determinan mediante progresiones aritméticas; sin embargo el uso de progresiones exponenciales revela que este efecto solo se encuentra en el grupo control y que es prevenido por la conducta de atracón. En ambos experimentos encontraron que en las últimas cinco evaluaciones los BP tienden a recuperarse hasta alcanzar niveles similares a la evaluación pre-inducción CTA sin que se observen diferencias entre grupos. Finalmente, el tiempo o intermitencia de exposición a la dieta también pueden tener efectos diferenciales: Curtis et al., (2019) compararon grupos con acceso intermitente de 0, 2 y 6 horas a Ensure®, reportando que los grupos expuestos a la dieta palatable desarrollaban sobre ingesta tipo atracón, sin embargo los BP solamente aumentaron en el grupo con exposición de 6 horas, mientras que en el grupo de 2 horas

permanecieron sin cambios, lo cual también es congruente con nuestros hallazgos en el grupo Ad Libitum, que tuvo una mayor exposición a la sacarosa (Figura 16B).

La obesidad con ingesta excesiva de alimentos hipercalóricos en humanos se ha relacionado consistentemente con incrementos en los BP en infantes (9 a 18 meses) (Kong, et al., 2015), niños (Temple et al., 2008) y adultos hombres y mujeres (Giesen, et al., 2010; Saelens et al., 1996), sin embargo hasta donde sabemos solamente un estudio la ha explorado en sujetos humanos con TPA sin otras variables de confusión. Goldfield et al., (2008) compararon los BP de sujetos con y sin TPA para obtener *snacks*, sin reportar diferencias entre grupos, sin embargo, al ser expuestos a una condición de estrés los BP aumentaron en los sujetos con TPA y disminuyeron en el grupo control. Lo anterior sugiere que, si la sobre ingesta en el TPA está dirigida por un aumento en la motivación, ésta sería precipitada por otro factor, por ejemplo, el estado afectivo. Congruente con esta hipótesis se ha encontrado que el afecto negativo suele preceder a un episodio de atracón en pacientes con TPA (Munsch et al., 2012) y lo puede precipitar en individuos sin TPA pero que suelen hacer dietas restrictivas (Polivy, et al., 1999).

Otra explicación alternativa para nuestros resultados es que el desarrollo de impulsividad — y no el cambio en la motivación — sea el responsable del aumento en la ingesta en este estudio. Entendemos por impulsividad las conductas que son pobremente planeadas, prematuramente expresadas, excesivamente riesgosas o inapropiadas a la situación, y que a menudo desvían al organismo de maximizar sus recompensas obtenidas (Evenden, 1999; Sosa et al., 2019; van Gaalen, et al., 2006).

La alta impulsividad es un rasgo presente en las conductas relacionadas a las adicciones (uso problemático de sustancias, pornografía, juego y atracón alimentario) (Rømer Thomsen et al., 2018; Rossetti et al., 2014; Waltmann, et al., 2021) y está relacionada directamente con la severidad de los síntomas de TPA (Boswell & Grilo, 2021), tanto que se ha propuesto conceptualizar al TPA como un trastorno impulsivo con componentes de déficit en el procesamiento de la recompensa y el castigo

(Kessler, et al., 2016). Conductas impulsivas y relacionadas a la adicción comparten mecanismos neurobiológicos subyacentes: alteraciones en la transmisión dopaminérgica y compromiso de la señalización del receptor D2 estriatal (Dalley et al., 2007; London, 2016; Schulte, et al., 2016; van Gaalen et al., 2006; Volkow, et al., 2007). En apoyo a esta hipótesis el estudio de Johnson y Kenny, (2010) demuestra que el *knock down* de D2R dorsolateral produce una conducta de consumo de alimentos palatables insensible al castigo y a las señales que lo predicen; de manera similar el estudio de Adams et al., (2015) reporta que la exposición a dietas altas en grasa y sacarosa inducen impulsividad motora y que la media de respuestas prematuras de cada sujeto correlaciona inversamente con la expresión del receptor D2R del accumbens. Estos datos sugieren que el consumo excesivo de sacarosa en el presente trabajo podría estar facilitado por el incremento en la impulsividad y la consecuente dificultad para reclutar recursos necesarios para controlar la ingesta.

Microestructura de la CTA y bloqueo farmacológico del receptor D2.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio (Suárez-Ortiz et al., 2018) en caracterizar la microestructura de un modelo animal de CTA inducido por exposición intermitente a sacarosa. El análisis reveló alteraciones en la ingesta que van más allá del evidente sobre consumo. La ingesta del grupo Intermitente estuvo caracterizada por numerosos episodios de alimentación de corta duración con intervalos entre episodios cortos, además de una baja latencia a la primera comida. Es importante notar que la tasa local de alimentación, así como el tiempo de actividad permanecieron sin cambios respecto al grupo control (Figuras 17A-G). Si bien los estudios directamente comparables al nuestro son escasos, nuestros hallazgos son compatibles con reportes de la microestructura alimentaria en sujetos obesos o con predisposición a la obesidad inducida por dieta, lo cual nos permite suponer alteraciones similares en el estado de saciedad, y en el proceso de satisfacción y sus mecanismos neurobiológicos subyacentes. Estudios realizados en ratas propensas a la obesidad (Cottone, et al., 2007) y ratas OLETF (knock out del receptor CCK-1) (Marco, et al., 2012) reportan en estos sujetos una tendencia a la hiperfagia, latencias cortas, con comidas numerosas e

intervalos entre comidas más breves. Además, se ha encontrado que los niños con obesidad que además reportaban conducta de atracón tendían a ingerir aproximadamente 400 Kcal más y reportar hambre \approx 1 hora antes que sus pares sin historial de atracón cuando se les daba acceso libre a alimentos tipo bufete (Mirch, et al., 2006). En conjunto estos datos sugieren que la CTA está relacionada con afectaciones a los procesos de saciedad, que impedirían que las señales de retroalimentación secundarias a la ingesta sean potentes o que harían al sistema nervioso menos sensible a ellas.

Uno de los objetivos del presente trabajo fue evaluar la participación del receptor D2 en la expresión del atracón y su microestructura. Cuando el D2R del accumbens shell fue bloqueado con raclopride se previno el aumento en la frecuencia (Figura 17A) y los intervalos entre episodios (Figura 17C), aunque la latencia (Figura 17D) y la duración media (Figura 17B) de las comidas permanecieron sin cambios respecto al grupo Intermitente. Existe evidencia que relaciona la microestructura de la ingesta con diversos episodios alimentarios de corta duración con un aumento en el tono dopaminérgico por inhibición sistémica de la COMT (Schendzielorz, et al., 2012) o bien por una estimulación específica de la vía mesolímbica mediante receptores de diseño DREADD (*Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs*) (Boekhoudt et al., 2017), por lo que nuestros resultados apoyarían la hipótesis de que este patrón de ingesta excesiva está relacionado con alteraciones en la señalización dopaminérgica de dicha vía. Adicionalmente, el raclopride previno el aumento en la ingesta calórica de manera selectiva para la sacarosa (Figura 18B), permaneciendo sin cambios la ingesta de alimento estándar (Figura 18A) y la total (Figura 18C), lo cual es congruente con estudios que reportan que la administración del antagonista D2 sulpiride atenúa el restablecimiento de conductas relacionadas a la adicción (Anderson, et al., 2006) y que la estimulación intracraneal profunda del SNAcc, pero no del estriado dorsal, disminuye la conducta de atracón y que este efecto requiere de la señalización del D2R (Halpern et al., 2013). En conjunto estos datos sugieren que la transmisión dopaminérgica es parcialmente responsable del patrón de sobreingesta de sacarosa en sujetos hembra con CTA, particularmente facilitando la iniciación de la acción hacia la comida, sin que

dicho efecto esté mediado por una activación motora generalizada o inespecífica (Figura 17F), y que el bloqueo del receptor D2R revierte parcialmente estos cambios y previene el aumento en la ingesta de sacarosa, sin evidencia que sugiera afectaciones motoras extrapiramidales significativas (Figura 17G).

En el caso del grupo Ad libitum también se observó un decremento en la frecuencia, los intervalos entre comidas y la latencia, lo cual sugiere que estas alteraciones son dependientes del acceso a la dieta de sacarosa aun cuando no se desarrolle CTA, sin embargo, dado que el bloqueo del D2R del accumbens no previene los cambios en el intervalo entre episodios y la latencia, la participación de dicho receptor en ambos parámetros bajo acceso libre a una dieta palatable puede ser limitada, y más bien estaría siendo principalmente regulada por otros circuitos neuronales.

Finalmente, es importante mencionar dos datos de interés, primero que el estudio de Lardeux et al., (2013) encontró un patrón de ingesta similar (menor latencia, mayor tasa de lengüeteo) con machos expuestos a una dieta de crema, aceite y sacarosa, pero no en sujetos expuestos a crema y sacarosa, la discrepancia entre este estudio y el nuestro puede deberse a una compleja interacción entre el tipo de dieta (grasa vs sacarosa) y el sexo de los sujetos, ya que se ha descrito que en roedores los parámetros de la microestructura como el tamaño y número de comidas pueden variar entre machos y hembras, y dependiendo también del intervalo del fotoperiodo en que sean observados (Rathod & Di Fulvio, 2021). Y, por otra parte, el parámetro de latencia ha sido asociado a un aumento en la motivación (Lardeux et al., 2013), sin embargo el hecho de que esté presente en ambos grupos, con acceso intermitente y libre (Figura 17B), y que el incremento en los puntos de ruptura sólo se haya observado en los sujetos del grupo Ad Libitum (Figura 16B) nos lleva a cuestionar la pertinencia de dicha asociación, es decir, probablemente la disminución en la latencia al primer episodio alimentario y una mayor motivación puedan estar relacionados, pero el primero no parece ser condición necesaria para el segundo.

Expresión del receptor D2 en el núcleo accumbens

La conducta de atracón, así como las relacionadas a las adicciones que involucran el consumo de un estímulo reforzante de manera compulsiva han sido relacionadas con alteraciones en la expresión o función del receptor D2 estriatal dorsal y ventral. A fin de responder la pregunta de si la conducta de atracón estaría relacionada con un cambio en la expresión del D2R en el SNAcc, grupos independientes de ratas fueron expuestos diferencialmente a sacarosa bajo el protocolo antes descrito, posteriormente la expresión del receptor D2 fue evaluada mediante dos técnicas: *western blot* de muestras de proteína total del núcleo accumbens e inmunofluorescencia anti- D2R en células positivas a las enzimas TH o GAD67.

Las comparaciones de las densidades ópticas de las bandas correspondientes al D2R no revelaron diferencias significativas de los grupos expuestos a sacarosa vs. el grupo Control, sin embargo, existió una ligera tendencia a aumentar en el grupo Ad Libitum y a disminuir en el grupo Intermitente (Figura 21A-B). Como se mencionó anteriormente, los estudios acerca de la exposición crónica a dietas densamente calóricas, la predisposición a la obesidad y las conductas relacionadas a las adicciones, incluida la conducta de atracón, en general concuerdan que existen cambios en la señalización del receptor D2 del SNAcc, pero disienten en cuanto a la naturaleza de estas alteraciones. Recientemente Yu, et al., (2022) llevaron a cabo una revisión sistemática, encontrando que, de los estudios de CTA/TPA en modelos animales y participantes humanos que apoyan las alteraciones dopaminérgicas (incluyendo la expresión del receptor D2), 9 de 26 (34.6%) se inclinan por un estado hiperdopaminérgico y 17 de 26 (65.4%) por uno hipodopaminérgico; de manera similar el estudio de Naef, et al., (2015) demostró que los datos sobre la expresión del D2R no son concluyentes en modelos animales, y que estas diferencias podrían explicarse por las variaciones en sujetos empleados, composición de la dieta, tiempo de acceso y núcleo reportado. Lo anterior sugiere que nuestros datos sobre la expresión del D2R deben ser interpretados tomando en cuenta las condiciones experimentales y técnicas de medición bajo los que se han obtenido.

Siguiendo la misma línea de razonamiento, es importante mencionar que las características de las técnicas usadas para evaluar la expresión de la proteína del D2R pueden generar diferentes resultados. En el presente estudio se usó el anticuerpo policlonal Millipore AB5084P (Merck Millipore) dirigido a una secuencia de 28 aminoácidos presentes en la tercera asa intracelular del D2R; mientras que del tejido del SNAcc se extrajo un homogenado total y la recuperación del antígeno fue a través de la ruptura de las membranas celulares por ultrasonido, la ruptura de enlaces no covalentes de las proteínas mediante un detergente (dodecilsulfato sódico), y la ruptura de los puentes disulfuro de las proteínas (β -mercaptoetanol); es decir la detección del antígeno pudo haber sido inespecífica al incluir a *todos* los epitopos de *todas* las fracciones celulares. Se sabe que durante el tráfico del receptor D2 desde su reciente síntesis hacia su expresión en la membrana, esta proteína es glucosilada presentando diferentes pesos moleculares y características funcionales a lo largo de dicho proceso, pudiendo tener pesos desde los 39 hasta los 72 KDa y ubicarse en el citosol (no funcional) o en la membrana (pre y postsináptica) (David, et al., 1993; Fishburn, et al., 1995); esto nos permite suponer que no existe certeza de cuál de estas formas ni en qué fracción celular fueron detectadas por el anticuerpo, si no es que *todas* fueron detectadas, pudiendo esta medición no ser sensible a nuestras manipulaciones experimentales. Futuras investigaciones podrían incluir el uso de la fracción sinaptosomal, que es rica en uniones sinápticas y membrana celular (Weiler, 2009), descartando los epitopos de D2R que, bajo los objetivos del presente trabajo, no fueron relevantes.

