

# Adrenalectomía y receptor 5-HT<sub>1A</sub>: un análisis microestructural de la conducta alimentaria

*(Adrenalectomy and 5-HT<sub>1A</sub> receptor: a microstructural analysis of feeding behavior)*

**Verónica Elsa López Alonso<sup>1</sup>, Karla Araceli Reyes Santos, Juan Manuel Mancilla Díaz,  
Melissa Rito Domingo & Rodrigo Erick Escartín Pérez**

Universidad Nacional Autónoma de México-Iztacala  
Laboratorio de Psicobiología de la Alimentación  
(México)

## RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto de la estimulación del receptor 5HT<sub>1A</sub> del núcleo paraventricular hipotalámico (PVN) sobre la ingesta de alimento y análisis microestructural en ratas adrenalectomizadas. Se utilizaron cuatro grupos de ratas (n=10), se implantó una cánula guía en el PVN y se realizó una adrenalectomía (ADX) en tres grupos, en un cuarto grupo se practicó una falsa cirugía (grupo Sham). Los sujetos experimentales (ratas) fueron asignados a uno de cuatro tratamientos: al grupo Sham se le administró solución salina, al grupo ADX se le aplicó solución salina, al grupo 8-OH-DPAT se le suministró 8-OH-DPAT (agonista 5-HT<sub>1A</sub>) y el grupo pretratado recibió el antagonista 5-HT<sub>1A</sub> WAY100635 + 8-OHDPAT. Los resultados mostraron una disminución significativa en la ingesta de carbohidratos y grasa en el grupo 8-OH-DPAT y el grupo pretratado. El efecto hipofágico no fue dependiente de la interacción con los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Adicionalmente el análisis conductual sugirió que el efecto hipofágico se debió al desarrollo temprano del proceso de satisfacción y a la prolongación del estado de saciedad.

*Palabras clave:* Conducta alimentaria, Serotonina, Núcleo paraventricular hipotalámico, receptores 5-HT<sub>1A</sub>, análisis microestructural.

## ABSTRACT

The objective of this research was to evaluate the effect of 5HT<sub>1A</sub> receptor stimulation of the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) on food intake and microstructural analysis in adrenalectomized rats. Four groups of rats (n = 10) were used, guide cannula was implanted into the PVN and adrenalectomy (ADX) was performed into three groups, a fourth group underwent a sham surgery (Sham group). The experimental subjects (rats) were assigned to one of four treatments: to Sham group saline was given, to group ADX

1) Este trabajo es producto de los proyectos financiados por DGAPA, PAPIIT IN306711, PAPIIT IN224811 y PAPCA 15. Para correspondencia dirigirse a: Verónica Elsa López Alonso. Laboratorio de Psicobiología de la Alimentación, UNAM FES-Iztacala. Av de los Barrios #1, Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla Edo. de México. CP. 54090. Tel. + 52(55) 56231393, ext. #39737. E-mail: vlopez@campus.iztacala.unam.mx

saline was applied, the group 8-OH-DPAT was provided with 8-OH-DPAT (5-HT<sub>1A</sub> agonist) and the pretreated group received 5-HT<sub>1A</sub> antagonist WAY100635 + 8-OHDPAT. The results showed a significant decrease in the intake of carbohydrates and fat in the 8-OH-DPAT and pretreated groups. The hypophagic effect was not dependent on the interaction with 5-HT<sub>1A</sub> receptors. Additionally behavioral analysis suggested that the hypophagic effect was due to early development of satiation process and the prolongation of a state of satiety.

*Key words:* Feeding behavior, serotonin, hypothalamic paraventricular nucleus, 5-HT<sub>1A</sub> receptors, microstructural analysis.

La participación de la serotonina (5-HT, 5-hidroxitriptamina) en el control de la conducta alimentaria ha sido documentada extensamente (Hewitt, Lee, Dourish & Clifton, 2002; Lam, Garfield, Marston, Shaw, Heisler, 2010). Sin embargo, la existencia de diferentes familias de receptores 5-HT (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>) y sus respectivos subtipos requiere de la caracterización de cada uno, para tener un mejor entendimiento de su función sobre el control de la conducta alimentaria (Garfield & Heisler, 2009; Hannon & Hoyer 2008, Marston, Garfield & Heisler, 2011). La administración de 5-HT o de fármacos que aumentan la disponibilidad de 5-HT en el núcleo paraventricular hipotalámico (PVN) reducen la ingesta de alimento, particularmente la ingestión de carbohidratos (Leibowitz & Alexander, 1998). Y aunque el PVN no es una región exclusiva para la regulación de la conducta alimentaria, ha recibido gran atención por ser un área integradora, por las conexiones que establece con otros núcleos como, el hipotálamo lateral, el ventromedial, el arqueado y el dorsomedial. Las neuronas del PVN han sido implicadas en la regulación neuroendocrina y autonómica (Ferguson, Latchford & Samson, 2008), se ha demostrado que las neuronas de la hormona liberadora de corticotropina (CRH o CRF) del PVN expresan receptores 5-HT<sub>1A</sub> (Zhang et al., 2004). Algunas investigaciones han probado que la administración de fármacos agonistas 5-HT<sub>1A</sub> como la ipsapirona o el 8-OH-DPAT en el PVN aumentan los niveles de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol, dando soporte a la relación recíproca entre el sistema serotoninérgico y el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) (Lanfume, Mongeau, Cohen-Salmon & Hamon, 2008).

