

UNIVERSITAT POMPEU FABRA

Vies neuronals implicades en l'addicció al menjar

Treball de fi de Grau

Biologia Humana 2011-2015



Gal·la Aguinaliu Montalbán

Tutora: Meritxell Girvent

Co-Tutora: Olga Valverde

RESUM:

La conducta alimentària no respon només a aspectes estrictament fisiològics relacionats amb la supervivència de l'individu i de l'espècie sinó que aquesta també està influenciada per altres factors com factors emocionals, socioculturals i pels efectes que poden tenir determinats nutrients sobre el sistema de recompensa cerebral.

El concepte "addicció al menjar" sembla ser real ja que la ingestió de diferents nutrients com ara sucres i greixos, produeixen efectes en el cervell i en el comportament. Diferents vies neuronals que han evolucionat per a respondre davant de recompenses naturals també són activades per les drogues d'abús. En el model animal (rates) s'ha demostrat que el sucre, consumit amb excés podria actuar de forma natural com una substància que genera abús i per tant amb potencial addictiu.

Quan una substància produeix addicció desencadena els següents comportaments: l'afartament, l'abstinència, el desig i la sensibilització creuada. Aquests quatre components característics de l'addicció tenen lloc també davant la ingesta excessiva de sucres. És a dir, el sucre desencadena en el model animal de rates els trets característics de l'addicció ja anomenats anteriorment.

Aquests comportaments són deguts a que la ingesta de sucre produeixen canvis neuronals igual que les que produeixen les substàncies d'abús, com per exemple: alliberació de dopamina a les vies mesolímbiques, augment de l'alliberació de pèptids opioides, i l'augment de l'expressió del mRNA d'encefalines.

Keywords: *"food intake", "gut hormones", "ghrelin", "food addiction", "eating addiction", "neurobiology of addiction".*

INTRODUCCIÓ:

Al llarg de l'evolució, la espècia humana ha estat sotmesa a llargs períodes en què la disponibilitat d'aliments era limitada i cíclica. Aquest fet ha contribuït de forma decisiva en que tant el metabolisme intermediari com els mecanismes implicats en la regulació de la gana i sacietat s'adaptessin per tal d'afavorir la ingesta i l'emmagatzematge de l'energia excendent en forma de greix blanc(1). En les últimes dècades, ha augmentat de forma considerable la oferta i accessibilitat de l'home a una gran diversitat d'aliments elaborats a baix preu, en els quals les quantitats de sucres i greix és més elevada que en els no processats. Per tant, actualment l'home, per una banda té accés a una gran varietat d'aliments elaborats quan el seu sistema metabòlic està adaptat per fer front a situacions d'accés limitat als aliments i no a l'abundància de forma ininterrompuda. Aquest fet condueix a la ingesta excessiva de forma crònica en relació a les necessitats energètiques. Aquesta ingesta excessiva amenaça el benestar físic i mental, i pot desencadenar trastorns psiquiàtrics que s'associen a l'obesitat.

Els mecanismes pels quals el menjar porta a un consum excessiu d'aliments involucren àrees cerebrals relacionades amb la recompensa i la motivació, com ara els sistemes dopaminèrgic i opioide, els quals creen al·licients molt poderosos que impulsen a continuar menjant.

HIPÒTESI DE TREBALL:

En l'entorn actual on hi ha una gran disponibilitat d'aliments, la subsistència de l'individu i de l'espècie ha deixat de ser un problema. Per contra, l'excés de pes constitueix un dels problemes de salut més freqüents de la població a nivell mundial(2). La ingesta excessiva d'aliments rics en sucres i greix en pot ser la causa no només perquè condueixen a un balanç energètic positiu sinó pels efectes que tenen determinats nutrients com ara els sucres sobre els mecanismes de recompensa cerebral actuant d'igual manera que les drogues d'abús.

La hipòtesi plantejada és: la ingesta excessiva de sucre produeix canvis a nivell del sistema de recompensa cerebral i té capacitat de modificar l'activitat dopaminèrgica, colinèrgica i opioide, igual als que provoquen les substàncies d'abús, però en menor magnitud.

OBJECTIUS:

Objectiu general: Aprofundir en els mecanismes pels quals certs components alimentaris actuen sobre els circuits cerebrals de recompensa i motivació.

Objectius específics:

1. Estudiar la neurobiologia de la ingesta
2. Estudiar la regulació fisiològica de la ingesta en relació a la motivació
3. Estudiar el procés addictiu
4. Estudiar els mecanismes implicats en l'addicció al sucre
5. Explicar l'eina diagnòstica que s'utilitza pel diagnòstic d'addicció al menjar.

METODOLOGIA:

El present treball s'ha realitzat mitjançant la lectura de llibres de text amb la finalitat d'obtenir informació bàsica sobre la neurobiologia de la ingesta. S'han utilitzat també articles científics i s'han consultat de forma puntual les pàgines web d'organismes internacionals.

Per a la cerca dels articles s'ha utilitzat el cercador *PubMed* utilitzant les paraules clau: “*food intake*”, “*gut hormones*”, “*ghrelin*”, “*food addiction*”, “*eating addiction*” i “*neurobiology of addiction*” escollint els articles de revisió i publicats en els últims 15 anys. S'han utilitzat també altres articles citats en els articles de revisió escollits inicialment quan s'ha considerat adient.

S'ha consultat també la pàgina web del *Journal Citation Report* (JCR) per veure quines eren les revistes en l'àrea de nutrició i addiccions amb un factor d'impacte més elevat, i així anar directament a cercar els articles en els portals d'aquestes revistes.

RESULTATS:

1. Neurobiologia de la ingesta

La conducta alimentària és necessària per la supervivència de l'individu i de l'espècie i és finament regulada no només per factors estrictament fisiològics, i per tant per reflexes incondicionats relacionats amb la supervivència, sinó per altres variables com l'estat emocional i aspectes socioculturals que també hi juguen un paper crucial. Aquests últims no responen a reflexes incondicionats sinó a la intencionalitat per obtenir plaer a través de la ingesta.

L'objectiu principal de la regulació de la ingesta alimentària en relació als reflexes incondicionats, és controlar l'entrada d'aliments a l'organisme per tal d'assegurar l'homeòstasi energètica i mantenir el pes corporal estable. El teixit adipós blanc és el teixit de reserva energètica per excel·lència i per tant, quan ens referim a reserves energètiques o a mantenir un pes corporal estable, ens estem referint al teixit adipós blanc(3).

La regulació de la ingesta alimentària és molt complexa, redundat, i es divideix en dos nivells:

- a) **Regulació a curt termini:** Integrada pels mecanismes de la gana i la sacietat que s'activen en relació a si hi ha o no ingesta d'aliments. La regulació a aquest nivell està originada pels estímuls derivats de la ingesta alimentària i són els següents: 1) nivells de nutrients en sang fruit de la digestió dels aliments que informen a l'hipotàlem de si estem en període d'ingesta o de dejuni, 2) de l'activació dels quimio- i mecanoreceptors situats al llarg del tracte gastrointestinal, fonamentalment a estómac i budell prim, que s'activen fruit de l'arribada de nutrients i de la distensió que produeix la presència d'aliments al tub digestiu i que, a través del nervi vague, condueixen aquesta informació al nucli del tracte solitari (NTS) situat al tronc encefàlic, on s'integra la regulació a curt termini, i posteriorment a l'hipotàlem, còrtex i sistema límbic(4). Per tant, per via neural s'informa al NTS i a l'hipotàlem de la quantitat i qualitat d'aliments que arriben al tracte digestiu i 3) estímuls hormonals desencadenats per la presència de nutrients al tub digestiu i que tant per via neural com per via sanguínia informen a l'hipotàlem de la situació en relació a la ingesta. Els estímuls hormonals més destacables i què més es coneixen a dia d'avui són la grelina i la colecistoquinina. La grelina és una hormona peptídica descoberta l'any 1999 per Masayasu Kojima i Kenji Kangawa(5). Aquesta hormona es sintetitza a nivell de les cèl·lules oxíntiques de les glàndules gàstriques quan l'estómac està buit i informa a l'hipotàlem de l'absència d'aliments al tracte digestiu i juga un paper crucial en l'inici de la ingesta, tenint per tant un rol