A fin de tener mayor certeza en los resultados acerca de los cambios en la expresión del D2 se determinó la inmunoreactividad del D2R en células positivas a TH y GAD 67, indicadoras de neuronas dopaminérgicas o GABAérgicas, respectivamente, en cortes coronales de sujetos con CTA y sus controles. La Figura 22 nos muestra que se controló adecuadamente la inespecificidad de los anticuerpos con fluoróforo, ya que la señal de Alexa 488 y Alexa 594 es muy baja en ausencia de los anticuerpos primarios (Figuras 22A, B, D), mientras que el marcador DAPI es fácilmente apreciable

(Figura 22C). Cuando la señal de Alexa 488 asociada al D2R (canal verde) (Figuras 23-24) fue cuantificada en las muestras de cortes cerebrales de ratas de los grupos Control, Intermitente y Ad libitum, no se hallaron diferencias en su intensidad media entre grupos cuando ésta se colocó con neuronas positivas a TH (Figura 25A); sin embargo, de manera interesante cuando el mismo análisis se llevó a cabo en neuronas positivas a GAD67, la inmunoreactividad del D2R aumentó en el grupo Ad libitum y disminuyó en el grupo Intermitente, ambos comparados con el grupo Control (Figura 25B). Estos datos indican que los cambios en la expresión del D2R son selectivos para las neuronas GABAérgicas, presentando menores niveles asociados a la exposición intermitente a la sacarosa y desarrollo de conducta de atracón, pero mayores niveles en el grupo que tuvo acceso a la sacarosa de manera continua.

Hasta donde sabemos este es el primer estudio que caracteriza la expresión del D2R en neuronas positivas a GAD67 en ratas con atracón. Cerca del 95% de las neuronas espinosas medianas (MSN) del estriado son GABAérgicas y se encuentran segregadas dependiendo del tipo de receptor a dopamina que expresan. Las neuronas que expresan el D1R coliberan sustancia P y dinorfina, y proyectan a la sustancia *nigra* y al globo pálido interno, mientras que las neuronas que expresan al D2R coliberan encefalina y proyectan al globo pálido externo. Las MSN reciben inervación glutamatérgica de la corteza y del tálamo, su principal función consiste en transformar la actividad ejecutiva de la corteza en conducta dirigida, atribuyéndoseles funciones como el aprendizaje motor, la formación de hábitos y la selección de acciones basados en resultados deseados (Chuhma, et al., 2011; Gerfen & Bolam, 2016; Huerta-Ocampo, et al., 2013). Si existen alteraciones GABAérgicas en estas vías en el TPA o la CTA, esto permanece poco claro y la evidencia es escasa. Sun et al., (2021) reportaron que la activación del GABA_BR en neuronas del estriado suprime el atracón de grasa, por otra parte Tsunekawa et al., (2019) encontraron que el *Knock Out* de mismo receptor en neurona corticoestriales potencia la ingesta tipo atracón, mientras que el baclofen lo suprime en ratas *wild type*, pero no en las *Knock Out* GABA_BR. Adicionalmente, se sabe que la medicación con agonistas dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson se asocia con el desarrollo de conductas impulsivas/compulsivas

relacionadas con las recompensas (atracción, hipersexualidad, ingesta nocturna) (Hinnell et al., 2011; Nirenberg & Waters, 2006) y, Trujillo et al., (2022), han encontrado una respuesta GABAérgica talámica reducida a agonistas dopaminérgicos, especialmente en pacientes con alta impulsividad. Aunque escasos, tomando en cuenta estos datos, se podría plantear que las alteraciones conductuales en la CTA podrían estar relacionadas también a otros núcleos subcorticales, por ejemplo, la de las neuronas que expresan D2R y proyectan al globo pálido externo, cuya función es la planeación y toma de decisiones en conductas dirigidas a metas y que sus alteraciones tendrían como resultado la conducta compulsiva e impulsiva.

Discusión general

Nuestros resultados acerca de la microestructura sugieren que la sobreingesta del atracón, podría involucrar no sólo la desregulación de la conducta motivada, sino alteraciones en las asas de retroalimentación generadas por la ingesta, esenciales para los procesos de saciedad. Nuestro hallazgo de alteraciones sutiles en los adipocitos podría sugerir alteraciones metabólicas, que harían al sujeto insensible a las señales de saciedad a corto plazo aún en la ausencia de obesidad. Por otra parte, esto no excluiría la participación del sistema mesolímbico y su regulación de los procesos motivacionales; más bien nos daría un panorama integrador, ya que se sabe que la insulina, grelina y leptina expresan sus receptores en las neuronas del VTA y su bloqueo disminuye la ingesta hedónica de alimentos palatables (Abizaid et al., 2006; Hommel et al., 2006; Mebel, et al., 2012).

Adicionalmente, la administración del antagonista de los D2R intra-accumbens previno los cambios en la frecuencia de las comidas y la duración de éstas, sin que hubiera efectos motores significativos, además de prevenir de manera selectiva la sobre ingesta de sacarosa, lo cual sugiere que el tratamiento con antagonistas D2R podría ser considerado como una alternativa terapéutica plausible para tratar la patología alimentaria con conducta de atracón .

La exposición intermitente a alimentos palatables produce una conducta de consumo descontrolado y excesivo (Colantuoni et al., 2001; Colantuoni et al., 2002; Rada, et al., 2005), que recuerda a la desplegada por sujetos adictos a sustancias (Avena et al., 2008). Una buena parte de la investigación se ha centrado en explorar este paralelismo; en este estudio hemos encontrado evidencia de un patrón de ingesta compulsivo que no está mediado por un aumento en la motivación. La sensibilización del sistema dopaminérgico mesolímbico y déficits en la señalización del receptor D2 han sido asociados también con el desarrollo de impulsividad y son congruentes con las observaciones en humanos, por lo que este tipo de ingesta podría ser resultado de la pérdida de recursos para el control de la ingesta.

Contrario a nuestra hipótesis inicial, no existió un aumento en los puntos de ruptura de los sujetos con atracón, pero sí en los sujetos con acceso *ad libitum*. Es probable que el papel de la motivación en la sobre ingesta de alimentos palatables sea más compleja de lo que se ha planteado. No solamente las características metodológicas del cada estudio agregan una capa de complejidad (dieta, sexo de los sujetos, tipo de evaluaciones, etc.,) para interpretar esta relación; sino que también sugieren mecanismos dinámicos que van correlacionando con alteraciones de distintos procesos a lo largo de las primeras exposiciones, el escalamiento en la ingesta y la sensibilización del sistema dopaminérgico, el desarrollo de conducta compulsiva e impulsiva y la respuesta aplanada de la liberación de dopamina y las alteraciones en sus receptores. Procesos a través de los cuales la motivación, el reforzamiento positivo, reforzamiento negativo y la respuesta ante estímulos estresores jugarían diferentes papeles en la adquisición y el mantenimiento de las conductas aberrantes.

Limitaciones y perspectivas

Es importante reconocer que si bien nuestro resultado que indica que el ciclo de estro no se relaciona con cambios en la ingesta tipo atracón es congruente con reportes previos (Calvez & Timofeeva, 2016; Yu et al., 2011), esto no explica por qué no encontramos este efecto inhibitorio en los grupos Control o Ad libitum. Es probable que

en el momento de las evaluaciones de la ingesta los efectos del estradiol ya no se encontraban presentes o bien el intervalo temporal es demasiado corto para ser sensible a este efecto. Futuras investigaciones deberán controlar el intervalo del fotoperiodo y la duración de las evaluaciones para tener resultados confiables.

Como se mencionó anteriormente, no encontramos cambios en la expresión del D2R mediante western blot, sin embargo, para posteriores estudios sugerimos el uso de fracciones celulares más adecuadas para detectar esta diferencia, por ejemplo, los sinaptosomas. En el mismo sentido, aunque existe evidencia que apoya el uso de inmunofluorescencia para determinar la colocalización de dos proteínas en una muestra de tejido (Rak & Reiss, 2022; Silver & Stryker, 2000), nuestros resultados deberían ser tomados con cautela, ya que esta técnica no posee la resolución espacial adecuada para distinguir un receptor presináptico de uno postsináptico, además que el uso de cortes óptico podría confundir a dos proteínas inmunoreactivas que se encuentran a la misma altura de los ejes X y Y, pero lejanas en el eje Z.

Finalmente, a partir de los hallazgos de este trabajo y algunos otros por parte del equipo del Grupo de Investigación en Nutrición de la FES Iztacala, se ha planteado una modesta pero prometedora línea de investigación que explora el desarrollo de la impulsividad en modelos de atracón, medida a través de programas de descuento temporal, con costo de demora y con costo de esfuerzo, y que en un futuro próximo podría superar las limitaciones del presente trabajo.

Conclusiones

1. Bajo nuestras condiciones experimentales, la exposición intermitente a sacarosa indujo en un periodo de 2 horas una ingesta calórica que representó el 27.52% del consumo diario total. Esta ingesta se dio en ausencia de privación y no es afectada por la fase de estro en la que el sujeto se encuentra.

2. La microestructura del atracón está caracterizada por diversos episodios alimentarios de corta duración, con intervalos entre episodios breves y una baja latencia a la primera comida.

3. La administración intra accumbens de 18 nM del antagonista de los receptores D2 raclopride previene los cambios en la frecuencia, duración e intervalo entre episodios de la microestructura alimentaria.

4. La administración intra accumbens de 18 nM del antagonista de los receptores D2 raclopride previene la sobre ingesta de alimento palatable sin afectar el consumo de alimento estándar.

5. La conducta de atracón no se relacionó a cambios en el peso corporal o la acumulación de grasas, pero sí a un aumento en el tamaño de los adipocitos del tejido mesentérico.

6. No se encontraron cambios en la expresión de la proteína del D2R en homogenados totales mediante inmunoblot, ni tampoco en neuronas positivas a TH en los sujetos del grupo con atracón.

7. En neuronas positivas a GAD67 el D2R aumenta su expresión en los sujetos del grupo Ad libitum, mientras que para el grupo Intermitente baja.

Referencias

- Abizaid, A., Liu, Z. W., Andrews, Z. B., Shanabrough, M., Borok, E., Elsworth, J. D., ... Horvath, T. L. (2006). Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(12), 3229–3239. <https://doi.org/10.1172/JCI29867>
- Adams, W. K., Sussman, J. L., Kaur, S., D'souza, A. M., Kieffer, T. J., & Winstanley, C. A. (2015). Long-term, calorie-restricted intake of a high-fat diet in rats reduces impulse control and ventral striatal D2 receptor signalling - two markers of addiction vulnerability. *The European Journal of Neuroscience*, 42(12), 3095–3104. <https://doi.org/10.1111/EJN.13117>
- Ajayi, A. F., & Akhigbe, R. E. (2020). Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. *Fertility Research and Practice*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/S40738-020-00074-3>
- Alboni, S., Micioni Di Bonaventura, M. V., Benatti, C., Giusepponi, M. E., Brunello, N., & Cifani, C. (2017). Hypothalamic expression of inflammatory mediators in an animal model of binge eating. *Behavioural Brain Research*, 320, 420–430. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2016.10.044>
- Alsiö, J., Olszewski, P. K., Norbäck, A. H., Gunnarsson, Z. E. A., Levine, A. S., Pickering, C., & Schiöth, H. B. (2010). Dopamine D1 receptor gene expression decreases in the nucleus accumbens upon long-term exposure to palatable food and differs depending on diet-induced obesity phenotype in rats. *Neuroscience*, 171(3), 779–787. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.09.046>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5-TR* (Tr).
- Anand, B. K., & Brobeck, J. R. (1951). Localization of a “Feeding Center” in the Hypothalamus of the Rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 77(2), 323–325. <https://doi.org/10.3181/00379727-77-18766>
- Anderson, S. M., Saviolakis, G. A., Bauman, R. A., Chu, K. Y., Ghosh, S., & Kant, G. J. (1996). Effects of chronic stress on food acquisition, plasma hormones, and the estrous cycle of female rats. *Physiology & Behavior*, 60(1), 325–329. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(96\)00023-6](https://doi.org/10.1016/0031-9384(96)00023-6)
- Anderson, S. M., Schmidt, H. D., & Pierce, R. C. (2006). Administration of the D2 dopamine receptor antagonist sulpiride into the shell, but not the core, of the nucleus accumbens attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking. *Neuropsychopharmacology*, 31(7), 1452–1461. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300922>
- Andrews, Z. B. (2011). Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin. *Peptides*, 32(11), 2248–2255. <https://doi.org/10.1016/J.PEPTIDES.2011.05.014>

