



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Facultade de Ciencias

Grado en Biología

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

¿Se decide mejor al seguir una dieta de restricción calórica?

Decídese mellor ao seguir unha dieta de restrición calórica?

Are decisions better when following a calorie-restricted diet?



Marta Bourdelande García

Curso: 2022-2023. Convocatoria: Julio

Director 1: María Amalia Jácome Pumar

Director 2: José Luis Pardo Vázquez

Agradecimientos

A mi familia.

Al grupo de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom), por su hospitalidad a la hora de acogerme en su grupo de investigación para la elaboración de mi TFG. Al Dr. José Luis Pardo Vázquez, mi codirector y mentor durante todo el proceso; al Dr. Francisco Javier Aguado Domínguez y a Jennifer Paz Canosa, por su tiempo dedicado en enseñarme.

A la Dra. María Amalia Jácome Pumar, mi directora del TFG y apoyo imprescindible en el tratamiento estadístico de los datos.

El procedimiento cuenta con la aprobación del comité de bioética con el código de proyecto 15012/2022/010.

Índice

1. Introducción	1
2. Objetivos.....	3
2.1. Objetivo general.....	3
2.2. Objetivos específicos.....	3
3. Hipótesis.....	3
4. Material y métodos	4
4.1. Animales.....	4
4.2. Diseño del estudio experimental.....	4
4.3. Adaptación de las cubetas de estabulación.....	6
4.4. Construcción de la caja experimental.....	6
4.5. Tareas conductuales	7
4.5.1. Decisiones perceptivas	7
4.5.2. Decisiones basadas en valor	8
4.6. Variables.....	10
4.7. Metodología estadística.....	10
5. Resultados.....	11
5.1. Precisión en la toma de decisiones basadas en valor.....	11
5.2. Velocidad de la toma de decisiones basadas en valor.....	14
6. Discusión	16
7. Conclusiones	18
8. Conclusións	18
9. Conclusions	19
10. Bibliografía.....	20
11. Anexos.....	24

Lista de acrónimos

AL: Ad Libitum

RC: Restricción calórica

SD: Sprague-Dawley

NP: Nosepoke

NPc: Nosepoke central

NPr: Nosepoke de respuesta

NPrw: Nosepoke de recompensa

Resumen

Los animales de experimentación están mantenidos bajo una alimentación ad libitum, es decir, bajo una disponibilidad ilimitada de comida, lo que provoca que estos animales tengan sobrepeso. Esto representa dos inconvenientes. Por una parte, los resultados obtenidos en experimentos con animales sometidos a estas condiciones sólo serán extrapolables a sujetos que representen estas mismas condiciones, es decir, sujetos con sobrepeso. Por otro lado, la salud de estos animales se ve comprometida. Se conocen los efectos de la disponibilidad de comida sobre la salud en general y sobre el rendimiento cognitivo en particular. Estos trabajos han demostrado que la restricción calórica afecta positivamente tanto a la duración de la vida como a la calidad de la misma. Además, mejora el rendimiento de funciones cognitivas como la memoria y el aprendizaje. En el presente trabajo, se estudiaron los efectos de las condiciones de alimentación sobre la toma de decisiones basadas en valor en ratas de laboratorio. Para ello, se manipuló la disponibilidad de la comida en dos grupos experimentales, uno sometido a disponibilidad ad libitum de comida, y otro bajo restricción calórica, y se comparó el rendimiento de estos grupos en una tarea de decisiones basadas en el valor. En la tarea, los animales debieron elegir en cada ensayo entre varias alternativas de respuesta. Cada alternativa estaba asociada a un determinado valor de recompensa, y los animales debieron de aprender cuáles eran las mejores alternativas y seleccionarlas. Cuando el rendimiento se estabilizó, se restablecieron aleatoriamente las asociaciones respuesta-recompensa y comenzó otro episodio de aprendizaje.