El eje HPA es un sistema primario que mantiene o restablece la homeostasis durante condiciones de estrés. Un estímulo estresante (fisiológico o psicológico) inicia la liberación de CRF de las neuronas parvocelulares del PVN. La CRF actúa en la glándula pituitaria anterior induciendo la síntesis y liberación de la ACTH a la circulación general. La ACTH actúa sobre la corteza adrenal promoviendo la síntesis y liberación de corticosterona en roedores y/o cortisol en humanos (Ulrich-Lai & Herman, 2009; Warne 2009). El funcionamiento inadecuado de este sistema puede estar relacionado con la génesis de algunos desórdenes alimentarios, por ejemplo, en individuos anoréxicos con bajo peso corporal se han encontrado niveles elevados de cortisol en plasma, reflejo de la hipersecreción del CRF endógeno y la sobrecarga del sistema CRF/ACTH (Hotta et al., 1986; Monteleone et al., 2006).

Estudios en los que se han utilizado ratas adrenalectomizadas (ADX) como modelo experimental, han reportado la reducción de la ingesta de alimento y del peso corporal, aun en ratas obesas (Freedman, Castongua de las y & Stern, 1985). Torres et al. (2009) sugieren que la adrenalectomía aumenta las respuestas relacionadas con la saciedad, debido a la activación de las neuronas del núcleo arqueado, del núcleo paraventricular, del núcleo retroquiasmático y del núcleo del tracto solitario, en respuesta a la ingesta de alimento.

Los antecedentes sugieren que el funcionamiento anómalo del sistema serotoninérgico y/o del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) se relaciona con la patofisiología de los desórdenes alimentarios. Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación fue caracterizar los efectos de la estimulación del receptor 5HT<sub>1A</sub> del PVN sobre la ingesta de alimento y los parámetros estructurales de la conducta alimentaria en ratas adrenalectomizadas.

## MÉTODOS

### *Sujetos*

Se utilizaron 40 ratas machos de la cepa Wistar de 200-230 g de peso. Los sujetos experimentales fueron proporcionados por el bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala (FESI), UNAM. Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999), Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio.

### *Dietas*

El alimento y el agua estuvieron disponibles durante toda la investigación. Las ratas tuvieron acceso a una dieta de fuentes separadas para carbohidratos, proteínas y grasa. Hidratos de carbono (Harina de maíz Maseca, maíz nixtamalizado, Molinos Azteca de Chalco S.A. de C.V., planta Teotihuacan), proteínas (proteína aislada de soya al 91.5% marca Profam 646, distribuido por Protein Technologies International S.A. of C.V., Chequerboard Square, St. Louis, MO) y grasa (manteca vegetal Inca, elaborada por Anderson Clayton & Co. S.A. de C.V., Tultitlán, Estado de México). El orden en que se colocaron los comederos dentro de la caja habitación se cambió diariamente para prevenir la "preferencia de lugar". Las ratas ADX tuvieron disponible una solución de NaCl al 0.9% para beber.

### *Fármacos*

Los fármacos que se utilizaron fueron el 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT, agonista selectivo 5-HT<sub>1A</sub>, 0.5 µg/0.5 µl) y el N-(2-(4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil)etil)-N-(2-piridil)-ciclohexanocarboxamida triclorado (WAY-100635, antagonista 5-HT<sub>1A</sub>, 2 µg/0.5 µl). Los fármacos fueron adquiridos con Sigma Chemical Co., St. Louis, MO. Y administrados en el PVN, a una velocidad de 0.25 µl por minuto. Para asegurar la difusión completa de las sustancias el microinyector permaneció un minuto adicional dentro de la cánula guía, luego fue retirado. La administración de los fármacos se realizó con una jeringa digital para fluidos de alta precisión (Hamilton Co., Reno, NV). Todas las soluciones fueron preparadas en el momento de su administración.

### *Cirugías*

Una vez habituados a las condiciones experimentales, los sujetos fueron anestesiados con pentobarbital sódico (35 mg/kg) para implantar una cánula en áreas suprayacentes al PVN. Las coordenadas estereotáxicas fueron tomadas del Atlas Estereotáxico de Paxinos y Watson (1998), posterior a bregma -1.4 mm, lateral -0.4 mm y ventral -6.4 mm. Al término de la cirugía, se aplicaron 50.000 u/kg de penicilina benzatínica para prevenir infecciones. Bajo la misma condición de anestesia se efectuó la adrenalectomía. Se realizaron dos incisiones dorsales y se retiraron las glándulas adrenales (ratas ADX), en tres de los cuatro grupos. En otro grupo de ratas se realizó una falsa cirugía (ratas Sham) únicamente se realizaron los cortes dorsales sin retirar las glándulas adrenales. Siete días después se iniciaron las sesiones experimentales.