- Arnold, J. M., & Roberts, D. C. S. (1997). A critique of fixed and progressive ratio schedules used to examine the neural substrates of drug reinforcement. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *57*(3), 441–447. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(96\)00445-5](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(96)00445-5)
- Artiga, A. I., Viana, J. B., Maldonado, C. R., Chandler-Laney, P. C., Oswald, K. D., & Boggiano, M. M. (2007). Body composition and endocrine status of long-term stress-induced binge-eating rats. *Physiology & Behavior*, *91*(4), 424–431. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2007.04.001>
- Asarian, L., & Geary, N. (2013). Sex differences in the physiology of eating. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *305*(11), R1215–R1267. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00446.2012>
- Auvinen, H. E., Romijn, J. A., Biermasz, N. R., Pijl, H., Havekes, L. M., Smit, J. W. A., ... Pereira, A. M. (2012). The effects of high fat diet on the basal activity of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis in mice. *Journal of Endocrinology*, *214*(2), 191–197. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0056>
- Avena, N. M., & Hoebel, B. G. (2003). A diet promoting sugar dependency causes behavioral cross-sensitization to a low dose of amphetamine. *Neuroscience*, *122*(1), 17–20. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00502-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00502-5)
- Avena, N. M., Rada, P., & Hoebel, B. G. (2008). Underweight rats have enhanced dopamine release and blunted acetylcholine response in the nucleus accumbens while bingeing on sucrose. *Neuroscience*, *156*(4), 865–871. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2008.08.017>
- Avena, N., Rada, P., & Hoebel, B. G. (2006). Sugar bingeing in rats. *Current Protocols in Neuroscience*, *36*(1). <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0923cs36>
- Avena, N. M. (2010). The study of food addiction using animal models of binge eating. *Appetite*, *55*(3), 734–737. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2010.09.010>
- Avena, N. M., & Bocarsly, M. E. (2012). Dysregulation of brain reward systems in eating disorders: Neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa, and anorexia nervosa. *Neuropharmacology*, *63*(1), 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.11.010>
- Avena, N. M., Rada, P., & Hoebel, B. G. (2008). Evidence for sugar addiction: Behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(1), 20–39. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.019>
- Babbs, R. K., Wojnicki, F. H. E., & Corwin, R. L. W. (2011). Effect of 2-hydroxyestradiol on binge intake in rats. *Physiology & Behavior*, *103*(5), 508–512. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2011.03.029>
- Baik, J. H. (2021). Dopaminergic control of the feeding circuit. *Endocrinology and Metabolism*, *36*(2), 229. <https://doi.org/10.3803/ENM.2021.979>

- Bassareo, V., & Di Chiara, G. (1999). Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience*, 89(3), 637–641. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00583-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00583-1)
- Bassareo, V., De Luca, M. A., & Di Chiara, G. (2002). Differential expression of motivational stimulus properties by dopamine in nucleus accumbens shell versus core and prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(11), 4709–4719. <https://doi.org/20026445>
- Beaulieu, J. M. (2011). Beyond cAMP: the regulation of Akt and GSK3 by dopamine receptors. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 4(November), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2011.00038>
- Beaulieu, J. M., & Gainetdinov, R. R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews*, 63(1), 182–217. <https://doi.org/10.1124/PR.110.002642>
- Bell, D. D., & Zucker, I. (1971). Sex differences in body weight and eating: Organization and activation by gonadal hormones in the rat. *Physiology and Behavior*, 7(1), 27–34. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(71\)90231-9](https://doi.org/10.1016/0031-9384(71)90231-9)
- Bello, N. T., & Hajnal, A. (2006). Acute methylphenidate treatments reduce sucrose intake in restricted-fed bingeing rats. *Brain Research Bulletin*, 70(4–6), 422–429. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.07.006>
- Bello, N. T., & Hajnal, A. (2010). Dopamine and binge eating behaviors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 97(1), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.04.016>
- Bello, N. T., Lucas, L. R., & Hajnal, A. (2002). Repeated sucrose access influences dopamine D2 receptor density in the striatum. *NeuroReport*, 13(12), 1575–1578. <https://doi.org/10.1097/00001756-200208270-00017>
- Benjet, C., Méndez, E., Borges, G., & Medina-Mora, M. E. (2012). Epidemiología de los trastornos de la conducta alimentaria en una muestra representativa de adolescentes. *Salud Mental*, 35(6), 483–490. Retrieved from http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252012000600005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Berridge, K. C. (1996). Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 20(1), 1–25. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(95\)00033-B](https://doi.org/10.1016/0149-7634(95)00033-B)
- Berridge, K. C. (2004). Motivation concepts in behavioral neuroscience. *Physiology and Behavior*, 81(2), 179–209. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.02.004>
- Berridge, K. C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*, 191(3), 391–431. <https://doi.org/10.1007/S00213-006-0578-X>
- Berridge, K. C., Robinson, T. E., & Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of

- reward: “liking”, “wanting”, and learning. *Current Opinion in Pharmacology*, 9(1), 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.014>
- Berthoud, H. R. (2011). Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Current Opinion in Neurobiology*, 21(6), 888–896. <https://doi.org/10.1016/J.CONB.2011.09.004>
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 194–202. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.03.006>
- Blackburn, J. R., Phillips, A. G., Jakubovic, A., & Fibiger, H. C. (1989). Dopamine and preparatory behavior: II. a neurochemical analysis. *Behavioral Neuroscience*, 103(1), 15–23. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.103.1.15>
- Blum, K, Sheridan, P. J., Wood, R. C., Braverman, E. R., Chen, T. J., Cull, J. G. & Comings, D. E. (1996). The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 89, 20–22.
- Blum, K, Oscar-Berman, M., Barh, D., Giordano, J., & Gold, M. (2013). Dopamine genetics and function in food and substance abuse. *Journal of Genetic Syndrome & Gene Therapy*, 4(121). <https://doi.org/10.4172/2157-7412.1000121>
- Blum, K., Chen, T. J., Meshkin, B., Downs, B. W., Gordon, C. A., Blum, S., ... Martinez-Pons, M. (2006). Reward deficiency syndrome in obesity: A preliminary cross-sectional trial with a genotrim variant. *Advances in Therapy*, 23(6), 1040–1051. <https://doi.org/10.1007/BF02850224>
- Blundell, J. E. (1984). Serotonin and appetite. *Neuropharmacology*, 23(12B), 1537–1551. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(84\)90098-4](https://doi.org/10.1016/0028-3908(84)90098-4)
- Blundell, John E. (1986). Serotonin manipulations and the structure of feeding behaviour. *Appetite*, 7 Suppl, 39–56. [https://doi.org/10.1016/S0195-6663\(86\)80051-4](https://doi.org/10.1016/S0195-6663(86)80051-4)
- Boekhoudt, L., Roelofs, T. J. M., De Jong, J. W., De Leeuw, A. E., Luijendijk, M. C. M., Wolterink-Donselaar, I. G., ... Adan, R. A. H. (2017). Does activation of midbrain dopamine neurons promote or reduce feeding? *International Journal of Obesity* 2017 41:7, 41(7), 1131–1140. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.74>
- Boggiano, M. M., Artiga, A. I., Pritchett, C. E., Chandler-Laney, P. C., Smith, M. L., & Eldridge, A. J. (2007). High intake of palatable food predicts binge-eating independent of susceptibility to obesity: An animal model of lean vs obese binge-eating and obesity with and without binge-eating. *International Journal of Obesity*, 31(9), 1357–1367. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803614>
- Boswell, R. G., & Grilo, C. M. (2021). General impulsivity in binge-eating disorder. *CNS Spectrums*, 26(5), 538–544. <https://doi.org/10.1017/S1092852920001674>
- Brobeck, J. R., Tepperman, J., & Long, C. N. H. (1943). Experimental Hypothalamic

- Hyperphagia in the Albino Rat. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 15(6), 831. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2601393/>
- Broft, A., Shingleton, R., Kaufman, J., Liu, F., Kumar, D., Slifstein, M., ... Walsh, B. T. (2012). Striatal dopamine in bulimia nervosa: A PET imaging study. *International Journal of Eating Disorders*, 45(5), 648–656. <https://doi.org/10.1002/eat.20984>
- Bruning, J. C., Gautam, D., Burks, D. J., Gillette, J., Schubert, M., Orban, P. C., ... Kahn, C. R. (2000). Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*, 289(5487), 2122–2125. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.289.5487.2122/SUPPL_FILE/1052190S1_THUMB.B.GIF
- Brutman, J. N., Sirohi, S., & Davis, J. F. (2019). Examining the impact of estrogen on binge feeding, food-motivated behavior, and body weight in female rats. *Obesity*, 27(10), 1617–1626. <https://doi.org/10.1002/OBY.22582>
- Burchfield, J. G., Kebede, M. A., Meoli, C. C., Stöckli, J., Whitworth, P. T., Wright, A. L., ... Fazakerley, D. J. (2018). High dietary fat and sucrose result in an extensive and time-dependent deterioration in health of multiple physiological systems in mice. *The Journal of Biological Chemistry*, 293(15), 5731. <https://doi.org/10.1074/JBC.RA117.000808>
- Cabanac, M., & Johnson, K. G. (1983). Analysis of a conflict between palatability and cold exposure in rats. *Physiology & Behavior*, 31(2), 249–253. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(83\)90128-2](https://doi.org/10.1016/0031-9384(83)90128-2)
- Calvez, J., & Timofeeva, E. (2016). Behavioral and hormonal responses to stress in binge-like eating prone female rats. *Physiology & Behavior*, 157, 28–38. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2016.01.029>
- Chandler-Laney, P. C., Castaneda, E., Pritchett, C. E., Smith, M. L., Giddings, M., Artiga, A. I., & Boggiano, M. M. (2007a). A history of caloric restriction induces neurochemical and behavioral changes in rats consistent with models of depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 87(1), 104–114. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.04.005>
- Chandler-Laney, P. C., Castañeda, E., Viana, J. B., Oswald, K. D., Maldonado, C. R., & Boggiano, M. M. (2007b). A history of human-like dieting alters serotonergic control of feeding and neurochemical balance in a rat model of binge-eating. *International Journal of Eating Disorders*, 40(2), 136–142. <https://doi.org/10.1002/EAT.20349>
- Chandra, R., & Liddle, R. A. (2007). Cholecystokinin. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 14(1), 63–67. <https://doi.org/10.1097/MED.0B013E3280122850>
- Chuhma, N., Tanaka, K. F., Hen, R., & Rayport, S. (2011). Functional Connectome of the Striatal Medium Spiny Neuron. *The Journal of Neuroscience*, 31(4), 1183. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3833-10.2011>

- Cifani, C., Polidori, C., Melotto, S., Ciccocioppo, R., & Massi, M. (2009). A preclinical model of binge eating elicited by yo-yo dieting and stressful exposure to food: Effect of sibutramine, fluoxetine, topiramate, and midazolam. *Psychopharmacology*, *204*(1), 113–125. <https://doi.org/10.1007/S00213-008-1442-Y/FIGURES/9>
- Colantuoni, C., Schwenker, J., McCarthy, J., Rada, P., Ladenheim, B., Cadet, J. L., ... Hoebel, B. G. (2001). Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport*, *12*(16), 3549–3552. <https://doi.org/10.1097/00001756-200111160-00035>
- Colantuoni, Carlo, Rada, P., McCarthy, J., Patten, C., Avena, N. M., Chadeayne, A., & Hoebel, B. G. (2002). Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obesity Research*, *10*(6), 478–488. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.66>
- Collier, G., Hirsch, E., & Kanarek, R. (2022). The operant revisited. *Handbook of Operant Behavior*, 28–52. <https://doi.org/10.4324/9781003256670-3>
- Comings, D. E., & Blum, K. (2000). Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. In *Progress in Brain Research* (Vol. 126, pp. 325–341). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(00\)26022-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)26022-6)
- Consoli, D., Contarino, A., Tabarin, A., & Drago, F. (2009). Binge-like eating in mice. *International Journal of Eating Disorders*, *42*(5), 402–408. <https://doi.org/10.1002/EAT.20637>
- Coppari, R., & Elmquist, J. K. (2009). Neuroendocrine control of energy balance (central circuits/mechanisms). *Encyclopedia of Neuroscience*, 327–332. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01183-9>
- Cora, M. C., Kooistra, L., & Travlos, G. (2015). Vaginal cytology of the laboratory rat and mouse. *Toxicologic Pathology*, *43*(6), 776–793. <https://doi.org/10.1177/0192623315570339>
- Corwin, R. L. (2004). Binge-type eating induced by limited access in rats does not require energy restriction on the previous day. *Appetite*, *42*(2), 139–142. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2003.08.010>
- Corwin, R. L., Avena, N. M., & Boggiano, M. M. (2011). Feeding and reward: Perspectives from three rat models of binge eating. *Physiology and Behavior*, *104*(1), 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.041>
- Corwin, R. L., & Buda-Levin, A. (2004). Behavioral models of binge-type eating. *Physiology and Behavior*, *82*(1), 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.04.036>
- Corwin, R. L., & Hajnal, A. (2005). Too much of a good thing: Neurobiology of non-homeostatic eating and drug abuse. *Physiology & Behavior*, *86*(1–2), 5–8. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2005.06.021>