orexígen. La colecistoquinina es sintetitza a nivell de la mucosa intestinal en resposta a la presència d'aliments al tub digestiu i tant per via neural a través del nervi vague com per via sanguínia informa a l'hipotàlem de la situació postprandial exercint una acció anorexígena. Hi han altres hormones alliberades a nivell del tub digestiu en relació a la digestió, com són el PYY, el polipèptid pancreàtic, la oxintomodulina i el pèptid anàleg de glucagó 1 (GLP-1) que exerceixen una acció anorexígena similar al de la colecistoquinina(4). Aquesta regulació a curt termini no és suficient per mantenir el pes corporal estable i es precisa un nivell de regulació superior independent de la situació prandial o de dejuni. Aquest nivell de regulació superior el protagonitza el greix blanc, que actua com a indicador de la mida de la reserva energètica corporal.

b) **Regulació a llarg termini:** Integrada per mecanismes que modifiquen la ingesta alimentària i la despesa energètica basal en funció de la magnitud de la reserva energètica, és a dir en funció dels dipòsits de greix blanc (Figura 1). Els responsables principals de la regulació a llarg termini en situació fisiològica són dues hormones: la leptina i els nivells basals d'insulina. La leptina es sintetitza a nivell del teixit adipós blanc i la insulina a nivell de les cèl·lules beta dels illots de *Langerhans* pancreàtics. Els nivells plasmàtics d'ambdues hormones estan en relació amb la quantitat de teixit adipós i són les responsables d'informar a l'hipotàlem de la reserva energètica de la que disposa l'individu; ambdues hormones tenen un efecte anorexígen(3).

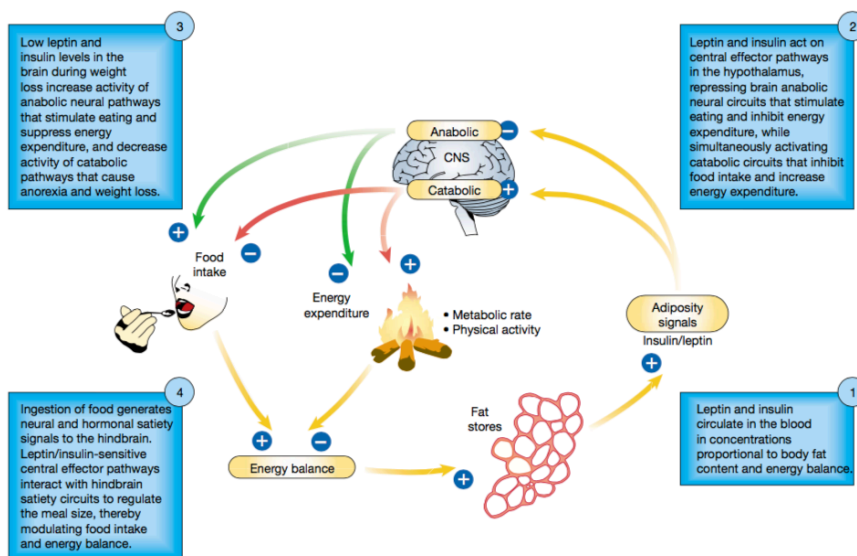


Figura 1. Resposta hipotalàmica en relació al grau d'adipositat(6).

A part hi ha altres factors que també influeixen la ingesta alimentària i que no tenen a veure estretament amb la situació de la ingesta de l'individu o de les seves reserves energètiques. Aquests factors es concentren en la informació procedent del nostre entorn que ens arriba a través dels òrgans dels sentits com la vista, l'olfacte, el gust i també està influenciat per estats emocionals provinents del sistema límbic.

L'hipotàlem és una estructura cerebral localitzada a la base del diencèfal, responsable de la integració de tota la informació aferent i on s'elabora la resposta efectora adequada i la magnitud d'aquesta. La resposta efectora actua a dos nivells: augmentant o disminuint la gana i la conducta de cerca d'aliments i adequant la resposta neuroendocrina tenint en compte la situació fisiològica de l'individu i de si és precís estalviar o augmentar l'alliberació d'energia per tal de mantenir l'equilibri energètic i per tant les reserves de greix corporal estables (Figura 1).

El nucli arqueat (ARC) és el nucli hipotalàmic que juga un paper crucial en la integració dels diferents estímuls aferents que rep i conté receptors específics per a la leptina i la insulina. Aquest nucli presenta diferents grups neuronals que s'estimulen en funció de la situació en què es troba l'individu (Figura 2):

- a) En situació de restricció calòrica -en què hi ha una disminució de la insulina basal i leptina- es produeix la síntesi i alliberació del neuropèptid Y (NPY) i de la proteïna relacionada amb el gen Agouti (AgRP), que estimulen neurones del nucli paraventricular (NPH), fet que desencadena la ingesta d'aliments i la disminució de la despesa energètica.
- b) En situació de balanç energètic positiu es produeix un augment dels nivells de la insulina basal i de la leptina i s'estimulen les neurones productores de melanocortines com la proopiomelanocorina (POMC), l'hormona estimuladora de melanòcits α (MSH- α) i pèptids relacionats amb anfetamina-cocaïna (CART). Aquests neuropèptids produeixen una disminució de la ingesta(6).

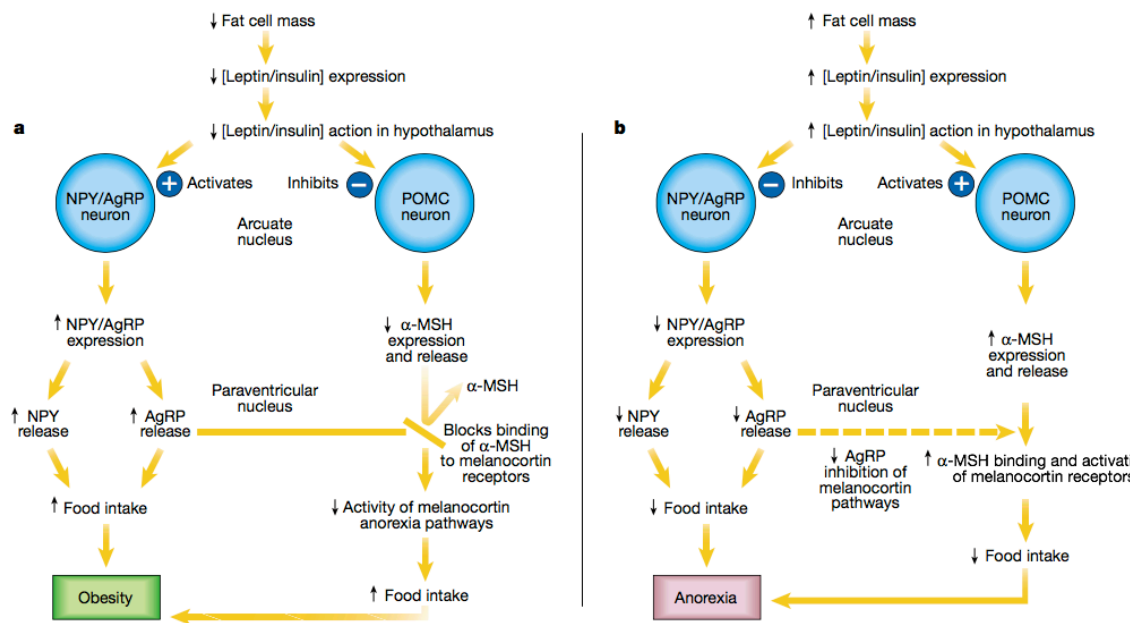


Figura 2. Paper de les neurones del nucli ARC en la senyalització de l'adipositat. **a:** Activitat disminuïda de la leptina/insulina al nucli ARC activa l'expressió de NPY/AgRP i estimula la ingesta. **b:** Activitat augmentada de la leptina/insulina al nucli ARC inhibeix l'expressió de NPY/AgRP i estimula l'expressió de POMC, produint disminució de la ingesta(6).