### *Procedimiento*

Las ratas fueron asignadas de forma aleatoria en cajas-habitación individuales, bajo un ciclo invertido de luz-oscuridad de 12x12 h con acceso libre al agua y al alimento, estas condiciones permanecieron durante

toda la investigación. Siete días posteriores a las cirugías (periodo de recuperación) los sujetos experimentales se asignaron aleatoriamente a uno de cuatro grupos (n=10). Cada grupo recibió un solo tratamiento, como se muestra a continuación: a) Grupo Control Sham (Falsa cirugía ADX con tratamiento Salina + Salina); b) Grupo ADX (Ratas ADX con tratamiento Salina + Salina); c) Grupo 8-OH-DPAT (Ratas ADX con tratamiento Salina + 8-OH-DPAT); y d) Grupo pretratado WAY+8-OH (Ratas ADX con tratamiento WAY100635 + 8-OH-DPAT).

A todos los sujetos se les administraron dos inyecciones dentro del PVN, el tiempo entre las dos administraciones fue de 10 minutos. Los sujetos experimentales y el alimento se pesaron una hora antes de iniciar el ciclo de oscuridad. Una vez iniciado el periodo de oscuridad se realizó un registro de duración continua de 60 minutos, al finalizar el registro se pesaron y se rellenaron los comederos (cuidando de recolectar el alimento derramado del comedero) para determinar el consumo de alimento. Todas las sesiones se filmaron a través de una cámara de circuito cerrado para baja intensidad de luz, para realizar el registro de duración continua. Esto se realizó desde un cuarto contiguo para no interferir la conducta de los sujetos experimentales.

Para el análisis microestructural fueron consideradas 12 variables definidas como sigue: un episodio alimentario fue un período de alimentación no interrumpido por otra conducta. Los parámetros del análisis microestructural considerados a partir de esta primera definición fueron la latencia para iniciar el primer episodio alimentario, la frecuencia de los episodios y duración de éstos, tiempo entre episodios alimentarios, beber, descansar y actividad. Las unidades de medición que se utilizaron para cada uno de estos parámetros fueron los segundos (s) a excepción de la frecuencia. La latencia se definió como el tiempo transcurrido para iniciar el primer episodio de la ingesta de alimento. La frecuencia puntualizó como el número de episodios alimentarios presentes en un periodo de registro (60 minutos). La duración del episodio alimentario se delimitó como el tiempo total de ingesta entre la frecuencia de los episodios alimentarios. El tiempo entre episodios alimentarios, se especificó como el tiempo que pasa entre un episodio alimentario y otro. Cada parámetro fue considerado para proteínas, carbohidratos y grasa. Beber, se definió como el tiempo que permaneció el sujeto en contacto con el bebedero Descansar como el tiempo en segundos en el que la rata permanece inactiva con la cabeza en el piso. Y actividad, que incluyó el desplazamiento del animal dentro de su caja habitación, husmear, acicalarse, levantarse en patas traseras y rascarse.

### *Histología*

Al finalizar las sesiones experimentales, los sujetos fueron perfundidos intracardialmente para la remoción del cerebro. Primero con solución isotónica de NaCl al 0.9% y luego con formalina al 10%, el cerebro se mantuvo durante 7 días en formol al 10%. Posteriormente se realizaron cortes histológicos coronales de 70 µm de espesor para verificar el sitio de implantación de la cánula.

### *Análisis estadístico*

Para analizar la ingesta de alimento y los parámetros del análisis microestructural se llevó a cabo un análisis de varianza de una vía (ANOVA). Un ANOVA significativo fue seguido de la prueba *post hoc* de Tukey. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS (versión 17.0 para Windows). Cuando los datos incumplieron con el supuesto de homogeneidad se utilizó la prueba no paramétrica Krukall-Wallis, seguida de la prueba *post hoc* de Dunnett.

## RESULTADOS

Posterior a la verificación del sitio de implantación de la cánula (Figura 1), los grupos quedaron constituidos de la siguiente forma: Grupo Sham (n=9), Grupo ADX (n=9), Grupo 8-OH-DPAT (n=8) y Grupo pretratado (n=6).