- Corwin, R. L., Wojnicki, F. H. E., Fisher, J. O., Dimitriou, S. G., Rice, H. B., & Young, M. A. (1998). Limited access to a dietary fat option affects ingestive behavior but not body composition in male rats. *Physiology & Behavior*, *65*(3), 545–553. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00201-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00201-7)
- Cottone, P., Sabino, V., Nagy, T. R., Coscina, D. V., & Zorrilla, E. P. (2007). Feeding microstructure in diet-induced obesity susceptible versus resistant rats: central effects of urocortin 2. *The Journal of Physiology*, *583*(2), 487–504. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2007.138867>
- Cruz-Trujillo, R., Avalos-Fuentes, A., Rangel-Barajas, C., Paz-Bermúdez, F., Sierra, A., Escartín-Perez, E., ... Florán, B. (2013). D3 dopamine receptors interact with dopamine D1 but not D4 receptors in the GABAergic terminals of the SNr of the rat. *Neuropharmacology*, *67*, 370–378. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2012.11.032>
- Curtis, G. R., Coudriet, J. M., Sanzalone, L., Mack, N. R., Stein, L. M., Hayes, M. R., & Barson, J. R. (2019). Short- and long-access palatable food self-administration results in different phenotypes of binge-type eating. *Physiology & Behavior*, *212*, 112700. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2019.112700>
- Dakanalis, A., & Clerici, M. (2017). The nature of the association between binge-eating severity and metabolic syndrome. *Eating and Weight Disorders*, *22*(3), 553–554. <https://doi.org/10.1007/S40519-017-0386-9/METRICS>
- Dalley, J. W., Fryer, T. D., Brichard, L., Robinson, E. S. J., Theobald, D. E. H., Lääne, K., ... Robbins, T. W. (2007). Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science*, *315*(5816), 1267–1270. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1137073/SUPPL_FILE/DALLEY-SOM.PDF
- Dalton, M., Blundell, J., & Finlayson, G. (2013). Effect of BMI and binge eating on food reward and energy intake: Further evidence for a binge eating subtype of obesity. *Obesity Facts*, *6*(4), 348–359. <https://doi.org/10.1159/000354599>
- David, C., Fishburn, C. S., Fuchs, S., Monsma, F. J., & Sibley, D. R. (1993). Synthesis and processing of D2 dopamine receptors. *Biochemistry*, *32*(32), 8179–8183. <https://doi.org/10.1021/BI00083A018>
- Davis, C. (2017). A commentary on the associations among “food addiction”, binge eating disorder, and obesity: Overlapping conditions with idiosyncratic clinical features. *Appetite*, *115*, 3–8. <https://doi.org/10.1016/J.APPET.2016.11.001>
- Davis, C. A., Levitan, R. D., Reid, C., Carter, J. C., Kaplan, A. S., Patte, K. A., ... Kennedy, J. L. (2009). Dopamine for wanting and opioids for liking: A comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity*, *17*(6), 1220–1225. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.52>
- Davis, C., Levitan, R. D., Yilmaz, Z., Kaplan, A. S., Carter, J. C., & Kennedy, J. L. (2012). Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: Genotypes and sub-

- phenotypes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 38(2), 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.05.002>
- Davis, C., Loxton, N. J., Levitan, R. D., Kaplan, A. S., Carter, J. C., & Kennedy, J. L. (2013). “Food addiction” and its association with a dopaminergic multilocus genetic profile. *Physiology and Behavior*, 118, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.05.014>
- Davis, J. (2018). Hunger, ghrelin and the gut. *Brain Research*, 1693, 154–158. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2018.01.024>
- Dawe, S., & Loxton, N. J. (2004). The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.007>
- de Jong, J. W., Meijboom, K. E., Vanderschuren, L. J. M. J., & Adan, R. A. H. (2013). Low Control over Palatable Food Intake in Rats Is Associated with Habitual Behavior and Relapse Vulnerability: Individual Differences. *PLoS ONE*, 8(9), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074645>
- De Vriese, C., & Delporte, C. (2007). Influence of ghrelin on food intake and energy homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 10(5), 615–619. <https://doi.org/10.1097/MCO.0B013E32829FB37C>
- de Zwaan, M. (2001). Binge eating disorder and obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25 Suppl 1, S51–S55. <https://doi.org/10.1038/SJ.IJO.0801699>
- Deloitte. (2020). Social and economic cost of eating disorders in the United States of America Report for the Strategic Training Initiative for the Prevention of Eating Disorders and the Academy for Eating Disorders. Retrieved from <https://www.hsph.harvard.edu/striped/report-economic-costs-of-eating-disorders/>.
- Deumens, R., Blokland, A., & Prickaerts, J. (2002). Modeling Parkinson’s disease in rats: An evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Experimental Neurology*, 175(2), 303–317. <https://doi.org/10.1006/exnr.2002.7891>
- Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(14), 5274–5278. <https://doi.org/10.1073/PNAS.85.14.5274>
- Dietrich, M. O., & Horvath, T. L. (2013). Hypothalamic control of energy balance: insights into the role of synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences*, 36(2), 65–73. <https://doi.org/10.1016/J.TINS.2012.12.005>
- Dileone, R. J., Taylor, J. R., & Picciotto, M. R. (2012). The drive to eat: Comparisons and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction. *Nature Neuroscience*, 15(10), 1330–1335. <https://doi.org/10.1038/nn.3202>

- Dimitriou, S. G., Rice, H. B., & Corwin, R. L. (2000). Effects of Limited Access to a Fat Option on Food Intake and Body Composition in Female Rats. *Int J Eat Disord*, *28*, 436–445. <https://doi.org/10.1002/1098-108X>
- Dingemans, A. E., Martijn, C., Jansen, A. T. M., & van Furth, E. F. (2009). The effect of suppressing negative emotions on eating behavior in binge eating disorder. *Appetite*, *52*(1), 51–57. <https://doi.org/10.1016/J.APPET.2008.08.004>
- Dingemans, A. E., Martijn, C., van Furth, E. F., & Jansen, A. T. M. (2009). Expectations, mood, and eating behavior in binge eating disorder. Beware of the bright side. *Appetite*, *53*(2), 166–173. <https://doi.org/10.1016/J.APPET.2009.06.002>
- Dockray, G. J. (2012). Cholecystokinin. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, *19*(1), 8–12. <https://doi.org/10.1097/MED.0B013E32834EB77D>
- Domínguez-Vías, G., Segarra, A. B., Ramírez-Sánchez, M., & Prieto, I. (2021). The type of fat in the diet influences regulatory aminopeptidases of the renin-angiotensin system and stress in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult wistar rats. *Nutrients*, *13*(11), 3939. <https://doi.org/10.3390/NU13113939/S1>
- Domjan, M. (1998). *The principles of learning and behavior (4th ed.)*. Retrieved from http://uml.idm.oclc.org/login?url=http://search.proquest.com/docview/619351981?accountid=14569%5Cnhttp://primo-pmtna01.hosted.exlibrisgroup.com/openurl/01UMB_INST/umb_services_page?_url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:book&genre=book&sid
- Drewett, R. F. (1973). Oestrous and dioestrous components of the ovarian inhibition on hunger in the rat. *Animal Behaviour*, *21*(4), 772–780. [https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(73\)80103-4](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(73)80103-4)
- Dutheil, S., Ota, K. T., Wohleb, E. S., Rasmussen, K., & Duman, R. S. (2016). high-fat diet induced anxiety and anhedonia: impact on brain homeostasis and inflammation. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *41*(7), 1874–1887. <https://doi.org/10.1038/NPP.2015.357>
- Eaton, M. J., Wagner, C. K., Moore, K. E., & Lookingland, K. J. (1994). Neurochemical identification of A13 dopaminergic neuronal projections from the medial zona incerta to the horizontal limb of the diagonal band of Broca and the central nucleus of the amygdala. *Brain Research*, *659*(1–2), 201–207. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90879-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90879-6)
- Eckel, L. A. (1999). ingestive behaviour in female rats: influence of the ovarian cycle. *Appetite*, *32*(2), 274. <https://doi.org/10.1006/APPE.1999.0225>
- Eckel, Lisa A. (2011). The ovarian hormone estradiol plays a crucial role in the control of food intake in females. *Physiology and Behavior*, *104*(4), 517–524. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.014>
- Elmqvist, J. K., Elias, C. F., & Saper, C. B. (1999). From lesions to leptin: hypothalamic

- control of food intake and body weight. *Neuron*, 22(2), 221–232.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81084-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81084-3)
- Elsworth, J. D., & Roth, R. H. (2009). Dopamine. *Encyclopedia of Neuroscience*, 539–547. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00683-5>
- Epel, E., Lapidus, R., McEwen, B., & Brownell, K. (2001). Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 26(1), 37–49. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(00\)00035-4](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(00)00035-4)
- Epstein, L. H., Temple, J. L., Neaderhiser, B. J., Salis, R. J., Erbe, R. W., & Leddy, J. J. (2007). Food reinforcement, the dopamine d 2 receptor genotype, and energy intake in obese and nonobese humans. *Behavioral Neuroscience*, 121(5), 877–886. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.5.877>
- Erzegovesi, S., & Bellodi, L. (2016). Eating disorders. *CNS Spectrums*, 21(4), 304–309. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000304>
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, 146(4), 348–361. <https://doi.org/10.1007/PL00005481/METRICS>
- Fairburn, C. G., & Harrison, P. J. (2003). Eating disorders. *The Lancet*, 361(9355), 407–416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12378-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12378-1)
- Field, A. (2013). *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. (M. Carmichael, Ed.), *Lavoisier.Fr* (4th ed.). London: SAGE Publications LTD. Retrieved from <http://www.lavoisier.fr/notice/frMJO3AKKA6RIXLO.html%5Cnpapers2://publication/uid/01872072-935D-4D89-AB3D-D7F41393EC7D>
- Filbey, F. M., Myers, U. S., & DeWitt, S. (2012). Reward circuit function in high BMI individuals with compulsive overeating: Similarities with addiction. *NeuroImage*, 63(4), 1800–1806. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.073>
- Fishburn, C. S., Elazar, Z., & Fuchs, S. (1995). Differential glycosylation and intracellular trafficking for the long and short isoforms of the D2 dopamine receptor. *The Journal of Biological Chemistry*, 270(50), 29819–29824. <https://doi.org/10.1074/JBC.270.50.29819>
- Floresco, S. B., McLaughlin, R. J., & Haluk, D. M. (2008). Opposing roles for the nucleus accumbens core and shell in cue-induced reinstatement of food-seeking behavior. *Neuroscience*, 154(3), 877–884. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2008.04.004>
- Foley, P. (2009). Dopamine in Perspective. *Encyclopedia of Neuroscience*, 563–570. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01137-2>
- Fonseca, C. S. M., Basford, J. E., Kuhel, D. G., Konaniah, E. S., Cash, J. G., Lima, V. L. M., & Hui, D. Y. (2020). Distinct Influence of Hypercaloric Diets Predominant with Fat or Fat and Sucrose on Adipose Tissue and Liver Inflammation in Mice.