Palabras clave

Ad Libitum, restricción calórica, toma de decisiones, decisiones basadas en valor

Resumo

Os animais de experimentación mantéñense baixo unha dieta ad libitum, é dicir, cunha dispoñibilidade ilimitada de alimento, o que fai que estes animais teñan sobrepeso. Isto representa dous inconvenientes. Por unha banda, os resultados obtidos en experimentos con animais sometidos a estas condicións só se poden extrapolar a suxeitos que representan estas mesmas condicións, é dicir, suxeitos con sobrepeso. Por outra banda, a saúde destes animais vese comprometida. Coñécense os efectos da dispoñibilidade de alimentos na saúde en xeral e no rendemento cognitivo en particular. Estes traballos demostraron que a restrición calórica afecta positivamente tanto á duración da vida como á súa calidade. Ademais, mellora o desempeño de funcións cognitivas como a memoria e a aprendizaxe. No presente traballo, estudáronse os efectos das condicións de alimentación na toma de decisións baseadas en valores en ratas de laboratorio. Para iso manipulouse a dispoñibilidade de alimentos en dous grupos experimentais, un sometido a dispoñibilidade ad libitum de alimentos e o outro baixo restrición calórica, e comparouse o desempeño destes grupos nunha tarefa de decisión baseada en valores. Na tarefa, os animais tiveron que escoller en cada proba entre varias alternativas de resposta. Cada alternativa estaba asociada a un determinado valor de recompensa, e os animais debían ter aprendido cales son as mellores alternativas e selecciónalas. Cando o rendemento se estabilizou, as asociacións resposta-recompensa restablecéronse aleatoriamente e comezou outro episodio de aprendizaxe.

Palabras clave

Ad Libitum, restrición calórica, toma de decisións, decisións baseadas en valor

Abstract

Experimental animals are maintained under an ad libitum diet, that is, under unlimited availability of food, which causes these animals to be overweight. This represents two drawbacks. On the one hand, the results obtained in experiments with animals subjected to these conditions can only be extrapolated to subjects that represent these same conditions, that is, overweight subjects. On the other hand, the health of these animals is compromised. The effects of food availability on health in general and on cognitive performance in particular are known. These works have shown that caloric restriction positively affects both the duration of life and its quality. In addition, it improves the performance of cognitive functions such as memory and learning. In the present work, the effects of feeding conditions on value-based decision making in laboratory rats were studied. To do this, the availability of food was manipulated in two experimental groups, one subjected to ad libitum availability of food, and the other under caloric restriction, and the performance of these groups in a value-based decision task was compared. In the task, the animals had to choose in each trial between several response alternatives. Each alternative was associated with a certain reward value, and the animals must have learned which are the best alternatives and select them. When performance stabilized, response-reward associations were randomly reset and another learning episode began.

Keywords

Ad Libitum, caloric restriction, decision-making, value-based decision-making

1. Introducción

En la actualidad siga siendo una práctica muy habitual que animales de experimentación tengan una disponibilidad ad libitum (AL) de comida en lugar de una dieta de restricción calórica (RC) (Ritskes-Hoitinga et al., 2012). Por una parte, cambiar de AL por un régimen RC mejoraría la validez y reproducibilidad de las investigaciones con animales experimentales. La interpretación de los datos obtenidos con modelos animales cambia dependiendo del tipo de control utilizado; por ejemplo, animales con alimentación AL y animales con RC. En comparación con los animales salvajes o mantenidos bajo RC, los animales mantenidos con AL muestran sobrepeso. Por ello, los resultados obtenidos con el primer tipo de control (AL), sólo serán extrapolables a la fracción de sujetos humanos con sobrepeso. No se debería extrapolar este modelo a sujetos de peso normal, por ejemplo, porque la eficacia de los fármacos podría verse afectada. De la misma forma, el segundo tipo de control (RC), sólo será extrapolable a humanos de peso normal. Por otra parte, RC supone una dieta más acorde con la biología del animal, lo que mejorará su salud (Martin et al., 2010). Se ha observado que, con una reducción en la ingesta diaria de alimentos entre un 20% y un 40% por debajo de la cantidad AL en roedores, se reduce significativamente el sobrepeso y por lo tanto, el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas (Martin et al., 2010). El régimen alimentario AL reduce la esperanza de vida, aumenta la incidencia de enfermedades cardíacas y degenerativas del riñón, y aumenta la incidencia de cáncer en roedores (Hart et al., 1995).