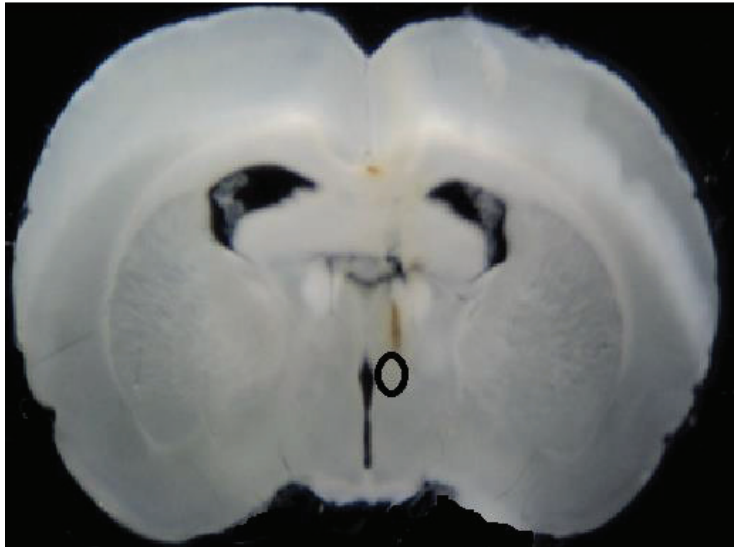


Figura 1. En la fotografía se señala con un círculo la localización del PVN (coordenadas tomadas del Atlas de Paxinos & Watson, 1986). Los sujetos canulados en la parte inmediata superior al círculo fueron considerados para el análisis de los datos.

### Ingesta

El análisis estadístico mostró diferencias significativas en la ingesta de carbohidratos [ $F(3, 28) = 6.458$ ;  $p < .002$ ] y grasa [ $F(3, 28) = 4.529$ ;  $p < .01$ ] (Figura 2). La prueba *post hoc* de Tukey indicó que las diferencias fueron entre el grupo Sham con respecto a los grupos 8-OH-DPAT y pretratado en el caso de los carbohidratos, y grupo Sham contra los grupos ADX, 8-OH-DPAT y pretratado con respecto a la ingesta de grasa. En ambos casos la ingesta se redujo en comparación al grupo Sham. El pretratamiento con el antagonista 5-HT<sub>1A</sub> no bloqueó el efecto hipofágico inducido por el 8-OH-DPAT.

La ingesta total también presentó diferencias estadísticas significativas [ $F(3, 28) = 7.441$ ;  $p < .001$ ] (Figura 3). La prueba de Tukey señaló que la ingesta total disminuyó en todas las condiciones en relación al grupo Sham. El pretratamiento con el antagonista WAY100635 no fue capaz de revertir el efecto hipofágico inducido por el 8-OH-DPAT.

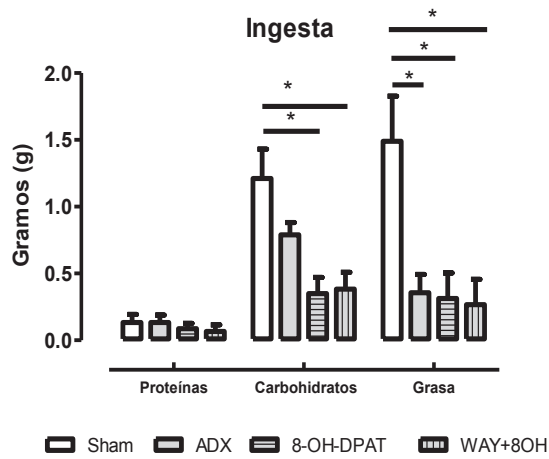


Figura 2. Media  $\pm$  EEM de la ingestión en gramos de carbohidratos, proteínas y grasa en ratas control (Sham) y adrenalectomizadas (ADX) con tratamiento de solución salina, ratas ADX tratadas con el agonista 5-HT<sub>1A</sub> 8-OH-DPAT (8-OH-DPAT) y ratas ADX bajo pretratamiento con el antagonista 5-HT<sub>1A</sub> WAY 100635 (WAY 100635 + 8OH). \* $p < .01$ .

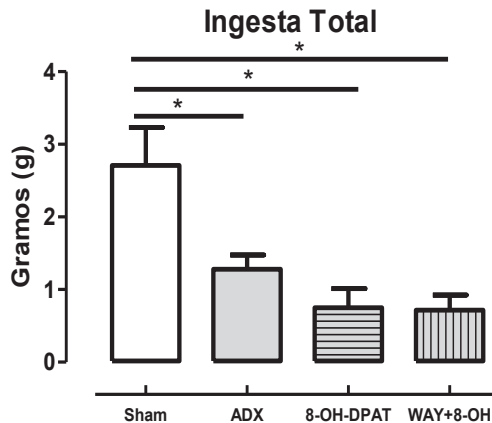


Figura 3. Media  $\pm$  EEM de la ingestión total en gramos de ratas control (Sham) y adrenalectomizadas (ADX) con tratamiento de solución salina, ratas ADX tratadas con el agonista 5-HT<sub>1A</sub> 8-OH-DPAT (8-OH-DPAT) y ratas ADX bajo pretratamiento con el antagonista 5-HT<sub>1A</sub> WAY 100635 (WAY 100635 + 8-OH). \* $p < .001$ .