Molecules, 25(19). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25194369>

- Galarraga, M., Campi3n, J., Mun3oz-Barrutia, A., Boqu3, N., Moreno, H., Mart3nez, J. A., ... Ortiz-de-Sol3rzano, C. (2012). Adiposoft: Automated software for the analysis of white adipose tissue cellularity in histological sections. *Journal of Lipid Research*, 53(12), 2791–2796. <https://doi.org/10.1194/jlr.D023788>
- Galmiche, M., D3chelotte, P., Lambert, G., & Tavalacci, M. P. (2019). Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 109(5), 1402–1413. <https://doi.org/10.1093/AJCN/NQY342>
- Gassmann, M., Grenacher, B., Rohde, B., & Vogel, J. (2009). Quantifying Western blots: Pitfalls of densitometry. *Electrophoresis*, 30(11), 1845–1855. <https://doi.org/10.1002/ELPS.200800720>
- Gearhardt, A. N., White, M. A., Masheb, R. M., Morgan, P. T., Crosby, R. D., & Grilo, C. M. (2012). An examination of the food addiction construct in obese patients with binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 45(5), 657–663. <https://doi.org/10.1002/EAT.20957>
- Geary N. (2001). Estradiol, CCK and satiation. *Peptides*, 22(8). [https://doi.org/10.1016/S0196-9781\(01\)00449-1](https://doi.org/10.1016/S0196-9781(01)00449-1)
- Geary N. (2004). The estrogenic inhibition of eating. *Neurobiology of Food and Fluid Intake*, 307–345. https://doi.org/10.1007/0-306-48643-1_12
- Geary, N., & Asarian, L. (2006). Modulation of appetite by gonadal steroid hormones. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 361(1471), 1251. <https://doi.org/10.1098/RSTB.2006.1860>
- Geiger, B. M., Behr, G. G., Frank, L. E., Caldera-Siu, A. D., Beinfeld, M. C., Kokkotou, E. G., & Pothos, E. N. (2008). Evidence for defective mesolimbic dopamine exocytosis in obesity-prone rats. *The FASEB Journal*, 22(8), 2740–2746. <https://doi.org/10.1096/fj.08-110759>
- Geiger, B. M., Haburcak, M., Avena, N. M., Moyer, M. C., Hoebel, B. G., & Pothos, E. N. (2009). Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience*, 159(4), 1193–1199. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.02.007>
- Gerfen, C. R., & Bolam, J. P. (2016). The neuroanatomical organization of the basal ganglia. *Handbook of Behavioral Neuroscience*, 24, 3–32. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00001-5>
- Gerozissis, K. (2004). Brain insulin and feeding: a bi-directional communication. *European Journal of Pharmacology*, 490(1–3), 59–70. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2004.02.044>
- Gianini, L. M., White, M. A., & Masheb, R. M. (2013). Eating pathology, emotion

- regulation, and emotional overeating in obese adults with binge eating disorder. *Eating Behaviors*, 14(3), 309–313. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2013.05.008>
- Giesen, J. C. A. H., Havermans, R. C., Douven, A., Tekelenburg, M., & Jansen, A. (2010). Will work for snack food: the association of bmi and snack reinforcement. *Obesity*, 18(5), 966–970. <https://doi.org/10.1038/OBY.2010.20>
- Girault, E. M., Yi, C. X., Fliers, E., & Kalsbeek, A. (2012). Orexins, feeding, and energy balance. *Progress in Brain Research*, 198, 47–64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59489-1.00005-7>
- Goldfield, G. S., Adamo, K. B., Rutherford, J., & Legg, C. (2008). Stress and the relative reinforcing value of food in female binge eaters. *Physiology & Behavior*, 93(3), 579–587. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2007.10.022>
- Goldschmidt, A. B., Wall, M., Loth, K. A., Le Grange, D., & Neumark-Sztainer, D. (2012). Which dieters are at risk for the onset of binge eating? A prospective study of adolescents and young adults. *The Journal of Adolescent Health : Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, 51(1), 86–92. <https://doi.org/10.1016/J.JADOHEALTH.2011.11.001>
- Goudreau, J. L., Falls, W. M., Lookingland, K. J., & Moore, K. E. (1995). Periventricular-hypophysial dopaminergic neurons innervate the intermediate but not the neural lobe of the rat pituitary gland. *Neuroendocrinology*, 62(2), 147–154. <https://doi.org/10.1159/000126999>
- Grace, A. A., Lodge, D. J., & Buffalari, D. M. (2009). Dopamine – CNS Pathways and Neurophysiology. *Encyclopedia of Neuroscience*, 549–555. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01140-2>
- Hagan, M. M., Wauford, P. K., Chandler, P. C., Jarrett, L. A., Rybak, R. J., & Blackburn, K. (2002). A new animal model of binge eating: Key synergistic role of past caloric restriction and stress. *Physiology & Behavior*, 77(1), 45–54. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00809-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00809-0)
- Hagan, M. M., Chandler, P. C., Wauford, P. K., Rybak, R. J., & Oswald, K. D. (2003). The role of palatable food and hunger as trigger factors in an animal model of stress induced binge eating. *International Journal of Eating Disorders*, 34(2), 183–197. <https://doi.org/10.1002/eat.10168>
- Hajnal, A., Margas, W. M., & Covasa, M. (2008). Altered dopamine D2 receptor function and binding in obese OLETF rat. *Brain Research Bulletin*, 75(1), 70–76. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESBULL.2007.07.019>
- Hajnal, A., Smith, G. P., & Norgren, R. (2004). Oral sucrose stimulation increases accumbens dopamine in the rat. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 286(1 55-1), 31–37. <https://doi.org/10.1152/AJPREGU.00282.2003/ASSET/IMAGES/LARGE/H61231966006.JPEG>

- Halpern, C. H., Tekriwal, A., Santollo, J., Keating, J. G., Wolf, J. A., Daniels, D., & Bale, T. L. (2013). Amelioration of binge eating by nucleus accumbens shell deep brain stimulation in mice involves d2 receptor modulation. *Journal of Neuroscience*, *33*(17), 7122–7129. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3237-12.2013>
- Hancock, S. D., Menard, J. L., & Olmstead, M. C. (2005). Variations in maternal care influence vulnerability to stress-induced binge eating in female rats. *Physiology & Behavior*, *85*(4), 430–439. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2005.05.007>
- Hansel, W., & Convey, E. M. (1983). Physiology of the estrous cycle. *Journal of Animal Science*, *57*(suppl_2), 404–424. https://doi.org/10.2527/ANIMALSCI1983.57SUPPLEMENT_2404X
- Hao, S., Yang, Y., Helmy, M., & Wang, H. (2020). Neural regulation of feeding behavior. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1284, pp. 23–33). https://doi.org/10.1007/978-981-15-7086-5_3
- Heffner, T., Hartman, J., & Seiden, L. (1980). Feeding increases dopamine metabolism in the rat brain. *Science*, *208*(4448), 1168–1170. <https://doi.org/10.1126/science.7375926>
- Hernandez, L., & Hoebel, B. G. (1988). Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sciences*, *42*(18), 1705–1712. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(88\)90036-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(88)90036-7)
- Hernández, M., Martínez, B., Almiron-Roig, E., Pérez-Diez, S., San Cristóbal Blanco, R., Navas-Carretero, S., & Martínez, J. A. (2018). Influencia multisensorial sobre la conducta alimentaria: ingesta hedónica. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, *65*(2), 114–125. <https://doi.org/10.1016/J.ENDINU.2017.09.008>
- Het, S., Vocks, S., Wolf, J. M., Hammelstein, P., Herpertz, S., & Wolf, O. T. (2015). Blunted neuroendocrine stress reactivity in young women with eating disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, *78*(3), 260–267. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHORES.2014.11.001>
- Hetherington, A. W., & Ranson, S. W. (1940). Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *The Anatomical Record*, *78*(2), 149–172. <https://doi.org/10.1002/AR.1090780203>
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*(2), 217–222. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(02\)00307-0](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(02)00307-0)
- Hildebrandt, B. A., & Ahmari, S. E. (2021). Breaking It Down: Investigation of Binge Eating Components in Animal Models to Enhance Translation. *Frontiers in Psychiatry*, *12*. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2021.728535>
- Hildebrandt, B. A., Klump, K. L., Racine, S. E., & Sisk, C. L. (2014). Differential strain vulnerability to binge eating behaviors in rats. *Physiology and Behavior*, *127*, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.01.012>

- Hinnell, C., Hulse, N., Martin, A., & Samuel, M. (2011). Hypersexuality and compulsive over-eating associated with transdermal dopamine agonist therapy. *Parkinsonism & Related Disorders*, *17*(4), 295–296. <https://doi.org/10.1016/J.PARKRELDIS.2011.01.010>
- Hodos, W. (1961). Progressive ratio as a measure of reward strength. *Science (New York, N.Y.)*, *134*(3483), 943–944. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.134.3483.943>
- Hommel, J. D., Trinko, R., Sears, R. M., Georgescu, D., Liu, Z. W., Gao, X. B., ... DiLeone, R. J. (2006). Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron*, *51*(6), 801–810. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2006.08.023>
- Horm, J., & Anderson, K. (1993). Who in America is trying to lose weight? *Annals of Internal Medicine*, *119*(7 Pt 2), 672–676. https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-7_PART_2-199310011-00009
- Horvitz, J. C. (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience*, *96*(4), 651–656. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00019-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00019-1)
- Howard, C. E., & Porzelius, L. K. (1999). The role of dieting in binge eating disorder: Etiology and treatment implications. *Clinical Psychology Review*, *19*(1), 25–44. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(98\)00009-9](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(98)00009-9)
- Huang, X. F., Zavitsanou, K., Huang, X., Yu, Y., Wang, H. Q., Chen, F., ... Deng, C. (2006). Dopamine transporter and D2 receptor binding densities in mice prone or resistant to chronic high fat diet-induced obesity. *Behavioural Brain Research*, *175*(2), 415–419. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.08.034>
- Huerta-Ocampo, I., Mena-Segovia, J., & Bolam, J. P. (2013). Convergence of cortical and thalamic input to direct and indirect pathway medium spiny neurons in the striatum. *Brain Structure & Function*, *219*(5), 1787–1800. <https://doi.org/10.1007/S00429-013-0601-Z>
- Iceta, S., Dadar, M., Daoust, J., Scovronec, A., Leblanc, V., Pelletier, M., ... Michaud, A. (2021). Association between visceral adiposity index, binge eating behavior, and grey matter density in caudal anterior cingulate cortex in severe obesity. *Brain Sciences*, *11*(9), 1158. <https://doi.org/10.3390/BRAINSCI11091158/S1>
- Ikemoto, S. (2010). Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*(2), 129–150. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.02.001>
- Inoue, K., Kiriike, N., Okuno, M., Fujisaki, Y., Kurioka, M., Iwasaki, S., & Yamagami, S. (1998). Prefrontal and striatal dopamine metabolism during enhanced rebound hyperphagia induced by space restriction - A rat model of binge eating. *Biological Psychiatry*, *44*(12), 1329–1336. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00518-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00518-0)
- Johnson, P. M., & Kenny, P. J. (2010). Dopamine D2 receptors in addiction-like reward

- dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neuroscience*, 13(5), 635–641. <https://doi.org/10.1038/nn.2519>
- Jones, L. A., Sun, E. W., Martin, A. M., & Keating, D. J. (2020). The ever-changing roles of serotonin. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 125. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2020.105776>
- Kalyani, M., Hasselfeld, K., Janik, J. M., Callahan, P., & Shi, H. (2016). Effects of High-Fat Diet on Stress Response in Male and Female Wildtype and Prolactin Knockout Mice. *PloS One*, 11(11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0166416>
- Kessler, R. M., Hutson, P. H., Herman, B. K., & Potenza, M. N. (2016). The neurobiological basis of binge-eating disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 63, 223–238. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2016.01.013>
- Kim, S. F. (2012). Animal models of eating disorders. *Neuroscience*, 211, 2–12. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2012.03.024>
- Kinzig, K. P., Hargrave, S. L., & Honors, M. A. (2008). Binge-type eating attenuates corticosterone and hypophagic responses to restraint stress. *Physiology & Behavior*, 95(1–2), 108–113. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2008.04.026>
- Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2018). Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology* 2018 39:1, 39(1), 31–59. <https://doi.org/10.1007/S10571-018-0632-3>
- Klockars, A., Levine, A. S., & Olszewski, P. K. (2019). Hypothalamic Integration of the Endocrine Signaling Related to Food Intake. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 43, 239–269. https://doi.org/10.1007/7854_2018_54/FIGURES/3
- Klump, K. L., Suisman, J. L., Culbert, K. M., Kashy, D. A., Keel, P. K., & Sisk, C. L. (2011). The effects of ovariectomy on binge eating proneness in adult female rats. *Hormones and Behavior*, 59(4), 585–593. <https://doi.org/10.1016/J.YHBEH.2011.02.015>
- Kong, K. L., Feda, D. M., Eiden, R. D., & Epstein, L. H. (2015). Origins of food reinforcement in infants. *American Journal of Clinical Nutrition*, 101(3), 515–522. <https://doi.org/10.3945/AJCN.114.093237>
- Kreisler, A. D., Mattock, M., & Zorrilla, E. P. (2018). The duration of intermittent access to preferred sucrose-rich food affects binge-like intake, fat accumulation, and fasting glucose in male rats. *Appetite*, 130, 59–69. <https://doi.org/10.1016/J.APPET.2018.07.025>
- Kringelbach, M. L., Stein, A., & van Hartevelt, T. J. (2012). The functional human neuroanatomy of food pleasure cycles. *Physiology and Behavior*, 106(3), 307–316. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.03.023>
- Kullmann, S., Kleinriders, A., Small, D. M., Fritsche, A., Häring, H. U., Preissl, H., &