Un altre fet destacable és que les neurones del ARC de l'hipotàlem projecten els seus axons a les àrees de recompensa cerebral com són l'àrea tegmental ventral (ATV), nuclis subcorticals i nucli accumbens (NAc). L'activació d'aquests circuits de recompensa cerebral en relació a la ingesta estan implicats en la valoració hedònica i de plaer que proporciona la ingesta d'aliments.

2. Regulació fisiològica de la ingesta en relació a la motivació

La cerca d'aliments i estar en companyia són exemples de conductes adaptatives motivades. La conducta motivada implica una activació de l'organisme per estímuls ambientals i un comportament dirigit com a resposta. Per tant, s'han de definir els substrats neurals que 1) donin importància (*saliency*) a un estímulo que activi el comportament, i 2) que dirigeixin aquest estat d'activació cap a una resposta de comportament específica(7).

Diferents estudis sobre el comportament demostren que hi ha certs patrons com la de menjar en excés, beure alcohol en excés o el joc patològic que condueixen a comportaments similars perquè produeixen una pèrdua de control. Aquests comportaments activen circuits cerebrals que estan involucrats en la recompensa, la motivació, presa de decisions, l'aprenentatge i la memòria. Els aliments saborosos, rics en sucre i/o greix, poden produir ingesta compulsiva donat que produeixen una

pèrdua de control, i aquest comportament és similar al que es produeix al consumir drogues. Si mirem des d'un punt de vista evolutiu, els animals s'haurien de beneficiar de circuits neuronals que els hi aportin recompenses naturals com ara el menjar, l'aigua i el sexe(8).

Hi ha quatre regions cerebrals que són essencials per a l'activació del comportament: l'àrea tegmental ventral, l'amígdala, el còrtex prefrontal i el nucli accumbens. L'amígdala està relacionada amb els comportaments de por, mentre que el nucli accumbens està relacionat amb els comportaments de recompensa. El còrtex prefrontal regula la motivació general, la presa de decisions i determina la intensitat de la resposta conductual. Estudis recents mostren que hi ha interconnexions entre aquestes estructures i que impliquen diferents neurotransmissors com ara el glutamat i la dopamina (DA). En la figura 3 es poden veure totes les connexions entre les estructures implicades en l'activació del comportament.

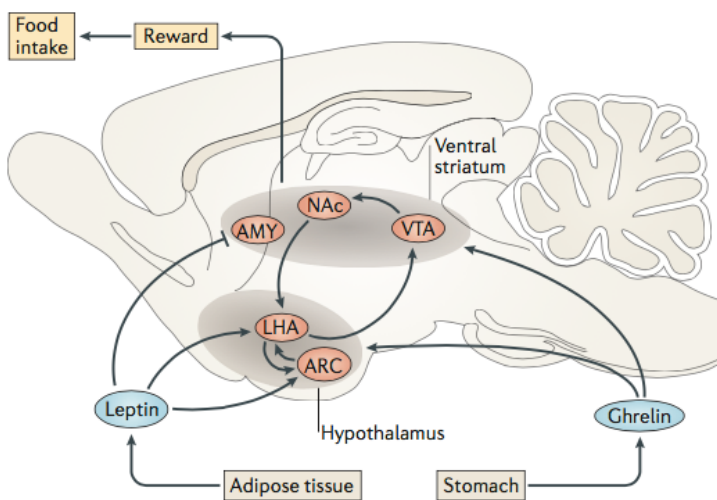


Figura 3. Integració dels inputs homeostàtics relacionats amb la recompensa i comportament(9). VTA=ATV, AMY=amígdala

L'àrea tegmental ventral conté les banyes de les neurones dopaminèrgiques que alliberen dopamina en àrees de projecció en resposta a un esdeveniment motivacional. Aquesta alliberació de DA fa que s'iniciï el comportament adaptatiu en resposta a l'esdeveniment motivacional.

L'amígdala participa en l'establiment d'associacions entre esdeveniments motivacionals i estímuls neutres. Hi ha interaccions entre els nuclis basolateral i

central de l'amígdala que impliquen associacions autonòmiques i endocrines.

El còrtex prefrontal, les escorces cingulada anterior i orbital ventral s'activen davant esdeveniments motivacionals i també quan hi ha estímuls que prediuen aquests esdeveniments.

El nucli accumbens està format per dos compartiments que són funcionalment diferents, el "shell" (closca) i el "core" (nucli). El shell té connexions amb l'hipotàlem, de gran rellevància en codificar el valor hedònic dels aliments amb l'ATV. La seva funció està relacionada amb la regulació del comportament motivacional de la ingesta. Per altra banda, el core està associat amb el còrtex cingulat anterior i l'orbitofrontal. En

aquest cas, la seva funció és intervenir en l'expressió de comportaments apresos en resposta a estímuls motivacionals(7).

Les diferents àrees que hem mencionat anteriorment formen part de la **via nerviosa mesocorticolímbica** de naturalesa dopaminèrgica. Aquesta via connecta l'ATV, a on es troben els cossos de les neurones dopaminèrgiques, amb les àrees de projecció, com el NAc, el còrtex prefrontal, l'hipocamp i l'amígdala. En aquestes estructures és a on finalitzen les fibres dopaminèrgiques i s'allibera la DA. Aquesta via mesocorticolímbica té una funció essencial en codificar els estímuls que indueixen la recompensa.

Centrant-nos amb l'objectiu del present treball, estudiarem les vies implicades a través de les quals diferents components alimentaris actuen sobre els mecanismes de recompensa fent que es passi d'un mecanisme fisiològic a un de patològic on hi intervé l'addicció.

3. El procés addictiu

La recerca en addicció s'ha centrat tradicionalment en les drogues d'abús com ara la cocaïna, la morfina, l'alcohol, la nicotina o els cannabinoides. Tot i així, recentment s'han investigat noves addiccions que no estan relacionades amb les drogues d'abús, són les anomenades **addiccions sense substàncies**, com ara el joc patològic, el sexe, les compres, internet i el menjar(10,11).

L'addicció es defineix com a un trastorn psiquiàtric recidivant i crònic caracteritzat per: 1) la compulsió de buscar i prendre la droga, 2) pèrdua de control a l'hora de limitar la ingesta de la substància, i 3) el sorgiment d'un estat emocional negatiu (per exemple, disfòria, ansietat i irritabilitat) que reflecteix una síndrome d'abstinència motivacional quan s'impedeix l'accés a la substància(11). També es defineix com una malaltia psiquiàtrica crònica amb recaigudes que es caracteritza per la recerca i l'ús compulsiu de substàncies, malgrat les conseqüències nocives que comporten(10,11).

Fins fa poc, l'addicció es relacionava únicament amb la presa de substàncies. Actualment les addiccions representen un problema molt importat de salut pública a nivell mundial. Es classifiquen en el context del trastorns mentals en la Desena Edició de la Classificació Internacional de Malalties (ICD-10) i en la Cinquena Edició del Manual Diagnòstic Estadístic dels Trastorns Mentals (DSM-5)(11). El DSM-5 inclou revisions i canvis en les definicions i classificacions dels Trastorns Relacionats amb Substàncies reconegudes en edicions anteriors d'aquest manual (DSM-IV). El DSM-5 elimina el diagnòstic anteriorment acceptat de "Dependència de Substàncies" i el substitueix pel diagnòstic de "Trastorns per Consum de Substàncies". Aquest, és definit pel DSM-5 com: Un patró desadaptatiu de consum de substàncies que

comporta un deteriorament o malestar clínicament significatiu, i que es manifesta si hi ha dos o més criteris enumerats a la taula 1 dins d'un període de 12 mesos.