#### Parámetros conductuales

El análisis de varianza determinó diferencias significativas en el parámetro de latencia por carbohidratos [ $F(3, 28) = 4.027$ ;  $p < .017$ ]. La prueba *post hoc* de Tukey señaló que la reducción de la latencia inducida por el agonista 8-OH-DPAT fue prevenida con el pretratamiento del antagonista 5-HT<sub>1A</sub> WAY100635 (Figura 4).

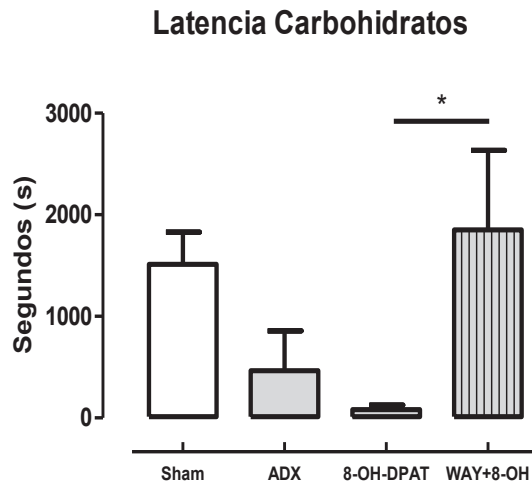


Figura 4. Media  $\pm$  EEM del tiempo en segundos para iniciar el primer episodio alimentario de carbohidratos en ratas control (Sham) y adrenalectomizadas (ADX) con tratamiento de solución salina, ratas ADX tratadas con 8-OH-DPAT y ratas ADX pretratadas con WAY 100635. \* $p < .05$ .

En el parámetro de frecuencia de episodios de grasas (Figura 5) el ANOVA indicó diferencias estadísticas significativas [ $F(3, 28) = 4.026$ ;  $p < .017$ ]. La prueba de comparación Tukey precisó una reducción de la frecuencia de los episodios alimentarios de grasa en el grupo ADX en relación con el grupo Sham, el pretratamiento con el antagonista fue incapaz de revertir este efecto.

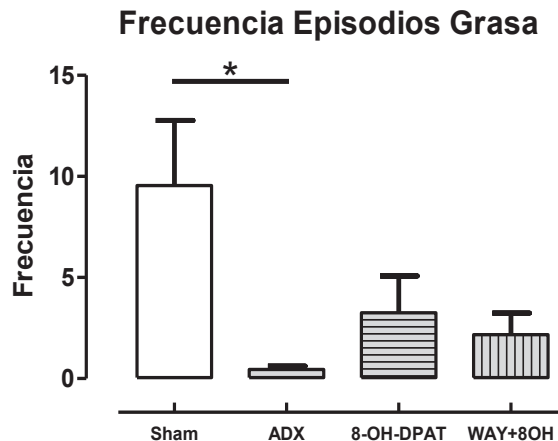


Figura 5. Media  $\pm$  EEM de la frecuencia de los episodios alimentarios de grasa en ratas control (Sham) y adrenalectomizadas (ADX) con tratamiento de solución salina, ratas ADX tratadas con 8-OH-DPAT y ratas ADX bajo pretratamiento con el WAY 100635 (WAY 100635 + 8-OH). \* $p < .014$ .

El análisis de varianza también señaló diferencias estadísticas significativas en el tiempo entre episodios alimentarios de grasa [F (3, 28) = 4.606;  $p < .010$ ]. La prueba a posteriori de Tukey reveló un aumento del tiempo entre los episodios alimentarios en el grupo ADX en comparación al grupo control, el pretratamiento no previno el efecto (Figura 6).

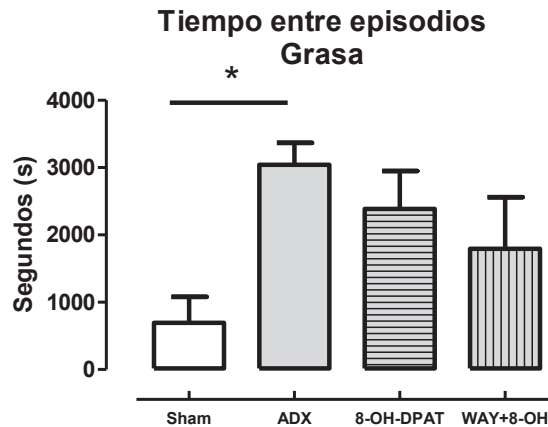


Figura 6. Media  $\pm$  EEM del tiempo entre episodios (s) alimentarios de grasa en ratas control (Sham) y adrenalectomizadas (ADX) con tratamiento de solución salina, ratas ADX tratadas con 8-OH-DPAT y ratas ADX pretratadas con WAY 100635. \* $p < .01$ .