- Heni, M. (2020). Central nervous pathways of insulin action in the control of metabolism and food intake. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 8(6), 524–534. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30113-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30113-3)
- Lardeux, S., Kim, J. J., & Nicola, S. M. (2013). Intermittent access to sweet high-fat liquid induces increased palatability and motivation to consume in a rat model of binge consumption. *Physiology & Behavior*, 114–115, 21–31. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2013.03.005>
- Lardeux, S., Kim, J. J., & Nicola, S. M. (2015). Intermittent-access binge consumption of sweet high-fat liquid does not require opioid or dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Behavioural Brain Research*, 292, 194. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2015.06.015>
- Lawyer, S. R., Boomhower, S. R., & Rasmussen, E. B. (2015). Differential associations between obesity and behavioral measures of impulsivity. *Appetite*, 95, 375–382. <https://doi.org/10.1016/J.APPET.2015.07.031>
- Leibowitz, S. F., & Wortley, K. E. (2009). Neuropeptides: Food Intake. *Encyclopedia of Neuroscience*, 915–921. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01459-5>
- Leone, A., Vignati, L., Battezzati, A., De Amicis, R., Ponissi, V., Beggio, V., ... Bertoli, S. (2018). Association of binge eating behavior with total and abdominal adipose tissue in a large sample of participants starting a weight loss or maintenance program. *Journal of the American College of Nutrition*, 37(8), 701–707. https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1463184/SUPPL_FILE/UACN_A_1463184_SM6913.DOCX
- Liu, S., & Borgland, S. L. (2015). Regulation of the mesolimbic dopamine circuit by feeding peptides. *Neuroscience*, 289, 19–42. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2014.12.046>
- Liu, Y. Y., Liu, T. Y., Qu, W. M., Hong, Z. Y., Urade, Y., & Huang, Z. L. (2012). Dopamine is involved in food-anticipatory activity in mice. *Journal of Biological Rhythms*, 27(5), 398–409. <https://doi.org/10.1177/0748730412455913>
- Lloyd-Richardson, E. E., King, T. K., Forsyth, L. H., & Clark, M. M. (2000). Body image evaluations in obese females with binge eating disorder. *Eating Behaviors*. Retrieved from https://ac.els-cdn.com/S1471015300000167/1-s2.0-S1471015300000167-main.pdf?_tid=c246dbd8-516b-4bfd-84a3-12f086733880&acdnat=1548272026_1dc59601a3c2bedd93091442f78f391f
- Lohmiller, J. J., & Swing, S. P. (2006). Reproduction and Breeding. *The Laboratory Rat*, 147–164. <https://doi.org/10.1016/B978-012074903-4/50009-1>
- London, E. D. (2016). Impulsivity, stimulant abuse, and dopamine receptor signaling. *Advances in Pharmacology*, 76, 67–84. <https://doi.org/10.1016/BS.APHA.2016.01.002>
- López, V. E. (1995). Análisis microestructural: un método para la investigación de la

- conducta alimenticia. *Revista Mexicana de Análisis de La Conducta = Mexican Journal of Behavior Analysis*, ISSN 0185-4534, N^o. 2, 1995, Págs. 129-144, (2), 129–144. Retrieved from <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2387799>
- Lowe, M. R., & Butryn, M. L. (2007). Hedonic hunger: A new dimension of appetite? *Physiology & Behavior*, 91(4), 432–439. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2007.04.006>
- Lv, Y., Liang, T., Wang, G., & Li, Z. (2018). Ghrelin, A gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. *Bioscience Reports*, 38(5), 20181061. <https://doi.org/10.1042/BSR20181061/87324>
- Maeda, K., Ohkura, S., & Tsukamura, H. (2000). Physiology of Reproduction. *The Laboratory Rat*, 145–176. <https://doi.org/10.1016/B978-012426400-7.50048-0>
- Mancilla-Díaz, J. M., Franco-Paredes, K., Vazquez-Arevalo, R., Lopez-Aguilar, X., Alvarez-Rayon, G. L., & Tellez-Giron, M. T. O. (2007). A two-stage epidemiologic study on prevalence of eating disorders in female university students in Mexico. *European Eating Disorders Review*, 15(6), 463–470. <https://doi.org/10.1002/erv.796>
- Mancilla Díaz, J. M., Cisneros, A., Alonso López, V., Ocampo, M. T. O., Álvarez, G., & Arévalo Vázquez, R. (1993). Effects of 5-Hd1TP. • a microstructural analysis of feeding behavior. *Mexican Journal of Behavior Analysis*, 19(1y2), 3–18. <https://doi.org/10.5514/RMAC.V19.11Y2.23401>
- Mann, A., Thompson, A., Robbins, N., & Blomkalns, A. L. (2014). Localization, identification, and excision of murine adipose depots. *Journal of Visualized Experiments*, (94). <https://doi.org/10.3791/52174>
- Marco, A., Schroeder, M., & Weller, A. (2012). Feeding and reward: Ontogenetic changes in an animal model of obesity. *Neuropharmacology*, 62(8), 2447–2454. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.02.019>
- Marcondes, F. K., Bianchi, F. J., & Tanno, A. P. (2002). Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Brazilian Journal of Biology = Revista Brasileira de Biologia*, 62(4A), 609–614. <https://doi.org/10.1590/S1519-69842002000400008>
- Markianos, M., Evangelopoulos, M. E., Koutsis, G., & Sfagos, C. (2013). Elevated CSF serotonin and dopamine metabolite levels in overweight subjects. *Obesity*, 21(6), 1139–1142. <https://doi.org/10.1002/oby.20201>
- Martel, P., Fantino, M., Martel, P., & Fantino, M. (1996). Mesolimbic dopaminergic system activity as a function of food reward: a microdialysis study. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 53(1), 221–226. Retrieved from https://ac.els-cdn.com/0091305795001875/1-s2.0-0091305795001875-main.pdf?_tid=6a328c39-6d37-4290-aa7c-516a54edef20&acdnat=1548377709_65d834874ebee501629924e19cdec6c
- Martin, J. R. (1984). Tail pinch induced eating: Psychogenetic comparison of roman

- high- and low-avoidance rats. *Physiology & Behavior*, 33(6), 985–987. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90241-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90241-5)
- Martin, J., & Timofeeva, E. (2010). Intermittent access to sucrose increases sucrose-licking activity and attenuates restraint stress-induced activation of the lateral septum. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 298(5). <https://doi.org/10.1152/AJPREGU.00371.2009>
- Martinez, R. C. R., Oliveira, A. R., Macedo, C. E., Molina, V. A., & Brandão, M. L. (2008). Involvement of dopaminergic mechanisms in the nucleus accumbens core and shell subregions in the expression of fear conditioning. *Neuroscience Letters*, 446(2–3), 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.09.057>
- Masheb, R. M., & Grilo, C. M. (2006). Eating patterns and breakfast consumption in obese patients with binge eating disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 44, 1545–1553. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.10.013>
- Mathisen, T. F., Rosenvinge, J. H., Friberg, O., Pettersen, G., Stensrud, T., Hansen, B. H., ... Sundgot-Borgen, J. (2018). Body composition and physical fitness in women with bulimia nervosa or binge-eating disorder. *The International Journal of Eating Disorders*, 51(4), 331–342. <https://doi.org/10.1002/EAT.22841>
- McCuen-Wurst, C., Ruggieri, M., & Allison, K. C. (2018). Disordered eating and obesity: associations between binge eating-disorder, night-eating syndrome, and weight-related co-morbidities. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1411(1), 96. <https://doi.org/10.1111/NYAS.13467>
- Mebel, D. M., Wong, J. C. Y., Dong, Y. J., & Borgland, S. L. (2012). Insulin in the ventral tegmental area reduces hedonic feeding and suppresses dopamine concentration via increased reuptake. *The European Journal of Neuroscience*, 36(3), 2336–2346. <https://doi.org/10.1111/J.1460-9568.2012.08168.X>
- Mela, D. J. (2006). Eating for pleasure or just wanting to eat? Reconsidering sensory hedonic responses as a driver of obesity. *Appetite*, 47(1), 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2006.02.006>
- Micioni Di Bonaventura, M. V., Lutz, T. A., Romano, A., Pucci, M., Geary, N., Asarian, L., & Cifani, C. (2017). Estrogenic suppression of binge-like eating elicited by cyclic food restriction and frustrative-nonreward stress in female rats. *The International Journal of Eating Disorders*, 50(6), 624–635. <https://doi.org/10.1002/EAT.22687>
- Mirch, M. C., McDuffie, J. R., Yanovski, S. Z., Schollnberger, M., Tanofsky-Kraff, M., Theim, K. R., ... Yanovski, J. A. (2006). Effects of binge eating on satiation, satiety, and energy intake of overweight children 1–4. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(4), 732–738. <https://doi.org/10.1093/AJCN/84.4.732>
- Missale, C., Russel Nash, S., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine receptors: from structure to function. *Physiological Reviews*, 78(1), 189–225. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.1998.78.1.189>

- Mitchell, J. E., Mussell, M. P., Peterson, C. B., Crow, S., Wonderlich, S. A., Crosby, R. D., ... Weller, C. (1999). Hedonics of binge eating in women with bulimia nervosa and binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 26(2), 165–170. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-108X\(199909\)26:2<165::AID-EAT5>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(199909)26:2<165::AID-EAT5>3.0.CO;2-H)
- Mobbs, O., Iglesias, K., Golay, A., & Van der Linden, M. (2011). Cognitive deficits in obese persons with and without binge eating disorder. Investigation using a mental flexibility task. *Appetite*, 57(1), 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.04.023>
- Morton, G. J., & Schwartz, M. W. (2001). The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *International Journal of Obesity*, 25, S56–S62. <https://doi.org/10.1038/SJ.IJO.0801915>
- Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., ... Tschöp, M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, 30, 72–130. <https://doi.org/10.1016/J.MOLMET.2019.09.010>
- Munsch, S., Meyer, A. H., Quartier, V., & Wilhelm, F. H. (2012). Binge eating in binge eating disorder: a breakdown of emotion regulatory process? *Psychiatry Research*, 195(3), 118–124. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2011.07.016>
- Naef, L., Pitman, K. A., & Borgland, S. L. (2015). Mesolimbic dopamine and its neuromodulators in obesity and binge eating. *CNS Spectrums*, 20(6), 574–583. <https://doi.org/10.1017/S1092852915000693>
- Nagata, J. M., Ganson, K. T., & Murray, S. B. (2020). Eating disorders in adolescent boys and young men: an update. *Current Opinion in Pediatrics*, 32(4), 476–481. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000911>
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001 409:6817, 409(6817), 194–198. <https://doi.org/10.1038/35051587>
- Nasser, J. A., Gluck, M. E., & Geliebter, A. (2004). Impulsivity and test meal intake in obese binge eating women. *Appetite*, 43(3), 303–307. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2004.04.006>
- Nirenberg, M. J., & Waters, C. (2006). Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 21(4), 524–529. <https://doi.org/10.1002/MDS.20757>
- Obici, S., Feng, Z., Karkanas, G., Baskin, D. G., & Rossetti, L. (2002). Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nature Neuroscience* 2002 5:6, 5(6), 566–572. <https://doi.org/10.1038/nn0602-861>
- Onali, P., & Olanas, M. C. (1989). Involvement of adenylate cyclase inhibition in dopamine autoreceptor regulation of tyrosine hydroxylase in rat nucleus accumbens. *Neuroscience Letters*, 102(1), 91–96. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(89\)90313-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90313-3)

- Organización Mundial de la salud. (2014). *Obesidad*. Retrieved January 21, 2019, from <https://www.who.int/topics/obesity/en/>
- Organización Mundial de la Salud. (2019). *International statistical classification of diseases and related health problems*. Retrieved August 18, 2022, from <https://icd.who.int/es>
- Paccola, C. C., Resende, C. G., Stumpp, T., Miraglia, S. M., & Cipriano, I. (2013). The rat estrous cycle revisited: a quantitative and qualitative analysis. *Anim. Reprod*, *10*(4), 677–683.
- Palkovits, M. (1983). The rat brain in stereotaxic coordinates. *Neuropeptides*, *3*(4), 319. [https://doi.org/10.1016/0143-4179\(83\)90049-5](https://doi.org/10.1016/0143-4179(83)90049-5)
- Peciña, S., Cagniard, B., Berridge, K. C., Aldridge, J. W., & Zhuang, X. (2003). Hyperdopaminergic mutant mice have higher "wanting" but not "liking"; for sweet rewards. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *23*(28), 9395–9402. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-28-09395.2003>
- Peterson, S. M., Urs, N., & Caron, M. G. (2012). Chapter 13 - Dopamine Receptors. In D. Robertson, I. Biaggioni, G. Burnstock, I. B. Phillip A. Low and Julian F.R. PatonA2 - David Robertson Geoffrey Burnstock, Phillip A. Low, & J. F. R. P. B. T.-P. on the A. N. S. (Third Edition) (Eds.) (pp. 67–70). San Diego: Academic Press. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123865250000135>
- Pike, K. M., Wilfley, D., Hilbert, A., Fairburn, C. G., Dohm, F. A., & Striegel-Moore, R. H. (2006). Antecedent life events of binge-eating disorder. *Psychiatry Research*, *142*(1), 19. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2005.10.006>
- Pivarunas, B., & Conner, B. T. (2015). Impulsivity and emotion dysregulation as predictors of food addiction. *Eating Behaviors*, *19*, 9–14. <https://doi.org/10.1016/J.EATBEH.2015.06.007>
- Pliner, P., & Fleming, A. S. (1983). Food intake, body weight, and sweetness preferences over the menstrual cycle in humans. *Physiology and Behavior*, *30*(4), 663–666. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(83\)90240-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(83)90240-8)
- Polivy, J., & Herman, C. P. (1999). Distress and eating: why do dieters overeat? *Disord*, *26*, 153–164. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-108X\(199909\)26:2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(199909)26:2)
- Powley, T. L., & Phillips, R. J. (2009). energy homeostasis: visceral control. *Encyclopedia of Neuroscience*, 1053–1058. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00452-6>
- Prensa, L., Giménez-Amaya, J. M., Parent, A., Bernácer, J., & Cebrián, C. (2009). The nigrostriatal pathway: axonal collateralization and compartmental specificity. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, (73), 49–58. https://doi.org/10.1007/978-3-211-92660-4_4