Taula 1: Criteris proposats en el DSM-5 per a diagnosticar un trastorn d'ús de substàncies(12).

Substance-use disorder

A maladaptive pattern of substance use leading to clinically significant impairment or distress, as manifested by two (or more) of the following, occurring within a 12-month period

1. Recurrent substance use resulting in a failure to fulfill major role obligations at work, school, or home (e.g., repeated absences or poor work performance related to substance use; substance-related absences, suspensions, or expulsions from school; neglect of children or household)
2. Recurrent substance use in situations in which it is physically hazardous (e.g., driving an automobile or operating a machine when impaired by substance use)
3. Continued substance use despite having persistent or recurrent social or interpersonal problems caused or exacerbated by the effects of the substance (e.g., arguments with spouse about consequences of intoxication and physical fights)
4. Tolerance, as defined by either of the following:
 - (a) Need for markedly increased amounts of the substance to achieve intoxication or desired effect
 - (b) Markedly diminished effect with continued use of the same amount of the substance (Note: tolerance is not counted for those taking medications under medical supervision such as analgesics, antidepressants, anti-anxiety medications, or beta-blockers)
5. Withdrawal, as manifested by either of the following:
 - (a) The characteristic withdrawal syndrome for the substance (refer to Criteria A and B of the criteria sets for withdrawal from the specific substances)
 - (b) The same (or a closely related) substance is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms (Note: withdrawal is not counted for those taking medications under medical supervision such as analgesics, antidepressants, anti-anxiety medications, or beta-blockers)
6. The substance is often taken in larger amounts or over a longer period than was intended
7. There is a persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control substance use
8. A great deal of time is spent on activities necessary to obtain the substance, use the substance, or recover from its effects
9. Important social, occupational, or recreational activities are given up or reduced because of substance use
10. The substance use is continued despite knowledge of having a persistent or recurrent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by the substance
11. Craving or a strong desire or urge to use a specific substance

L'addicció la trobem en un extrem d'un conjunt de patrons desadaptatius relacionats amb l'ús de substàncies. No tots els individus que proven una droga es tornen addictes, és a dir, que no avancen més enllà de l'experimentació inicial o esporàdica. Però hi ha d'altres que progressen a un ús regular de drogues, a continuació fan un abús d'aquestes, i tot seguit es dona la drogodependència. Aquesta progressió patològica es caracteritza per la preocupació per obtenir la droga, intensificació de l'angoixa per tal d'obtenir-la, tolerància a l'efecte de la droga, negació de patir l'addicció, aparició de patologia sistèmica relacionada amb l'abús de la droga, i alteracions psicològiques i socials relacionades amb un ús continuat(12).

a. Neurobiologia de l'addicció

i. Centres nerviosos implicats

Les substàncies addictives es comporten de manera similar a les recompenses naturals, com per exemple l'aigua, el sexe o les relacions socials. Totes aquestes, proporcionen plaer des del punt de vista conductual i actuen sobre els mateixos mecanismes neurals. Però s'ha de tenir en compte que existeix una gran diferència entre les recompenses naturals i les drogues d'abús. Les recompenses naturals produeixen un efecte de sacietat que es correlaciona amb la intensitat de la dopamina alliberada, és a dir, una vegada ja s'ha acabat la necessitat de consum (recompensa natural), l'alliberació de dopamina disminueix, mentre que en el cas de les drogues d'abús l'alliberació de dopamina s'incrementa a nivells molt més elevats i mai assolits

per substàncies naturals en condicions fisiològiques. D'altra banda, les substàncies d'abús activen diversos centres nerviosos, entre ells, les vies mesolímbica i mesocortical, els nuclis del rafe i l'amígdala. L'alliberació de dopamina induïda per les drogues produeix un efecte que s'anomena sensibilització dopaminèrgica, i es produeix quan les drogues es consumeixen de manera repetida i intermitent. Per explicar-ho d'una manera diferent, seria la capacitat que tenen les drogues de "segrestar" els mecanismes de recompensa sense que acabin de donar plaer a l'individu i d'aquesta manera es produeix la sensibilització, fet que porta a que les drogues siguin progressivament més addictives.

En resum, l'addicció tindria lloc quan es dona una pertorbació crònica de la via mesolímbica dopaminèrgica induïda per la droga. D'aquesta manera es crea un hàbit patològic l'objectiu del qual és el consum de la droga. Podem veure que l'ATV realitza un paper que és fonamental per al desenvolupament de l'addicció i la dependència(13).

ii. Neurotransmissors

Diversos neurotransmissors estan implicats amb els efectes del reforç. No obstant això, els de major rellevància són la dopamina i els pèptids opioides. A continuació s'expliquen amb detall:

Dopamina:

Encara que les drogues presentin diversitat farmacològica, actuen sobre diversos receptors i estructures, però hi ha un factor comú entre elles, i és que activen la via mesocorticolímbica dopaminèrgica, que és crítica en el procés de dependència i addicció. Aquesta via neix en l'ATV, i la seva activació durant el consum augmenta l'alliberació de DA al NAc i a l'amígdala. D'aquesta manera, els psicoestimulants incrementen directament l'alliberació de DA en aquesta via, gràcies a la inhibició del transportador de DA o a l'augment de l'exocitosis mentre que els opiacis actuen sobre receptors opioides tipus mu, inhibeixen les interneurons gabaèrgiques i estimulen indirectament les neurones dopaminèrgiques en l'ATV.

La dopamina és un neurotransmissor i s'han descrit fins a dia d'avui 5 receptors, el D1, D2, D3, D4 i D5, sent els més importants el D1 i el D2. Es sintetitza en diverses parts del sistema nerviós, però les més rellevants són el ATV i la substància negra on existeixen cossos neuronals de neurones dopaminèrgiques que projecte cap a diferents estructures cerebrals, com ara el NAc o l'escorça prefrontal. Hi ha un especial interès en la dopamina alliberada pel NAc, ja que aquest està relacionat amb

la recompensa com ara la recerca del menjar, la recompensa de l'aprenentatge i la motivació. A més a més, segons l'activació del comportament la dopamina té dues funcions fonamentals: 1) alertar a l'organisme de l'aparició de nous estímuls, i 2) alertar a l'organisme de l'aparició d'estímuls ja associats amb esdeveniments que han sigut rellevants.

Qualsevol substància que causi un augment de l'alliberació de DA o disminueixi la recaptació d'aquesta és potencialment addictiva. Per aquest motiu, si ens centrem en l'addicció al menjar, el sucre, la sacarina, el greix i l'oli de blat de moro són potencialment addictius(10).

Pèptids opioides:

Els pèptids opioides estan densament expressats en tot el sistema nerviós i en particular en àrees límbiques a on interactuen amb els sistemes dopaminèrgics per a dur a terme algunes de les seves funcions. Les encefalines i els pèptids opioides, estan relacionades amb el reforç en les àrees límbiques augmentant l'alliberació de DA mitjançant l'estimulació dels receptors opioides, fonamentalment els μ , que poden actuar també directament en el nucli accumbens per un mecanisme independent de la DA.