La prueba no paramétrica Kruskal-Wallis evidenció diferencias estadísticas significativas en la tasa local de alimentación de grasa [KW=10.14;  $p < .017$ ]. La prueba de Dunnett develó la reducción de la tasa local entre los grupos Sham y 8-OH-DPAT (Figura 7). Es decir, comen lentamente.

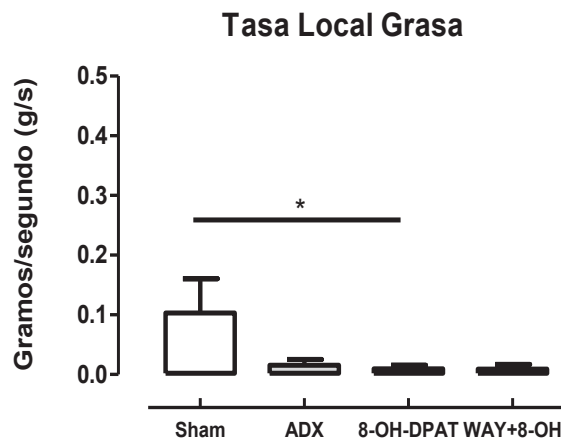


Figura 7. Media  $\pm$  EEM de la tasa local de alimentación (g/s) de grasa en ratas control (Sham) y adrenalectomizadas (ADX) con tratamiento de solución salina, ratas ADX tratadas con 8-OH-DPAT y ratas ADX con pretratamiento de WAY 100635. \* $p < .01$ .



El análisis de varianza mostró diferencias significativas en la conducta de descansar [F (3, 28) = 2.956;  $p < .05$ ]. La prueba de comparación Tukey especificó un aumento del descanso en el grupo pretratado respecto al grupo Sham (Figura 8).

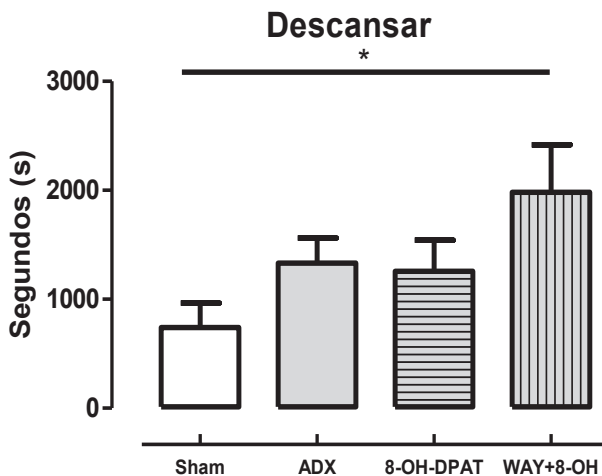


Figura 8. Media  $\pm$  EEM de la conducta de descansar (s) en ratas control (Sham) y adrenalectomizadas (ADX) con tratamiento de solución salina, ratas ADX tratadas con 8-OH-DPAT y ratas ADX con pretratadas con WAY 100635. \* $p < .05$ .

En los demás parámetros del análisis microestructural no se obtuvieron diferencias estadísticas significativas.

## DISCUSIÓN

En la presente investigación se encontró que la adrenalectomía redujo la ingesta de carbohidratos y de grasa al inicio del ciclo natural de oscuridad en ratas ADX. Estos resultados coinciden con investigaciones previas en las que se ha reportado que la adrenalectomía impacta principalmente la ingestión de carbohidratos y grasa con una afectación mínima de la ingestión de proteínas (Kumar, Papamichael & Leibowitz, 1986; Tempel, Yamamoto, Kim & Leibowitz, 1991). Investigaciones previas incluyendo nuestro laboratorio reportaron que la administración del antagonista WAY100635 en el hipotálamo de ratas intactas (no ADX) bloqueó la hipofagia inducida por la administración de la 5-HT y del agonista 5-HT<sub>1A</sub> 8-OH-DPAT (Mancilla, Escartín, López, Floran & Romano, 2005; Murilo, Beckman, Serralvo, Marino-Neto & Aparecida, 2010). Contrariamente, en la presente investigación la administración del 8-OH-DPAT en las ratas ADX tendió a disminuir la ingesta total de alimento pero el pretratamiento con el antagonista 5-HT<sub>1A</sub> fue incapaz de prevenir el efecto hipofágico. Por otro lado, Huang y Herbert (2005) también reportaron la incapacidad del WAY 100635 para actuar en ratas ADX. Ellos investigaron la proliferación de células en el hipocampo en ratas intactas y en ratas adrenalectomizadas. Estos hallazgos permiten sugerir que la hipofagia observada en las ratas ADX no depende de la interacción del sistema serotoninérgico a través de receptores 5-HT<sub>1A</sub>, posiblemente esté comprometida la participación de otro subtipo de receptor 5-HT, quizá el 5-HT<sub>7</sub> (Sleight, Carolo, Petit, Zwingelstein & Bourson 1995). Sin embargo, para que los antagonistas 5-HT puedan prevenir el efecto hipofágico es necesaria la integridad del eje HPA. Lo cual permite sugerir que un desbalance del

eje HPA puede impactar profundamente la actividad funcional del sistema serotoninérgico. En un estudio de microdiálisis Guimarães, Telles, Coelho, Mori, Nascimento y Ribeiro (2002) reportaron que la adrenalectomía suprime completamente la liberación de la 5-HT endógena debida a la ingestión de alimentos.