Se ha sugerido que los estudios con participantes humanos deben tener en cuenta esta misma idea (Buford & Manini, 2010). El sobrepeso y la obesidad reducen la esperanza y calidad de vida, conllevan importantes consecuencias negativas para la salud en general y a nivel cognitivo. Hay estudios que demuestran la relación de esta condición con la depresión y ansiedad (Coker et al., 2021), memoria (Witte et al., 2009), demencia, demencia vascular y enfermedad de Alzheimer (Xu et al., 2011), diabetes e hipertensión (Stranahan, 2022), enfermedad cardiovascular (Sommer & Twig, 2018), insuficiencia renal crónica (Kjaergaard et al., 2022), diferentes tipos de cáncer y desórdenes músculo-esqueléticos (Chooi et al., 2019) o incluso mayor riesgo de COVID-19 (Kass et al., 2020).

Los roedores se utilizan para la investigación experimental por su coste relativamente bajo, facilidad de manipulación, rápida reproducción, alto número de descendientes y fácil mantenimiento (Martin et al., 2010). La rata (*Rattus norvegicus*) es uno de los animales de laboratorio más amplia y frecuentemente utilizados (Pan et al., 2018). Fue la primera especie de mamífero domesticado con fines de investigación (Jacob, 1999). Las ratas ofrecen muchas ventajas como modelos animales frente a otros organismos. La fisiología es más fácilmente monitorizable y se parece más a la humana que en el caso de los ratones (Iannaccone & Jacob, 2009). Son un modelo excelente para la enfermedad cardiovascular, especialmente infartos e hipertensión. En estudios de memoria y cognición, la rata es superior a otros modelos como los ratones, debido a la mayor comprensión de estos procesos en ella. En comparación con los ratones, son más inteligentes, lo que es conveniente para estudios cognitivos, y más grandes, lo que realza su utilidad como modelo de enfermedad por la alta capacidad de realizar procedimientos quirúrgicos (Iannaccone & Jacob, 2009).

Sprague Dawley (SD) es una de las cepas de rata exogámicas más utilizadas para desarrollar modelos animales de condiciones humanas como diabetes, obesidad, cáncer o enfermedades cardiovasculares (Pan et al., 2018). SD tiene la ventaja de tener un bajo coste (Benson et al., 2007). Por contrapartida, los animales exogámicos, y por lo tanto las SD, ofrecen un trasfondo genético variado, lo que puede conducir a una variación genética significativa no detectada dentro de la muestra o a deriva genética. De esta forma, pueden introducir variaciones en la manifestación de la enfermedad, así como la respuesta a la

intervención de la terapia. Por lo tanto, el uso de animales exogámicos aumenta la variabilidad fenotípica, reduce el poder estadístico del experimento y hace que la interpretación de los resultados experimentales sea más desafiante (Brower et al., 2015).

La toma de decisiones es un proceso dinámico, que recoge una secuencia de acontecimientos desde el momento en el que el sujeto que decide reconoce la necesidad de resolver un problema hasta el momento en que autoriza un curso de acción para resolverlo (Schacht, 2017). Existen dos categorías en la neurociencia de la decisión, las decisiones perceptivas y las decisiones basadas en valor (Glimcher, 2014). Las primeras se basan en la información sensorial captada por los receptores sensoriales (Gold & Heekeren, 2014).