Els receptors opioides tenen un paper important en la modulació del reforç produït per la ingestió de menjars saborosos. Si es procedeix a la injecció d'agonistes μ -opioides al NAc es produeix un augment de la ingesta d'aliments rics en sucre o greixos. En canvi, l'administració d'antagonistes opioides produeix una disminució de la ingesta d'aliments dolços i saborosos. Hi ha per tant, una relació entre els opioides i l'efecte apetitiu dels aliments que està caracteritzada per l'efecte reforçant, on el sistema dopaminèrgic dona motivació i els opioides indueixen les anomenades respostes hedòniques(10).

b. Etapes que formen l'addicció

L'addicció progressa a través de tres etapes diferents que ens serveixen com a criteri diagnòstic per a la dependència. Cada etapa està definida per la presència de símptomes característics, encara que el desenvolupament de les diferents etapes estan solapades en el temps. La primera etapa es caracteritza per la presència dels afartaments (*bingeing*), la segona per l'aparició de l'abstinència (*withdrawal*) quan la droga no està accessible, i en la tercera és característic el desig intens i persistent de consumir (*craving*). A part d'aquests criteris diagnòstics, també es desenvolupen altres fenòmens com la sensibilització (*sensitization*) que es creu que és la base d'alguns aspectes de la drogodependència i que indica l'adaptació progressiva d'estructures

cerebrals i sistemes de neurotransmissió a la exposició crònica i repetida de la droga(10,12).

Aquest mateix procés es desenvolupa en altres patologies psiquiàtriques en les que s'alteren els circuits de recompensa, com ara la ingesta alimentària excessiva que porta a la pèrdua de control i això fa que no es pugui parar de consumir determinats aliments per a obtenir una major recompensa.

c. Grups de risc i dades epidemiològiques

Els factors genètics són importants en el desenvolupament de trastorns per consum de substàncies. Encara no s'han realitzat estudis de família o de bessons en relació a l'addicció al menjar. Però si ens basem en la relació que hi ha amb la obesitat, l'addicció al menjar és més prevalent entre individus que tenen un estatus econòmic baix.

Hi ha estudis on s'ha vist que hi ha individus que mengen sense tenir gana per poder així induir recompensa. Aquest comportament està relacionat amb l'estrès, especialment en individus que tenen sobrepès. Estudis fets en pacients adolescents amb problemes psiquiàtrics mostra que hi ha una taxa del 25% de comorbiditat amb el diagnòstic d'addicció al menjar, amb les dones sent afectades el doble de vegades que els homes. Aquesta taxa elevada, no disminueix encara que s'excloquin pacients que tenen trastorns alimentaris. Aquest fet suggereix que els patrons d'addicció al menjar poden estar associats amb una salut mental desequilibrada(14).

4. Addicció al sucre

Els mono-, di- i polisacàrids són els nutrients més abundants de la dieta humana, obtenint glucosa després del procés de la digestió dels aliments. La glucosa és combustible metabòlic universal de l'organisme humà. Els animals han sigut capaços de desenvolupar sentits que els alerta de la presència de mono- i disacàrids en els aliments que tenen al voltant, mentre que els humans detecten aquestes substàncies com a dolços. Sense previ entrenament, les rates prefereixen solucions ensucrades abans que algun altre tipus d'aliment. Per tant, sembla ser que hi ha una motivació innata per consumir aliments dolços.

En la majoria d'estudis que s'han dut a terme amb rosegadors, s'ha examinat el comportament d'alimentació quan hi ha un accés intermitent a solucions ensucrades. Per exemple, si les rates es priven de menjar durant 12h i després tenen accés durant 12h a menjar normal i solució aquosa de sucre, aquests desenvolupen afartaments a aquest tipus de solucions(13). També hi ha evidències de que quan hi ha un afartament d'aliments ensucrats es produeix alliberació de pèptids opioides endògens.

Això es degut a que el sucre “segresta” les vies dels pèptids opioïdes, i es produeixen les mateixes conseqüències que tindrien lloc amb l’administració d’una droga d’abús. Per tant, la combinació d’un efecte ambiental més un patró temporal de privació al menjar porta al desenvolupament d’un comportament específic (hiperactivitat) i alteracions neuroendocrines com ara l’activació del sistema opioide d’una manera semblant a les drogues opiàcies.

En humans, els comportaments addictius al menjar van normalment acompanyats d’alteracions psicològiques com ara la memòria relacionada amb l’activitat addictiva, l’avorriment, la vergonya, la culpa, la impulsivitat, l’ansietat i la depressió a llarg termini(11).

a. Afartaments (*Bingeings*)

Tradicionalment s’han associat els comportaments d’afartaments amb els trastorns d’alimentació, i cada vegada és més freqüent tant als Estats Units (EUA) com a Europa. A Europa afecta a un 2,15% de la població, mentre que a EUA afecta entre el 3-5% de les dones i 2% dels homes. Els afartaments de menjar estan relacionats amb l’obesitat, que actualment afecta al 33% de la població als EUA, i un 21,5% a Europa segons la Organització Mundial de la Salut(2,17). També podria ser un marcador en el guany de greix corporal dels nens.

Els afartaments estan associats amb una major freqüència de la fluctuació del pes corporal, i s’associen amb certs trastorns psiquiàtrics com ara l’ansietat i a llarg termini la depressió i l’ús de substàncies(3,15,16).

i. Què són i per què es provoquen

En el DSM-5 defineixen els afartaments com un conjunt d’episodis recorrents en els quals hi ha una ingesta excessiva d’aliments durant un període curt de temps, que gira al voltant de dues hores. Aquests, estarien relacionats amb una pèrdua de control, i per això és un criteri diagnòstic en el cas del Trastorn per Afartament (*Binge-eating Disorder*: BED) i de Bulímia Nerviosa (BN). Durant el període de l’afartament, els poden ingerir més aliments que qualsevol altre persona sota les mateixes condicions. Els afartaments poden aparèixer a causa d’estrès emocional com ara la depressió o vergonya(14,16).

Els afartaments estan associats amb tres o més dels següents fets:

1. Menjar fins no poder més, sentir-se molt ple, estar incòmodament ple
2. Menjar grans quantitats de menjar quan encara que no es tingui gana
3. Menjar molt més ràpid de lo normal

4. Menjar a soles per evitar sentir-se avergonyit per la gran quantitat de menjar que s'està ingerint
5. Sentir-se fatigat, deprimat o culpable després de menjar
6. Sentir angoixa o ansietat respecte els atacs de menjar

Els afartaments estan provocats pel consum d'aliments que tenen un gran aport calòric ja que s'escullen aliments rics en sucre i greix, fet que comporta que durant l'episodi d'afartament es puguin ingerir més de 5000 quilocalories.

Els afartaments afecten a quasi bé el 6% de la població general, fet que sigui el desordre alimentari més comú de tots. Els pacients amb bulímia nerviosa o BED tenen afartaments constants d'aliments rics amb sucres i greixos(14).

S'ha de tenir en compte que a part dels pacients que estan diagnosticats d'aquest trastorn, hi ha un grup molt gran de la població que passa per aquest períodes d'afartaments però no amb la regularitat suficient com per a fer un diagnòstic clínic. El problema està en que no es té clara la línia entre el simple fet de menjar un "gran àpat" i un afartament patològic. De totes maneres, les conseqüències patològiques dels afartaments són similars tant si tenen lloc de manera natural perquè es té gana, com si es donen per raons socials o per plaer(18,19,20).

L'addicció al menjar es relaciona amb el BED en adults. Només el 41,5% dels pacients obesos amb BED passen el llindar per a tenir addicció al menjar. D'aquesta manera es pot afirmar que tant l'obesitat com el BED no són sinònims de l'addicció al menjar. S'ha vist que hi ha més freqüència de pacients amb sobrepès, BED i addicció al menjar, que no pas pacients obesos, amb BED i addicció. Aquest últim grup es caracteritza perquè l'addicció al menjar està associada amb depressió, afecte negatiu, desregulació emocional, trastorns alimentaris i baixa autoestima(4,21).

ii. Aliments que desencadenen els afartaments

Si el menjar és capaç de produir afartaments i fins i tot desencadenar un procés addictiu, és essencial saber quins són els principals constituents d'aquests aliments, responsables de que es desencadenin els afartaments.