Los cambios producidos por la adrenalectomía y la administración de los fármacos no solo afectaron la ingesta de alimento, también se encontraron efectos en la estructura temporal de la conducta alimentaria. Los parámetros afectados en cuanto a la ingestión de grasa fueron la reducción de la frecuencia y de la tasa local de alimentación, y el aumento del tiempo entre episodios alimentarios. Blundell y Halford (1998) señalaron que los efectos sobre la satisfacción (“*satiation*”) son indicados por los cambios en los parámetros alimentarios como la tasa local de alimentación, frecuencia y duración de los episodios alimentarios. Se entiende por satisfacción a la supresión de la alimentación debida al proceso post-ingesta de alimento. En el caso de los animales ADX se puede decir que la disminución de la ingesta de grasa se debió a la afectación del proceso de satisfacción, es decir a la terminación temprana de la ingesta de grasa. Por otro lado, el aumento del tiempo entre episodios alimentarios de grasa y el incremento del descanso señalan la afectación del estado de saciedad (“*satiety*”) entendida como el mantenimiento de la inhibición de la ingesta de alimento (Blundell, 1986). Es decir que en los animales ADX el tiempo para iniciar un nuevo episodio alimentario se prolonga.

En el caso de la ingestión de carbohidratos el parámetro afectado por la administración del 8-OH-DPAT fue el de la latencia para iniciar el primer episodio alimentario, el cual se redujo, esto señala la inhibición de la saciedad por los carbohidratos. Es decir hubo un inicio temprano de la alimentación por los carbohidratos. Leibowitz y Alexander (1998) señalan que la ingestión de carbohidratos facilita la síntesis y liberación de la 5-HT la cual consecuentemente controla el tamaño del intervalo de la ingestión de carbohidratos. En la presente investigación, el inicio temprano de la ingestión de carbohidratos podría deberse a un esfuerzo del sistema serotoninérgico o de otros sistemas como el adrenérgico, por restablecer el equilibrio del sistema, sin embargo resulta insuficiente. Ya que la alteración de otros parámetros como la frecuencia, la duración y la tasa local de alimentación tendieron a reducirse impidiendo el desarrollo natural de los parámetros conductuales de la ingestión de carbohidratos.

Por otro lado, el análisis del patrón conductual sugiere que la reducción de la ingesta de alimento por la adrenalectomía se debió al desarrollo temprano de la satisfacción en respuesta a la ingesta de alimento (menor frecuencia de los episodios alimentarios y reducción de la tasa local de alimentación), y a la prolongación del estado de saciedad (aumento del tiempo entre episodios alimentarios y descanso). Estos resultados contribuyen con evidencias conductuales que reafirman lo sugerido por Torres et al. (2009, 2010), ellos suponen que la hipofagia en las ratas ADX se debe a la actividad aumentada de las señales de saciedad en respuesta a la ingesta de alimento a través de vías hipotalámicas y del tronco cerebral.

En conclusión, los resultados de la presente investigación sugieren que la hipofagia inducida por el 8-OH-DPAT en las ratas ADX no es dependiente de la interacción con los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub>. Adicionalmente se propone que los corticosteroides son necesarios para mantener una respuesta adecuada del sistema serotoninérgico y consecuentemente de la ingesta de alimento. El funcionamiento inadecuado del eje HPA no solo afecta la cantidad de alimento ingerido, también hay una alteración de los parámetros temporales de la alimentación. Los cuales indicaron un desarrollo temprano del proceso de satisfacción y la prolongación del estado de saciedad. Los resultados de la presente investigación muestran la importancia de un funcionamiento adecuado de los sistemas serotoninérgico y del eje HPA en el control de la conducta alimentaria.