La toma de decisiones basadas en valor es un proceso de decisión mediante el cual elegimos de entre varias alternativas que tienen diferentes valores subjetivos para nosotros aquella con el mayor valor. Está basado en dos mecanismos neurales, el “circuito de valoración” y el “circuito de elección”. En el “circuito de valoración”, se forman las preferencias de las acciones, bienes o recompensas bajo consideración (Glimcher, 2014). En él, participa el sistema dopaminérgico del mesencéfalo, también llamado sistema de recompensa, que se encarga de asignar los valores a partir de la experiencia (ver Anexo V) (Nakahara et al., 2004). En el centro del mesencéfalo, se encuentran células que contienen dopamina, ubicadas en 3 cúmulos. Son neuronas muy grandes, con largos axones que inervan el córtex frontal y el cuerpo estriado (núcleo caudado, putamen y núcleo Accumbens) (los principales), pero también el hipocampo y la amígdala. La dopamina modifica estas sinapsis codificadoras de valores cada vez que sucede una experiencia, por lo tanto, está involucrada en la codificación de las mismas. Las neuronas dopaminérgicas codifican lo que se conoce como error de predicción de la recompensa, es decir, la diferencia entre la recompensa esperada y la obtenida realmente (Glimcher, 2014). Esto quiere decir que, si se espera una recompensa de cierta magnitud y obtenemos esa recompensa con esa misma magnitud, no hay cambios en la actividad de las neuronas dopaminérgicas, porque no hay diferencia entre lo que esperamos y recibimos (Bayer & Glimcher, 2005; Nakahara et al., 2004; Schultz et al., 1997). Por otro lado, si esperamos una recompensa de determinada magnitud, y obtenemos una recompensa mayor a la esperada, sí habrán cambios en las neuronas dopaminérgicas, porque esta vez sí hay una diferencia entre lo que esperamos y obtenemos (Bayer & Glimcher, 2005). Cuando el error de predicción de la señal es grande, se generan altos niveles de dopamina, los cuales aumentan la fuerza sináptica, y esto se traduce en un aumento del valor subjetivo de la acción ejecutada. Y al revés, si el error es pequeño, se generan bajos niveles de dopamina, los cuales disminuyen la fuerza sináptica, y esto se traduce en una disminución del valor subjetivo de la acción ejecutada. En el “circuito de valoración”, se produce a continuación del sistema dopaminérgico, la representación en el cerebro de los valores formados. Diferentes áreas cerebrales almacenan cada una un valor, y todos estos valores se combinan y unifican en una única señal común de comparación de valores, que es recibida por el córtex prefrontal ventral medial (vmPFC) y el cuerpo estriado (donde se localizan los ganglios basales), conformando éstos últimos la vía común final de valoración. Éstos muestran los valores idiosincráticos. Se sabe mediante imagen por resonancia magnética funcional (fMRI), que hay muchas áreas cerebrales que almacenan valores, incluyendo el hipotálamo, córtex prefrontal dorsolateral, córtex orbitofrontal y amígdala. Parece ser que el vmPFC representa los valores de forma abstracta, y éste se proyecta al cuerpo estriado. Éste último representa los valores en términos de movimiento (Glimcher, 2014). En el “circuito de elección”, se escoge la opción con mayor valor. Los valores representados en el vmPFC y cuerpo estriado conforman el input de información que se organiza en el córtex en docenas de “mapas topográficos” bidimensionales. El mapa conforma una cuantificación escalar de todas las posibles opciones que el individuo puede escoger. La tasa de descarga de las neuronas en este mapa codifica los valores subjetivos de cada opción. En el

momento en el cual el individuo debe escoger una opción, se produce una excitación local en la cual aumenta la excitación entre neuronas adyacentes, formándose picos. A continuación, se produce una inhibición global, en la que los picos se inhiben mutuamente. Se produce una competición entre estos picos. Al inhibirse entre sí, son menos efectivos inhibiendo al pico más alto. El resultado es un proceso de crecimiento autorreforzante del pico más alto, conocido como “winner-take-all computation” en neurociencia. Cuando el pico más alto alcanza un umbral biofísico no lineal, las neuronas cambian su estado, el resto de opciones son desechadas, y la información obtenida de este proceso se envía a otras áreas cerebrales (por ejemplo, un área motora que efectúa un movimiento). Es interesante el hecho de que el comportamiento estocástico (azaroso) del comportamiento se explica mediante la estocasticidad de la tasa de descarga de las neuronas. Es decir, se produce una variación de la tasa de descarga a lo largo del tiempo, en igualdad de condiciones.