La gran majoria d'aliments que provoquen afartaments són els que tenen un alt contingut en energia i són molt saborosos. Per tant, estaríem parlant d'aliments rics en greix, sucre o ambdós. Quan es dona un episodi compulsiu d'ingesta, normalment implica que hi hagi un consum de pa o pasta, seguit per aliments dolços, greixosos o aperitius salats. S'ha vist que els individus que tenen preferència pels afartaments

d'aliments dolços tendeixen a recaure més vegades i amb més freqüència en aquests episodis compulsius(18).

Els aliments refinats són aquells que han estat tractats o modificats per algun procés químic o físic per tal d'eliminar o afegir algun component, modificant així el seu valor nutricional. Iffland *et al*(22) va proposar la "hipòtesi del menjar refinat" en la qual explica que els humans es poden tornar addictes a aquest tipus d'aliments. Aquests, són rics en sucres senzills, greix, sal, farina, entre d'altres; però en canvi afirma que no ens poden fer addictes al menjar no refinat(12).

La indústria alimentària utilitza substàncies com ara la fructosa, xarop de blat de moro i una llarga llista d'aromatitzants per l'elaboració d'aliments amb l'objectiu de que aquests siguin més saborosos, fet que indueix a un augment del consum d'aquests aliments per part de la població(19).

Ara bé, la gran pregunta seria: per què la gent no es fa addicta al bròquil o als espinacs? Ha d'haver alguna propietat en els aliments rics en sucres i/o greixos (postres o *snacks*) que promouen els afartaments. Els sucres i els greixos tenen diferents efectes en la química i fisiologia del cervell, i això podria estar relacionat amb els efectes que tenen sobre el comportament(18).

Per poder entendre les bases neuroquímiques i comportamentals dels afartaments en nutrients específics s'ha de recórrer als models animals(18).

b. Models animals del *binge eating*

i. Evidències comportamentals de la dependència al sucre

Avena *et al*(18) han fet un model animal per estudiar els afartaments. Concretament el que han fet és partir de tres grups de rates que estan sota condicions diferents. El primer grup és el control, que té accés il·limitat a una dieta estàndard (pinso) i a solucions de glucosa i sacarosa. El segon grup té accés intermitent a pinso. El tercer grup té accés intermitent a solucions de 25% de glucosa o 10% de sacarosa i a pinso. El procediment que s'ha dut a terme consisteix en tenir les rates del tercer grup en restricció de menjar durant 12h al dia, i a continuació se'ls hi permet l'accés a les solucions ensucrades. Les rates del segon grup també tenen restricció de menjar durant 12h al dia, i a continuació tenen accés al pinso. Després d'estar uns dies amb aquestes condicions, les rates del grup tres augmenten la ingesta de sucre i comencen a tenir afartaments, ja que hi ha un augment de la ingesta de sucre durant la primera hora d'accés (Figura 4A). Per altra banda, les rates del primer grup, consumeixen diàriament una quantitat similar de la solució ensucrada però rarament es produeixen afartaments. Entre les rates que fan afartament i les que no, no s'han vist diferències

entre el pes corporal i la ingesta calòrica diària (Figura 4C). Aquest fet ens indica que les rates són capaces de regular l'energia que obtenen de la ingesta perquè mengen menys pinso per tal de compensar l'excés d'energia que obtenen amb el sucre (Figura 4B). Els resultats mostren que les rates fan afartaments d'aliments dolços quan aquests es proporcionen de manera intermitent(18).

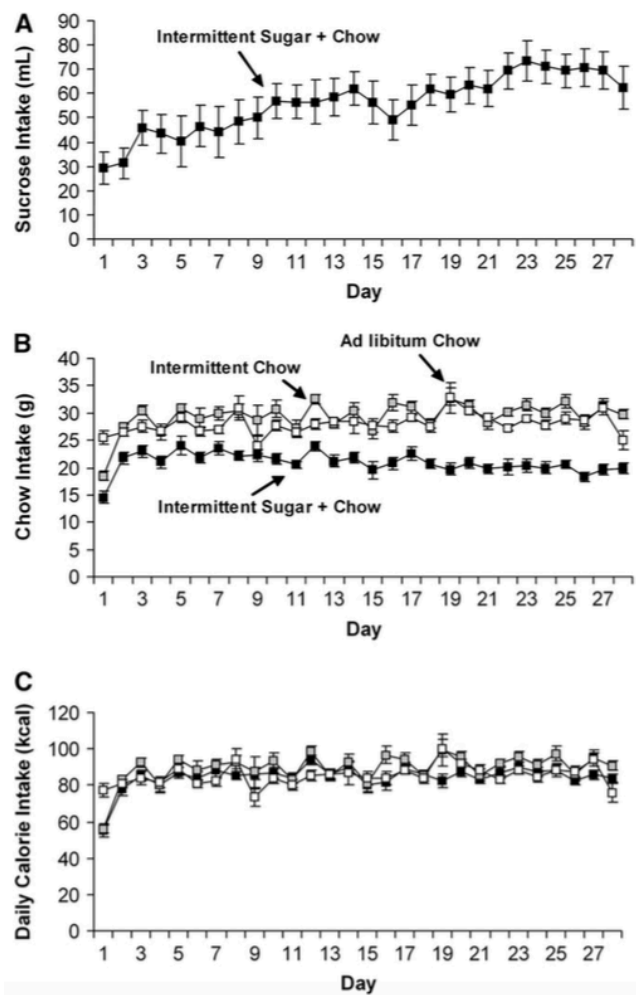


FIGURA 4: Dieta estàndard (pinso) i sucre. Ingesta durant 28 dies en un model animal d'afartaments. Rates amb sucre intermitent + pinso augmenten la seva ingesta a mesura que avança el temps (A). Rates amb sucre intermitent + pinso mengen menys pinso que el grup que tenen la dieta estàndard intermitent i el grup control amb dieta estàndard il·limitada (B). No obstant, els grups no difereixen en la ingesta total d'energia diària (C). Els valors són mitjanes \pm SEM, n= 9-10/grup(18).

Avena *et al*(18) també han realitzat un altre model d'afartaments on han proporcionat a les rates una dieta de sucres i greix durant 2 hores al dia. Aquestes rates, desenvolupen afartaments encara que tinguin accés il·limitat a pinso durant les 22 hores restants. Al cap de 3 setmanes amb la dieta de sucres i greix, els afartaments són molt pronunciats, i les rates consumeixen un 58% de la seva energia diària durant el període d'accés de 2 hores (Figura 5A). En aquest model, les rates també regulen la seva ingesta de pinso per tal de poder consumir una dieta més rica en sucre i greix. A causa de les pròpies restriccions que es posen les rates a no menjar, entre afartament i afartament es produeixen fluctuacions del pes corporal que es caracteritzen per la

pèrdua de pes (Figura 5B). No obstant això, encara que es tingui en compte la pròpia restricció que fan les rates al pinso, en general hi ha un augment del pes corporal en les rates que fan afartaments a pellets de sucre i greix, si les comparem amb el grup de rates que tenen una dieta estàndard (pinso) o el grup que té accés il·limitat als pellets de sucre i greix (Figura 5C). Per tant, aquest model representa els afartaments que poden resultar en un augment de pes corporal(18).