- Presby, R. E., Rotolo, R. A., Yang, J. H., Correa, M., & Salamone, J. D. (2020). Lisdexamfetamine suppresses instrumental and consummatory behaviors supported by foods with varying degrees of palatability: Exploration of a binge-like eating model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *189*, 172851. <https://doi.org/10.1016/J.PBB.2020.172851>
- Quessy, F., Bittar, T., Blanchette, L. J., Lévesque, M., & Labonté, B. (2021). Stress-induced alterations of mesocortical and mesolimbic dopaminergic pathways. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-021-90521-Y>
- Rada, P., Avena, N. M., & Hoebel, B. G. (2005). Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience*, *134*(3), 737–744. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.04.043>
- Rada, P., Bocarsly, M. E., Barson, J. R., Hoebel, B. G., & Leibowitz, S. F. (2010). Reduced accumbens dopamine in Sprague-Dawley rats prone to overeating a fat-rich diet. *Physiology and Behavior*, *101*(3), 394–400. [https://doi.org/10.1016/0097-8485\(95\)00012-H](https://doi.org/10.1016/0097-8485(95)00012-H)
- Radhakishun, F. S., van Ree, J. M., & Westerink, B. H. C. (1988). Scheduled eating increases dopamine release in the nucleus accumbens of food-deprived rats as assessed with on-line brain dialysis. *Neuroscience Letters*, *85*(3), 351–356. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(88\)90591-5](https://doi.org/10.1016/0304-3940(88)90591-5)
- Rak, M., & Reiss, K. (2022). double labeling fluorescent immunocytochemistry. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *2422*, 147–161. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1948-3_10
- Rangel-Barajas, C., Silva, I., Lopéz-Santiago, L. M., Aceves, J., Erlij, D., & Florán, B. (2011). I-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats is associated with up-regulation of adenylyl cyclase type V/VI and increased GABA release in the substantia nigra reticulata. *Neurobiology of Disease*, *41*(1), 51–61. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2010.08.018>
- Rao, R. E., Wojnicki, F. H. E., Coupland, J., Ghosh, S., & Corwin, R. L. W. (2008). Baclofen, raclopride, and naltrexone differentially reduce solid fat emulsion intake under limited access conditions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *89*(4), 581–590. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.02.013>
- Rathod, Y. D., & Di Fulvio, M. (2021). The feeding microstructure of male and female mice. *PLOS ONE*, *16*(2), e0246569. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0246569>
- Reichelt, A. C., Abbott, K. N., Westbrook, R. F., & Morris, M. J. (2016). Differential motivational profiles following adolescent sucrose access in male and female rats. *Physiology & Behavior*, *157*, 13–19. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2016.01.038>
- Reppucci, C. J., Kuthyar, M., & Petrovich, G. D. (2013). Contextual fear cues inhibit

- eating in food-deprived male and female rats. *Appetite*, 69, 186–195.
<https://doi.org/10.1016/J.APPET.2013.06.004>
- Richard, J. M., Plawecki, A. M., & Berridge, K. C. (2013). Nucleus accumbens GABAergic inhibition generates intense eating and fear that resists environmental retuning and needs no local dopamine. *The European Journal of Neuroscience*, 37(11), 1789–1802. <https://doi.org/10.1111/EJN.12194>
- Richardson, N. R., & Roberts, D. C. S. (1996). Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *Journal of Neuroscience Methods*, 66(1), 1–11. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(95\)00153-0](https://doi.org/10.1016/0165-0270(95)00153-0)
- Riener, R., Schindler, K., & Ludvik, B. (2006). Psychosocial variables, eating behavior, depression, and binge eating in morbidly obese subjects. *Eating Behaviors*, 7(4), 309–314. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2005.11.004>
- Rømer Thomsen, K., Buhl Callesen, M., Hesse, M., Lehmann Kvamme, T., Mulbjerg Pedersen, M., Uffe Pedersen, M., & Voon, V. (2018). Impulsivity traits and addiction-related behaviors in youth. *Journal of Behavioral Addictions*, 7(2), 317. <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.22>
- Rossetti, C., Spina, G., Halfon, O., & Boutrel, B. (2014). Evidence for a compulsive-like behavior in rats exposed to alternate access to highly preferred palatable food. *Addiction Biology*, 19(6), 975–985. <https://doi.org/10.1111/adb.12065>
- Saelens, B. E., & Epstein, L. H. (1996). Reinforcing value of food in obese and non-obese women. *Appetite*, 27(1), 41–50. <https://doi.org/10.1006/appe.1996.0032>
- Sakurai, T. (2002). Roles of orexins in regulation of feeding and wakefulness. *Neuroreport*, 13(8), 987–995. <https://doi.org/10.1097/00001756-200206120-00001>
- Sakurai, T. (2008). Roles of Orexins and Orexin Receptors in Central Regulation of Feeding Behavior and Energy Homeostasis. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 5(3), 313–325. <https://doi.org/10.2174/187152706777452218>
- Salamone, J. D., Correa, M., Mingote, S., & Weber, S. M. (2003). Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 305(1), 1–8. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.035063.theoretical>
- Salamone, J.D., & Correa, M. (2013). Dopamine and Food Addiction: Lexicon Badly Needed. *Biological Psychiatry*, 73(9), e15–e24. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2012.09.027>
- Sánchez-Tapia, M., Martínez-Medina, J., Tovar, A. R., & Torres, N. (2019). Natural and Artificial Sweeteners and High Fat Diet Modify Differential Taste Receptors, Insulin, and TLR4-Mediated Inflammatory Pathways in Adipose Tissues of Rats. *Nutrients*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/NU11040880>

- Schag, K., Schönleber, J., Teufel, M., Zipfel, S., & Giel, K. E. (2013). Food-related impulsivity in obesity and Binge Eating Disorder - a systematic review. *Obesity Reviews*, 14(6), 477–495. <https://doi.org/10.1111/obr.12017>
- Schaumberg, K., Welch, E., Breithaupt, L., Hübel, C., Baker, J. H., Munn-Chernoff, M. A., ... Bulik, C. M. (2017). The science behind the academy for eating disorders' nine truths about eating disorders. *European Eating Disorders Review*, 25(6), 432–450. <https://doi.org/10.1002/ERV.2553>
- Schendzielorz, N., Männistö, P. T., Karayiorgou, M., Gogos, J. A., & Raasmaja, A. (2012). A transient inhibition and permanent lack of catechol-o-methyltransferase have minor effects on feeding pattern of female rodents. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 110(4), 307–313. <https://doi.org/10.1111/J.1742-7843.2011.00783.X>
- Schienze, A., Schäfer, A., Hermann, A., & Vaitl, D. (2009). Binge-eating disorder: reward sensitivity and brain activation to images of food. *Biological Psychiatry*, 65(8), 654–661. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.028>
- Schulte, E. M., Grilo, C. M., & Gearhardt, A. N. (2016). Shared and unique mechanisms underlying binge eating disorder and addictive disorders. *Clinical Psychology Review*, 44, 125. <https://doi.org/10.1016/J.CPR.2016.02.001>
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1), 1–27. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.1>
- Secretaría de Salud. (2022, August 19). Anorexia un trastorno de conducta alimentaria | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx. Retrieved August 19, 2022, from <https://www.gob.mx/salud/articulos/29920>
- Seeman, P. (2009). Dopamine receptors and antipsychotic drugs in health and disease. *Encyclopedia of Neuroscience*, 579–596. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01144-X>
- Shamah-Levy, T., Romero-Martínez, M., Barrientos-Gutiérrez, T., Cuevas-Nasu, L., Bautista-Arredondo, S., Colchero, M.A., Gaona-Pineda, E.B., Lazcano-Ponce, E., Martínez-Barnette, J., Alpuche-Arana, C., Rivera-Dommarco, J. (2021). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2021.
- Sharma, S., & Fulton, S. (2013). Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry. *International Journal of Obesity (2005)*, 37(3), 382–389. <https://doi.org/10.1038/IJO.2012.48>
- Silver, M. A., & Stryker, M. P. (2000). A method for measuring colocalization of presynaptic markers with anatomically labeled axons using double label immunofluorescence and confocal microscopy. *Journal of Neuroscience Methods*, 94(2), 205–215. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(99\)00145-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(99)00145-4)

- Sivanathan, S., Thavartnam, K., Arif, S., Elegino, T., & McGowan, P. O. (2015). Chronic high fat feeding increases anxiety-like behaviour and reduces transcript abundance of glucocorticoid signalling genes in the hippocampus of female rats. *Behavioural Brain Research*, 286, 265–270. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2015.02.036>
- Skinner, B. F. (1937). two types of conditioned reflex: a reply to konorski and miller. *Journal of General Psychology*, 16(1), 272–279. <https://doi.org/10.1080/00221309.1937.9917951>
- Smink, F. R. E., Van Hoeken, D., & Hoek, H. W. (2012). Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Current Psychiatry Reports*, 14(4), 406. <https://doi.org/10.1007/S11920-012-0282-Y>
- Smith, G. (1989). Animal models of human eating disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 575(1 The Psychobio), 63–74. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb53233.x>
- Smith, G. P., & Schneider, L. H. (1988). Relationships between mesolimbic dopamine function and eating behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 537(1), 254–261. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1988.tb42111.x>
- Smith, M. S. (2009). Estrus and menstrual cycles: neuroendocrine control. *Encyclopedia of Neuroscience*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01170-0>
- Sohn, J.W. (2015). Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Reports*, 48(4), 229–233. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2015.48.4.272>
- Sosa, R., Saavedra, P., Niño de Rivera, R., Lago, G., Moreno, P., Galicia-Castillo, O., ... Buenrostro-Jáuregui, M. (2019). Three laboratory procedures for assessing different manifestations of impulsivity in rats. *Journal of Visualized Experiments*, 2019(145). <https://doi.org/10.3791/59070>
- Soto-Estrada, G., Moreno-Altamirano, L., Pahua Díaz, D., Soto-Estrada, G., Moreno-Altamirano, L., & Pahua Díaz, D. (2016). Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. *Revista de La Facultad de Medicina (México)*, 59(6), 8–22. Retrieved from http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422016000600008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- South, T., & Huang, X. F. (2008). High-fat diet exposure increases dopamine D2 receptor and decreases dopamine transporter receptor binding density in the nucleus accumbens and caudate putamen of mice. *Neurochemical Research*, 33(3), 598–605. <https://doi.org/10.1007/S11064-007-9483-X>
- Spangler, R., Wittkowski, K. M., Goddard, N. L., Avena, N. M., Hoebel, B. G., & Leibowitz, S. F. (2004). Opiate-like effects of sugar on gene expression in reward areas of the rat brain. *Molecular Brain Research*, 124(2), 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.02.013>
- Staddon, J. E. R., & Cerutti, D. T. (2003). Operant Conditioning.