No nos consta que haya estudios sobre disponibilidad de comida y toma de decisiones basadas en valor. Sería interesante conocer la relación entre restricción calórica y este tipo de decisiones. Si además del efecto general sobre la salud y atención o memoria, un régimen RC tuviese un impacto positivo en la toma de decisiones basadas en valor en roedores, esto constituiría una evidencia de que las condiciones de alimentación en los animales experimentales deben tenerse en cuenta en investigaciones destinadas al estudio de estas decisiones.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Caracterizar los efectos de la disponibilidad de comida sobre la toma de decisiones basadas en valor en ratas de laboratorio.

2.2. Objetivos específicos

- Estudiar si una restricción calórica del 30% aumenta la precisión en la toma de decisiones basadas en valor, en comparación con la disponibilidad ilimitada (ad libitum) de comida.
- Estudiar si una restricción calórica del 30% aumenta la velocidad en la toma de decisiones basadas en valor, en comparación con la disponibilidad ilimitada (ad libitum) de comida.

3. Hipótesis

Una limitación en la disponibilidad de comida mejora el rendimiento en la toma de decisiones basadas en valor. Esta mejoría se verá tanto en la precisión como en la velocidad de las decisiones. Esta hipótesis está basada en una mayor coherencia de estas condiciones alimentarias con la biología evolutiva de las ratas.

4. Material y métodos

4.1. Animales

En este proyecto, se utilizaron 9 ratas (5 machos, 4 hembras) de la cepa Sprague Dawley (SD), que contaban con 28 días de edad al comienzo del experimento, procedentes del animalario de la USC. En el caso de las hembras, se emparejaron en 2 cajas de estabulación. En el caso de los machos, se comenzó con 6 ratas, emparejadas en 3 cajas de estabulación, aunque hubo que sacrificar a una de ellas. Al inicio del experimento, cuando comenzamos a controlar el peso de los animales, una de las ratas presentaba un peso anormalmente bajo para su edad. Unas semanas después, detectamos una herida en la escápula derecha que empeoró en los días siguientes. Su estado general era malo, presentando menor movilidad que los otros animales, una postura más encogida y reaccionando de manera muy negativa (vocalizaciones, huida y otros comportamientos defensivos) ante los intentos de manipularla por parte de los experimentadores. Debido a esto, siguiendo el protocolo aprobado por el comité de bioética, decidimos sacrificarla. Los animales se mantuvieron con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas (luz a las 8 de la mañana, ausencia de luz a las 8 de la tarde). La habitación se mantuvo a una temperatura de 22°C y una humedad del 43%.

4.2. Diseño del estudio experimental

El experimento constó de dos fases. La primera es la fase basal, en la cual todos los animales tuvieron disponibilidad AL de comida y agua. La segunda es la fase experimental, donde se establecieron, para cada sexo, dos grupos experimentales. El grupo AL, constituido por 3 de los 5 machos y 2 de las 4 hembras, continuó con disponibilidad “ad libitum” de comida, y al grupo RC, constituido por los 2 machos y 2 hembras restantes, se le restringió la comida en un 30% respecto a la ingesta promedio durante la fase basal. En el Anexo I se recogen los valores del peso de cada rata, a lo largo de ambas fases. Los valores de la comida remanente, así como de la ingesta de comida, ésta última, calculada como la diferencia del peso de la rata y la comida remanente, figuran en el Anexo II. La disponibilidad de comida AL se definió como la cantidad de comida disponible de forma ilimitada, por lo que el animal para de comer en el momento máximo de saciación. La restricción calórica se definió como una reducción de la ingesta calórica a partir de la ingesta AL, manteniendo una ingesta adecuada de nutrientes (Waziry et al., 2023). Esto implica que sólo se ha restringido la cantidad de comida (Ritskes-Hoitinga, 2012). En el Anexo III se pueden consultar las propiedades y composición de la misma. En el caso de los machos, la fase basal duró 15 días, y la fase experimental, duró 132 días. En el caso de las hembras, la fase basal duró 9 días, y la fase experimental duró 97 días. Esta diferencia en la duración de las fases entre machos y hembras se debió simplemente a una cuestión logística, dado que el experimento se llevó a cabo paralelamente a su diseño, por lo que las condiciones no fueron las ideales.