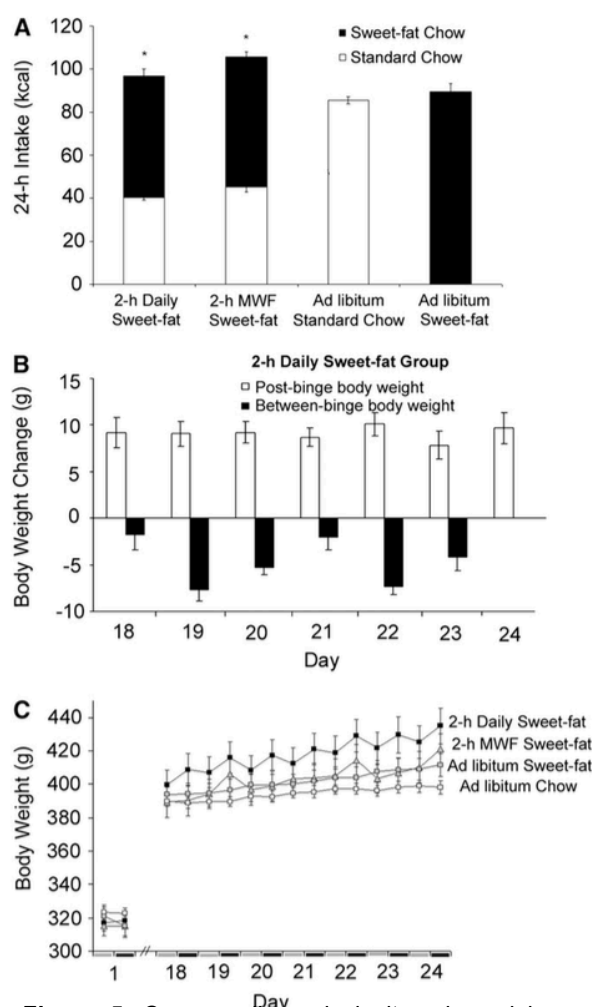


Figura 5. Consum d'energia i alteracions del pes corporal. **A:** Ingesta energètica diària durant 3 setmanes. **B:** Disminució del pes corporal abans de fer un afartament i increment del pes després de fer-lo. **C:** Les rates amb 2h diàries d'accés a dieta de sucre i greix guanyen significativament més pes corporal que les rates alimentades amb dieta estàndard (pinso) sense restriccions. Els valors són mitjanes \pm SEM, $n=10$ /grup(18).

ii. Evidències neuroquímiques de la dependència al sucre

Els afartaments de sucre poden produir comportaments similars als que presenten les rates que són addictes a substàncies d'abús. Les rates que tenen afartaments, presenten canvis en la dopamina i els sistemes opioides, i aquests són similars als que presenten quan són addictes a drogues d'abús.

Un punt en comú que hi ha entre els afartaments i les drogues d'abús és l'efecte en la dopamina extracel·lular. Una característica distintiva de les drogues és que hi ha un ús repetit, i és produïx un augment de l'alliberació de dopamina extracel·lular, mentre que durant l'alimentació normal, la resposta de la dopamina va desapareixent a

mesura que hi ha una exposició repetida a un aliment. Quan les rates tenen afartaments de sucre, l'alliberació de dopamina és abundant i recurrent, i això fa que el cervell s'adapti com si es tractés d'una droga d'abús(18).

c. Implicacions clíniques sobre la salut

A conseqüència de trastorns alimentaris com el BED es poden donar bulímia nerviosa i obesitat. Ambdues, són malalties que presenten perturbacions greus en la conducta alimentària i es caracteritzen perquè posen en perill la vida de l'individu.

i. Bulímia nerviosa

La bulímia nerviosa és un trastorn de l'alimentació que es caracteritza per una ingesta excessiva de menjar en un període de temps curt. Els individus bulímics usualment eviten menjar durant el dia per després a la nit poder fer un afartament en aliments saborosos. Aquests pacients, després de fer l'afartament tenen la necessitat de "purgar-se", és a dir, eliminar el menjar que han ingerit, ja sigui vomitant, utilitzant laxants o fent exercici fins al límit. Els bulímics tenen una baixa activitat de la dopamina, i això es degut a que aquesta dopamina respon de manera anòmala als estímuls del menjar(10).

ii. Obesitat

L'obesitat s'ha convertit en una de les majors causes de mort a Europa i als Estats Units. La incidència de l'obesitat es pot correlacionar amb el consum de sucre, que porta a una major afinitat pels receptors opioïdes i com a conseqüència fa que s'augmenti la ingesta d'aliments rics en aquest nutrient, i si es repeteix molt el consum i en quantitats molt elevades es pot desenvolupar obesitat(10).

5. Diagnòstic

La Universitat de Yale (*Rudd Center for Food Policy and Obesity*) va publicar al 2009 un qüestionari anomenat *The Yale Food Addiction Scale* (YFAS) que serveix per avaluar la conducta addictiva alimentària. El YFAS està basat en el criteri de diagnòstic del DSM-IV-TR per a la dependència de substàncies. Aquest qüestionari només es centra en l'avaluació de la conducta alimentària i no en l'addicció de substàncies. Aquest test, dut a terme per Gerhardt *et al*(23) es pot definir com a una eina per identificar els patrons d'alimentació que són similars a comportaments observats en l'addicció. En l'estudi de validació per YFAS, Gerhardt(23) va trobar que l'addicció al menjar està relacionada amb l'"*emotional eating*", va predir comportaments d'afartaments compulsius i altres mesures d'ingesta patològica en una

mostra d'estudiants universitaris de pes normal. Més tard, al 2011, Davis *et al*(24) va estendre la validació del YFAS mesurant l'addicció al menjar en una mostra d'obesos adults. Els resultats obtinguts mostren que l'addicció al menjar es relaciona amb nivells més alts de depressió, impulsivitat i trastorns per afartaments en comparació amb un grup control d'obesos adults que no complien els criteris d'addicció al menjar. En conjunt, gràcies als resultats d'aquests estudis, podem veure que l'addicció d'aliments esta relacionada amb la inadaptació psicològica i conductes alimentàries no saludables que cada vegada són més greus, especialment entre persones que tenen trastorn per afartaments. També suggereixen que, si bé l'addicció al menjar es superposa amb els afartaments, és un concepte diferent, i podria portar a una patologia alimentària més greu.

El YFAS inclou 25 apartats que aborden els hàbits alimentaris dels últims 12 mesos. En la taula 2 es mostren algunes preguntes del qüestionari.

Taula 2: Preguntes del qüestionari *Yale Food Addiction Scale*(23).

IN THE PAST 12 MONTHS:				
1) I find that when I start eating certain foods, I end up eating much more than I had planned.				
Never	Once a month or less	Two to four times a month	Two to three times per week	Four or more times per week or daily
2) Not eating certain types of food or cutting down on certain types of food is something I worry about.				
Never	Once a month or less	Two to four times a month	Two to three times per week	Four or more times per week or daily
3) I spend a lot of time feeling sluggish or lethargic from overeating.				
Never	Once a month or less	Two to four times a month	Two to three times per week	Four or more times per week or daily
4) There have been times when I consumed certain foods so often or in such large quantities that I spent time dealing with negative feelings from overeating instead of working, spending time with my family or friends, or engaging in other important activities or recreational activities I enjoy.				
Never	Once a month or less	Two to four times a month	Two to three times per week	Four or more times per week or daily
5) I kept consuming the same types of food or the same amount of food even though I was having emotional and/or physical problems.				
Yes			No	

El diagnòstic d'addicció al menjar s'ha de fer d'acord amb els criteris del DSM-IV-TR si almenys 3 elements dels 7 següents s'han complert en els últims 12 mesos: 1) menjar en grans quantitats i durant més temps del que es pretenia inicialment, 2) intentar

moltes vegades deixar de menjar sense èxit, 3) fer molts esforços per obtenir i consumir el menjar, 4) deixar de fer moltes activitats socials, 5) continuar amb la ingesta del menjar encara que sorgeixin molèsties, 6) tolerància, i 7) abstinència. I si a més a més, els símptomes causen angoixa o si hi ha un deteriorament en àrees importants del pacient, com ara la social o la feina.

Malgrat el fet que YFAS demostra en gran mesura l'addicció a uns certs tipus d'aliments que es caracteritzen per ser altament energètics, aquests, contenen altres substàncies molt diferents com per exemple els aromatitzants. Aquest fet ens porta a un problema, i és que al no estar definida la substància d'abús, no es possible fer la classificació de l'addicció al menjar diagnosticada per YFAS com a trastorn d'ús de substàncies(6,23,25).