## REFERENCIAS

- Blundell, J. E. (1986). Serotonin manipulations and the structure of feeding behaviour. *Appetite*, 7, 39-56.
- Blundell, J. E. & Haldford, J. C. (1998). Serotonin and appetite regulation. Implications for the pharmacological treatment of obesity. *Central Nervous System Drugs*, 9, 473-495.
- Ferguson, A. V., Latchford, K. J. & Samson, W. K. (2008). The Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus A Potential Target for Integrative Treatment of Autonomic Dysfunction. *Expert Opinion on Therapeutics Targets*, 12, 717-727.
- Freedman, M. R., Castonguay, T. W. & Stern, J. S. (1985). Effect of adrenalectomy and corticosterone replacement on meal patterns of Zucker rats. *American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 249, R584-R594.
- Garfield, A. S. & Heisler, L. K. (2009). Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity. *Journal of Physiology*, 587, 49-60.
- Guimarães, R. B., Telles, M. M., Coelho, V., Mori, R., Nascimento, C. & Ribeiro, E. (2002). Adrenalectomy abolishes the food-induced hypothalamic serotonin release in both normal and monosodium glutamate-obese rats. *Brain Research Bulletin*, 58, 363-369.
- Hannon, J. & Hoyer, D. (2008). Molecular biology of 5-HT receptors. *Behavioural Brain Research*, 195, 198-213.
- Heisler, L. K., Pronchuk, N., Nonogaki, K., Zhou, L., Raber, J., Tung, L., Yeo, G., O'Rahilly, S., Colmers, W. F., Elmquist, J. K. & Tecott, L. (2007). Serotonin activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via serotonin 2C receptor stimulation. *Journal of Neuroscience*, 27, 6956-6964.
- Hewitt, K. N., Lee, M. D., Dourish, C. T. & Clifton, P. G. (2002). Serotonin 2C receptor agonists and the behavioural satiety sequence in mice. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 71, 691-700.
- Hotta, M., Shibasaki, T., Masuda, A., Imaki, T., Demura, H. M., Ling, N. & Shizume, K., (1986). The response of plasma adrenocorticotropin and cortisol to corticotropin releasing hormone (CRH) and cerebrospinal fluid immunoreactive CRH in anorexia nervosa patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 62, 319- 324.
- Huang, G-J. & Herbert, J. (2005). The role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the proliferation and survival of progenitor cells in the dentate gyrus of the adult hippocampus and their regulation by corticoids. *Neuroscience*, 135, 803-813.
- Kaye, W. (2008). Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiology & Behavior*, 94, 121-135.
- Kumar, B. A., Papamichael, M. & Leibowitz, S. F. (1986). Feeding and macronutrient selection patterns in rats: adrenalectomy and chronic corticosterone replacement. *Physiology & Behavior*, 42, 581-589.
- Lam, D. D., Garfield, A. S., Marston, O. J, Shaw, J. & Heisler, L. K. (2010). Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 97, 84-91.
- Lanfume, L., Mongeau, R., Cohen-Salmon, C. & Hamon, M. (2008). Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 1174-1184.
- Leibowitz, S. F. & Alexander, J. T. (1998). Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight. *Biological Psychiatry*, 44, 851-864.
- Marston, O. J., Garfield, A. S. & Heisler, L. K. (2011). Role of central serotonin and melanocortin systems in the control of energy balance. *European Journal of Pharmacology*, 660, 70-79.
- Mancilla, D. J. M., Escartín P. R. E., López-A.V. E., Floran G. B. & Romano, C. B. (2005). Role of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors in the hypophagic effect of 5-HT on the structure of feeding behavior. *Medical Science Monitor*, 11, BR74-BR79.

- Paxinos, G. & Watson, Ch. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Nueva York, NY, EE.UU.: Academic Press.
- Shroff, H., Reba, L., Thornton, L., Tozzi F., Klump, K. & Berrettini, W. (2006). Features associated with excessive exercise in women with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, *39*, 454–461.
- Sleight, A. J., Carolo, C., Petit, N., Zwingelstein, C. & Bourson, A. (1995). Identification of 5-Hydroxytryptamine<sub>7</sub> receptor binding sites in rat hypothalamus: sensitivity to chronic antidepressant treatment. *Molecular Pharmacology*, *47*, 99-103.
- Tempel, D., Yamamoto, M., Kim, T. & Leibowitz, S. (1991). Effects adrenalectomy on macronutrient selection patterns in the rat. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, *40*, 861-866.
- Torres, U. E., Sabino, H. A., Ruginsk, S. G., Antunes-Rodrigues, J. & Elias, L. L. (2009). Hypophagia induced by glucocorticoid deficiency is associated with an increased activation of satiety-related responses. *Journal of Applied Physiology*, *106*, 596-604.
- Torres, U. E., Costa, M. L., Castro, M., Antunes-Rodrigues, J. & Elias, L. L. (2010). Corticotrophin-releasing factor mediates hypophagia after adrenalectomy, increasing meal-related satiety responses. *Hormones and Behavior*, *58*, 714–719.
- Ulrich-Lai, Y. M. & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 397-409.
- Warne, J. P. (2009). Shaping the stress response: Interplay of palatable food choices, glucocorticoids, insulin and abdominal obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *300*, 137–146.
- Zhang, Y., Gray, T., D'Souza, D., Carrasco, G., Damjanoska, K., Dudas, B., García, F., Zainelli, G., Sullivan, N., Battaglia, G., Muma, N. & Van de Kar, G. (2004). Desensitization of 5-HT<sub>1A</sub> receptors by 5-HT<sub>2A</sub> receptors in neuroendocrine neurons in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *310*, 59-66.

Received: May 22, 2013

Accepted: September 2, 2013