Es en la fase experimental donde se llevaron a cabo las sesiones, realizándose una por día. Se utilizó un entrenamiento previo en tareas de toma de decisiones perceptivas, seguido de la evaluación del rendimiento en tareas basadas en valor. Dado que la recompensa es la disponibilidad de agua, se les privó de ésta 24 horas antes de la primera sesión conductual. Para efectuar la tarea, se han utilizado “nosepokes” (NP), que son aberturas localizadas en la caja experimental, donde la rata introduce la nariz, de manera que interrumpe un láser que cruza estas aberturas, y esto es detectado por un ordenador. De esta forma, sabemos que la rata ha estado ahí. Se definió un “ensayo” completado dentro de la tarea, como el recorrido de la rata desde el NP central (NPc), hasta uno de los

NPs de respuesta (NPr) y por último hasta el NP de recompensa (NPrw). En cada ensayo, la rata tuvo que seleccionar en primer lugar el NPc. Seguidamente, debió elegir de entre varios NPr, aquel asociado a la respuesta correcta. En un primer enfoque, la respuesta correcta estuvo asociada al mayor tamaño de recompensa, y en un segundo enfoque, a una mayor probabilidad de ser recompensado. Los animales debieron aprender cuál es la respuesta correcta y seleccionarla. Esta asociación respuesta-recompensa se estableció aleatoriamente antes de comenzar la tarea, y reestableció durante la misma cuando finalizó la fase de aprendizaje y alcanzó la fase asintótica, en lo que el rendimiento se estabiliza. De esta forma, el animal tenía que volver a “aprender” la mejor opción, obteniéndose así varios ciclos de aprendizaje-asíntota, denominados “bloques” (Figura 1).

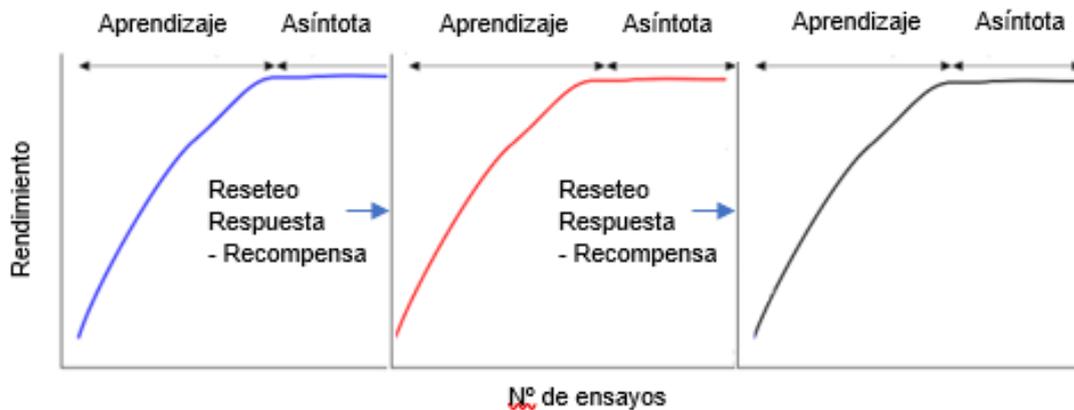


Figura 1. Representación gráfica de los ciclos de aprendizaje-asíntota en las tareas basadas en valor. Eje X: número de ensayos; eje Y: rendimiento. Al comenzar la tarea, hay una fase de aprendizaje en la cual el rendimiento aumenta, hasta llegar a una meseta correspondiente a la fase asintótica, en la cual, el rendimiento se estabiliza y ya no hay aprendizaje. En este punto, se cambia la asociación respuesta-recompensa y, en consecuencia, el animal debe volver a aprender, comenzando así un nuevo ciclo. Adaptado de Pardo Vázquez (2019).

El criterio para avanzar de bloque hace referencia a un mínimo de respuestas “correctas” consecutivas, que significa que la rata está escogiendo la opción “correcta” porque ha entendido que lo es, y no por simple azar. Los resultados se visualizaron a tiempo real en una pantalla conectada a un microcontrolador.