Els criteris del YFAS s'ha utilitzat per explorar la prevalença de l'addicció al menjar en pacients obesos i en poblacions amb o sense BED que busquen un tractament per a perdre pes. En els últims estudis que han realitzat Pedram *et al*(26), han objectivat que la prevalença del diagnòstic d'addicció al menjar és aproximadament d'un 5% en la població general. Si tenim en compte el sexe, la prevalença d'aquest trastorn és el doble en les dones. Tenint en compte l'índex de massa corporal la prevalença és d'un 1,6% en els subjectes amb normopès i d'un 7,7 % en els subjectes amb sobrepès i/o obesitat. Per tant, podem concloure que l'addicció al menjar és més comú entre els individus amb excés de pes i en entre els que presenten BED, però també poden tenir lloc independentment d'aquests trastorns(11).

CONCLUSIONS:

1. Des d'una perspectiva evolutiva, els humans tenen un desig inherent cap a la cerca d'aliments que els permet sobreviure. Aquest desig però, es pot descompensar i provocar en circumstàncies concretes i en algunes persones dependència per a certs aliments saborosos, rics en sucre i greix.
2. Aquesta dependència és més freqüent en individus que pateixen sobrepès i /o obesitat o bulímia nerviosa interferint en el seu benestar i suposa una limitació per desenvolupar la seva vida normal.
3. El sucre i greix tenen efectes sobre els mecanismes de recompensa cerebral i la motivació igual a la que realitzen les drogues d'abús, i actuen augmentant l'activitat dopaminèrgica a nivell de la via mesocorticolímbica.
4. Ser addicte al sucre provoca una pèrdua de control en l'individu i com a conseqüència es desenvolupen els afartaments. Si aquests tenen lloc de forma

recurrent poden desenvolupar un trastorn per afartament, comportant conseqüències perjudicials per la salut tant el nivell físic com psicològic.

5. L'augment d'oferta d'una gran diversitat d'aliments saborosos a baix preu per part de la indústria alimentària exposa als individus a un augment del seu consum.
6. L'addicció al menjar és un problema que cada vegada és més freqüent en la nostra societat, i un dels factors que influeixen és el fàcil accés a aquests aliments addictius.
7. L'YFAS és a dia d'avui, l'eina que s'utilitza per a diagnosticar l'addicció al menjar.
8. Per poder fer front a l'addicció als aliments ara que es coneixen el tipus d'aliment que la produeix és imprescindible la sensibilització de les autoritats competents per tal de trobar una solució al problema i que sens dubte s'han d'involucrar les empreses alimentàries.

AGRAÏMENTS:

En primer lloc vull agrair a la meva tutora del treball de fi de grau, Meritxell Girvent, pel seu constant suport i orientació, que han estat essencials a l'hora d'elaborar el treball. També agraeixo la col·laboració de la professora Olga Valverde que s'ha interessat pel meu treball i ha ajudat en la seva revisió, sense ella, no hagués estat possible la realització d'aquest projecte. Gràcies a les dues, per l'esforç i els consells que m'heu donat. Estic molt agraïda

BIBLIOGRAFIA:

1. Campillo Álvarez JE. La expulsión del Paraíso . En: Campillo Álvarez JE, editor. El mono obeso. La evolución humana y las enfermedades de la opulencia: obesidad, diabetes, hipertensión, dislipemia y aterosclerosis. Barcelona: Crítica S.L; 2010. p.96-115.
2. Who.int. WHO | Obesity and overweight [Internet]. 2015 [cited 22 May 2015]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
3. Mataix Verdú J. Nutrición y alimentación humana. 2ª ed. Barcelona: Ergon; 2009.
4. Berthoud HR. Vagal and hormonal gut-brain communication: From satiation to satisfaction. Neurogastroenterol Motil. 2008;20(SUPPL. 1):64–72.
5. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. Mol Metab. 2015;4(March):437–60.
6. Schwartz MW, Woods SC, Jr DP, Seeley RJ, Baskin DG. Control of food intake. Nature. 2000; 404Schwa:661–71.
7. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. Am J Psychiatry. 2005;162(8):1403–13.
8. Wang, G.J, Volkow ND, Panayotis K, Fowler JS. Imaging of Brain Dopamine Pathways. J Addict Med. 2011; 3(1), 8–18.
9. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease. Nat Rev Neurosci. Nature Publishing Group; 2014;15(6):367–78.

10. Avena NM, Rada P, Hoebel BG. Evidence for sugar addiction: Behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(1):20–39.
11. Hebebrand J, Albayrak Ö, Adan R, Antel J, Dieguez C, Jong J De, et al. Neuroscience and Biobehavioral Reviews “ Eating addiction ”, rather than “ food addiction ”, better captures addictive-like eating behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* Elsevier Ltd; 2014;47:295–306.
12. Blumenthal DM, Gold MS. Neurobiology of food addiction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(4):359–65.
13. Fernández-Espejo E. Bases neurobiológicas de la drogadicción. *Rev Neurol.* 2002;34(7):659–64.
14. Berner L a, Avena NM, Hoebel BG. Bingeing, self-restriction, and increased body weight in rats with limited access to a sweet-fat diet. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(9):1998–2002.
15. Preti A, Girolamo G De, Vilagut G, Alonso J, Graaf R De, Bruffaerts R, et al. The epidemiology of eating disorders in six European countries: Results of the ESEMeD-WMH project. *J Psychiatr Res.* Elsevier Ltd; 2009;43(14):1125–32.
16. Anad.org. Binge Eating Disorder - National Association of Anorexia Nervosa and Associated Disorders [Internet]. 2015 [cited 14 June 2015]. Available from: <http://www.anad.org/get-information/about-eating-disorders/binge-eating-disorder/>
17. Eufic.org. Importancia del problema del sobrepeso en Europa: datos de la OMS (EUFIC) [Internet]. 2015 [cited 22 May 2015]. Available from: <http://www.eufic.org/article/es/artid/Importancia-del-problema-del-sobrepeso-Europa-datos-OMS/>
18. Avena NM, Rada P, Hoebel BG. Sugar and fat bingeing have notable differences in addictive-like behavior. *J Nutr.* 2009;139(3):623–8.
19. Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Food Addiction. *Journal of Addiction Medicine.* 2009;3(1):1-7.
20. Rospond B, Szpigiel J, Sadakierska-Chudy A, Filip M. Binge eating in pre-clinical models. *Pharmacol Reports.* 2015;67(3):504–12.
21. Gearhardt AN, White M a., Masheb RM, Grilo CM. An examination of food addiction in a racially diverse sample of obese patients with binge eating disorder in primary care settings. *Compr Psychiatry.* Elsevier Inc.; 2013;54(5):500–5.
22. Ifland JR, Preuss HG, Marcus MT, et al. Refined food addiction: a classic substance use disorder. *Med Hypotheses* 2009; 72:518 – 526.
23. Gearhardt A, Corbin W, Brownell K. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite.* 2009;52(2):430-436.
24. Davis C. From Passive Overeating to “Food Addiction”: A Spectrum of Compulsion and Severity. *ISRN Obesity.* 2013;2013:1-20.
25. Burmeister JM, Hinman N, Koball A, Hoffmann D a., Carels R a. Food addiction in adults seeking weight loss treatment. Implications for psychosocial health and weight loss. *Appetite Elsevier Ltd;* 2013;60(1):103–10.
26. Pedram, P., Wadden, D., Amini, P., Gulliver, W., Randell, E., Cahill, F., Vasdev, S., Goodridge, A., Carter, J.C., Zhai, G., Ji, Y., Sun, G., 2013. Food addiction: its prevalence and significant association with obesity in the general population. *PLoS ONE* 8, e74832.