<https://doi.org/10.1146/Annurev.Psych.54.101601.145124>, 54, 115–144.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV.PSYCH.54.101601.145124>

- Stam, R., Van Laar, T. J., Akkermans, L. M. A., & Wiegant, V. M. (2002). Variability factors in the expression of stress-induced behavioural sensitisation. *Behavioural Brain Research*, 132(1), 69–76. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00387-4](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00387-4)
- Steinert, R. E., Feinle-Bisset, C., Asarian, L., Horowitz, M., Beglinger, C., & Geary, N. (2017). Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3–36): Secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB. *Physiological Reviews*, 97(1), 411. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00031.2014>
- Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., & Small, D. M. (2008). Blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 Allele. *Science (New York, N. Y.)*, 322(October), 449–452. <https://doi.org/10.1126/science.1161550>
- Stice, Eric, & Burger, K. S. (2012). Neurobiology of Overeating. *ELS*. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.A0024012>
- Suárez-Ortiz, J. O., Cortés-Salazar, F., Malagón-Carrillo, A. L., López-Alonso, V. E., Mancilla-Díaz, J. M., Tejas-Juárez, J. G., & Escartín-Pérez, R. E. (2018). Intra-accumbens raclopride administration prevents behavioral changes induced by intermittent access to sucrose solution. *Frontiers in Neuroscience*, 12(FEB). <https://doi.org/10.3389/FNINS.2018.00074/FULL>
- Sun, R., Tsunekawa, T., Hirose, T., Yaginuma, H., Taki, K., Mizoguchi, A., ... Arima, H. (2021). GABAB receptor signaling in the caudate putamen is involved in binge-like consumption during a high fat diet in mice. *Scientific Reports*, 11(1), 19296. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-98590-9>
- Szczypka, M S, Rainey, M. a, Kim, D. S., Alaynick, W. a, Marck, B. T., Matsumoto, a M., & Palmiter, R. D. (1999). Feeding behavior in dopamine-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(21), 12138–12143. <https://doi.org/10.1073/PNAS.96.21.12138>
- Szczypka, Mark S., Kwok, K., Brot, M. D., Marck, B. T., Matsumoto, A. M., Donahue, B. A., & Palmiter, R. D. (2001). Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron*, 30(3), 819–828. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00319-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00319-1)
- Teff, K. L. (2008). Visceral nerves: Vagal and sympathetic innervation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 32(5), 569–571. <https://doi.org/10.1177/0148607108321705>
- Temple, J. L., Legierski, C. M., Giacomelli, A. M., Salvy, S. J., & Epstein, L. H. (2008). Overweight children find food more reinforcing and consume more energy than do nonoverweight children. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87(5), 1121–1127. Retrieved from <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/87/5/1121/4650668>
- Toates, F. (2012). Operant behavior. In N. M. Seel (Ed.), *Encyclopedia of the Sciences*

of Learning (pp. 2524–2526). Boston, MA: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1428-6_992

- Treasure, J., Duarte, T. A., & Schmidt, U. (2020). Eating disorders. *The Lancet*, 395(10227), 899–911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30059-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30059-3)
- Trujillo, P., Song, A. K., Hay, K. R., Aumann, M., Yan, Y., Kang, H., ... Claassen, D. O. (2022). Dopamine-induced changes to thalamic GABA concentration in impulsive Parkinson disease patients. *NPJ Parkinson's Disease*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/S41531-022-00298-8>
- Tschop, M., Smiley, D. L., & Heiman, M. L. (2000). Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000 407:6806, 407(6806), 908–913. <https://doi.org/10.1038/35038090>
- Tsunekawa, T., Banno, R., Yaginuma, H., Taki, K., Mizoguchi, A., Sugiyama, M., ... Arima, H. (2019). GABAB Receptor Signaling in the Mesolimbic System Suppresses Binge-like Consumption of a High-Fat Diet. *IScience*, 20, 337–347. <https://doi.org/10.1016/J.ISCI.2019.09.032>
- Twyman, R. M. (2009). Hormonal signaling to the brain for the control of feeding/energy balance. *Encyclopedia of Neuroscience*, 1201–1206. <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.01174-8>
- Ulrich-Lai, Y. M. (2016). Self-medication with sucrose. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 9, 78. <https://doi.org/10.1016/J.COBEHA.2016.02.015>
- Ulrich-Lai, Y. M., Ostrander, M. M., & Herman, J. P. (2011). HPA axis dampening by limited sucrose intake: reward frequency vs. caloric consumption. *Physiology & Behavior*, 103(1), 104–110. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2010.12.011>
- Valassi, E., Scacchi, M., & Cavagnini, F. (2008). Neuroendocrine control of food intake. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(2), 158–168. <https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2007.06.004>
- Vallöf, D., Kalafateli, A. L., & Jerlhag, E. (2020). Brain region-specific neuromedin U signalling regulates alcohol-related behaviours and food intake in rodents. *Addiction Biology*, 25(3). <https://doi.org/10.1111/ADB.12764>
- van Gaalen, M. M., van Koten, R., Schoffelmeer, A. N. M., & Vanderschuren, L. J. M. J. (2006). Critical Involvement of Dopaminergic Neurotransmission in Impulsive Decision Making. *Biological Psychiatry*, 60(1), 66–73. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2005.06.005>
- Van Son, G. E., van der Meer, P. A. M., & Van Furth, E. F. (2013). Correlates and associations between weight suppression and binge eating symptomatology in a population-based sample. *Eating Behaviors*, 14(2), 102–106. <https://doi.org/10.1016/J.EATBEH.2012.11.003>
- Varma, M., Chai, J. K., Meguid, M. M., Laviano, A., Gleason, J. R., Yang, Z. J., & Blaha, V. (1999). Effect of estradiol and progesterone on daily rhythm in food intake and

- feeding patterns in Fischer rats. *Physiology & Behavior*, 68(1–2), 99–107.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(99\)00152-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(99)00152-3)
- Vazquez-Herrera, N. V., Zepeda-Ruiz, W. A., & Velazquez-Martinez, D. N. (2021). Binge eating behavior and incentive motivation with a cafeteria diet. *Behavioural Processes*, 190, 104447. <https://doi.org/10.1016/J.BEPROC.2021.104447>
- Villagómez, L., C., J., Barrera, E., Saucedo, D., & Alcocer, L. (2003). Comorbilidad de la obesidad con los trastornos de la conducta alimentaria. *Revista de Investigación Clínica*, 55(5), 535–545. Retrieved from <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=17662>
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Swanson, J. M., & Telang, F. (2007). Dopamine in Drug Abuse and Addiction: Results of imaging studies and treatment implications. *Archives of Neurology*, 64(11), 1575–1579.
<https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.64.11.1575>
- Waltmann, M., Herzog, N., Horstmann, A., & Deserno, L. (2021). Loss of control over eating: A systematic review of task based research into impulsive and compulsive processes in binge eating. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 129, 330–350.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2021.07.016>
- Wang, G. J., Geliebter, A., Volkow, N. D., Telang, F. W., Logan, J., Jayne, M. C., ... Fowler, J. S. (2011). Enhanced striatal dopamine release during food stimulation in binge eating disorder. *Obesity*, 19(8), 1601–1608.
<https://doi.org/10.1038/oby.2011.27>
- Wang, G. J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., ... Fowler, J. S. (2001). Brain dopamine and obesity. *Lancet*, 357(9253), 354–357.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03643-6)
- Wardle, J., Steptoe, A., Oliver, G., & Lipsey, Z. (2000). Stress, dietary restraint and food intake. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(2), 195–202.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(00\)00076-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(00)00076-3)
- Weiler, I. J. (2009). Synaptosomes. *Encyclopedia of Neuroscience*, 815–818.
<https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.02045-3>
- Westwood, F. R. (2008). The Female Rat Reproductive Cycle: A Practical Histological Guide to Staging. <https://doi.org/10.1177/0192623308315665>
- Wilson, J. F., & Cantor, M. B. (1986). Noise-induced eating in rats facilitated by prior tail pinch experience. *Physiology & Behavior*, 37(4), 523–526.
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(86\)90278-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(86)90278-7)
- Wise, R. A. (2009). Roles for nigrostriatal—not just mesocorticolimbic—dopamine in reward and addiction. *Trends in Neurosciences*, 32(10), 517–524.
<https://doi.org/10.1016/J.TINS.2009.06.004>
- Wojnicki, F. H. E., Babbs, R. K., & Corwin, R. L. W. (2010). Reinforcing efficacy of fat, as

- assessed by progressive ratio responding, depends upon availability not amount consumed. *Physiology and Behavior*, 100(4), 316–321.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.03.004>
- Wojnicki, F. H. E., Babbs, R. K., & Corwin, R. L. W. (2013). Environments predicting intermittent shortening access reduce operant performance but not home cage binge size in rats. *Physiology & Behavior*, 116–117, 35–43.
<https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2013.03.015>
- Wojnicki, F. H. E., Johnson, D. S., Charny, G., & Corwin, R. L. W. (2015). Development of bingeing in rats altered by a small operant requirement. *Physiology & Behavior*, 152, 112–118. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2015.09.009>
- Wojnicki, F. H. E., Roberts, D. C. S., & Corwin, R. L. W. (2006). Effects of baclofen on operant performance for food pellets and vegetable shortening after a history of binge-type behavior in non-food deprived rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 84(2), 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.04.015>
- Wong, A. C., Shetreat, M. E., Clarke, J. O., & Rayport, S. (1999). D1- and D2-like dopamine receptors are co-localized on the presynaptic varicosities of striatal and nucleus accumbens neurons in vitro. *Neuroscience*, 89(1), 221–233.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00284-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00284-X)
- Woods, A. M., Racine, S. E., & Klump, K. L. (2010). Examining the relationship between dietary restraint and binge eating: Differential effects of major and minor stressors. *Eating Behaviors*, 11(4), 276–280. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2010.08.001>
- Woods, S. C. (2009). The control of food intake: behavioral versus molecular perspectives. *Cell Metabolism*, 9(6), 489–498.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.04.007>
- Woods, S C, & Begg, D. (2015). Regulation of the motivation to eat. In *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Vol. 27, pp. 15–34). Springer Verlag.
https://doi.org/10.1007/7854_2015_381
- Woods, S C, Porte, D., Bobbioni, E., Ionescu, E., Sauter, J. F., Rohner-Jeanrenaud, F., & Jeanrenaud, B. (1985). Insulin: its relationship to the central nervous system and to the control of food intake and body weight. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 42(5), 1063–1071. <https://doi.org/10.1093/ajcn/42.5.1063>
- Woods, S. C., Lotter, E. C., McKay, L. D., & Porte, D. (1979). Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 1979 282:5738, 282(5738), 503–505.
<https://doi.org/10.1038/282503a0>
- Wu, Z., Tan, J., Chi, Y., Zhang, F., U, J., Song, Y., ... Liu, Y. (2018). Mesenteric adipose tissue contributes to intestinal barrier integrity and protects against nonalcoholic fatty liver disease in mice. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 315(5), G659–G670.

<https://doi.org/10.1152/AJPGI.00079.2018/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH30081874800007.JPEG>

- Yanagi, S., Sato, T., Kangawa, K., & Nakazato, M. (2018). The homeostatic force of ghrelin. *Cell Metabolism*, 27(4), 786–804. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2018.02.008>
- Yoshida, M., Yokoo, H., Mizoguchi, K., Kawahara, H., Tsuda, A., Nishikawa, T., & Tanaka, M. (1992). Eating and drinking cause increased dopamine release in the nucleus accumbens and ventral tegmental area in the rat: measurement in vivo microdialysis. *Neuroscience Letters*, 139, 73. Retrieved from https://ac.els-cdn.com/030439409290861Z/1-s2.0-030439409290861Z-main.pdf?_tid=8758f742-9586-4922-9fc7-0340795d2d43&acdnat=1548376339_83d0e2e44e72348c7f7974e9c08dcebe
- Yu, Y., Miller, R., & Groth, S. W. (2022). A literature review of dopamine in binge eating. *Journal of Eating Disorders* 2022 10:1, 10(1), 1–26. <https://doi.org/10.1186/S40337-022-00531-Y>
- Yu, Z., Geary, N., & Corwin, R. L. (2011). Individual effects of estradiol and progesterone on food intake and body weight in ovariectomized binge rats. *Physiology and Behavior*, 104(5), 687–693. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.07.017>
- Zapata, R. C., Zhang, D., Chaudry, B., & Osborn, O. (2021). Self-Administration of drugs in mouse models of feeding and obesity. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, 2021(172). <https://doi.org/10.3791/62775>
- Zeeni, N., Daher, C., Fromentin, G., Tome, D., Darcel, N., & Chaumontet, C. (2013). A cafeteria diet modifies the response to chronic variable stress in rats. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 16(2), 211–219. <https://doi.org/10.3109/10253890.2012.708952>
- Zeeni, Nadine, Dagher-Hamalian, C., Dimassi, H., & Faour, W. H. (2015). Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. *Inflammation Research : Official Journal of the European Histamine Research Society ... [et Al.]*, 64(7), 501–512. <https://doi.org/10.1007/S00011-015-0831-Z>
- Zepeda-Ruiz, W. A., Vazquez-Herrera, N. V., & Velazquez-Martinez, D. N. (2020). Dissociation between binge eating behavior and incentive motivation. *Behavioural Processes*, 181, 104273. <https://doi.org/10.1016/J.BEPROC.2020.104273>
- Ziauddeen, H., & Fletcher, P. C. (2013). Is food addiction a valid and useful concept? *Obesity Reviews : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 14(1), 19–28. <https://doi.org/10.1111/J.1467-789X.2012.01046.X>