En la Tabla 1 se describen los significados de los abortos establecidos durante la tarea. Abandonar el NP demasiado pronto implica estocasticidad en el comportamiento de la rata. Es decir, la rata permanece en el NP por un periodo tan corto de tiempo que se consideró simple azar, y no debido a una decisión propia.

Tabla 1. Codificación y descripción de los distintos tipos de abortos establecidos.

Código del aborto	Significado
0	Abandona el NPrw demasiado pronto
-1	Responde al NPr pero no se dirige al NPrw
-2	Responde al NPc pero abandona el NPr demasiado pronto
-3	Responde al NPc pero no alcanza ningún NPr
-4	Responde al NPc pero lo abandona antes de tiempo
-5	No alcanza el NPc

4.3. Adaptación de las cubetas de estabulación

Durante todo el experimento, los animales fueron estabulados en cubetas modificadas para controlar la ingesta de comida de cada animal individualmente. Los animales se mantuvieron por parejas de un mismo sexo, lo cual es importante, ya que parece que las ratas estabuladas individualmente se ven influenciadas negativamente en lo que respecta a su salud metabólica (Schipper et al., 2018).

Las cubetas de estabulación fueron equipadas con depósito de agua y comida, lo que se mantuvo controlado según el grupo experimental (AL o RC). En la Figura 2 se muestra una de estas cajas.



Figura 2. Cubeta de estabulación. Cada cubeta estuvo diseñada para una pareja de animales. Se observa que está dividida en dos partes, cada una equipada con un depósito de agua.

4.4. Construcción de la caja experimental

Durante la tarea, los animales se mantuvieron en 5 cajas especiales fabricadas por el equipo que forma parte del grupo de investigación. En la Figura 3 se observa el proceso de fabricación de las mismas.

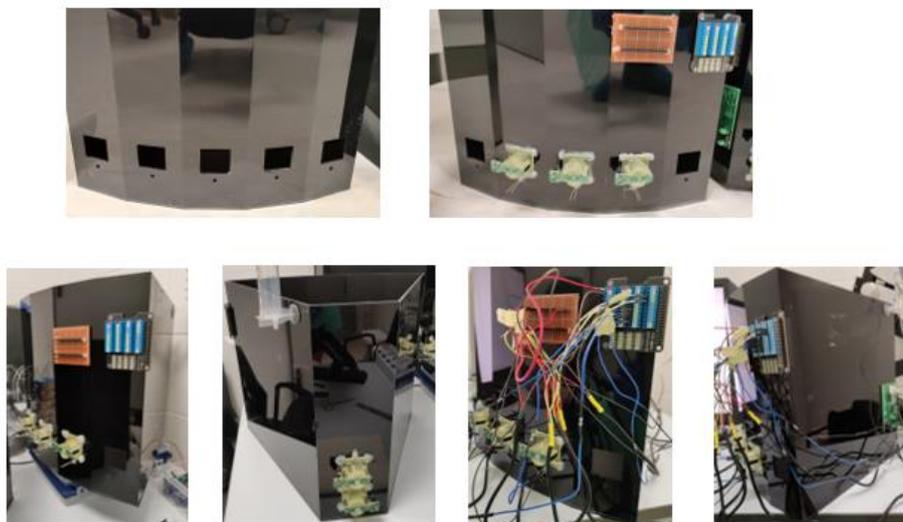


Figura 3. Proceso de fabricación de las cajas de comportamiento. Arriba: se observan las aberturas en la caja, donde se colocaron los NPs, inicialmente previstos 5. Abajo: se observan 2 NPs, el NPc (arriba) y el NPw (abajo). También se observa la red de cables necesarios para recoger y visualizar los datos en el ordenador. Se amplió la toma de tierra (GND) y la toma de 5V (+5V) con un conector cada uno de 19 contactos, para facilitar las conexiones.

Las cajas de comportamiento o experimentales contaban con los NPs, cada uno asociado a un sensor que detecta la nariz de la rata, y también con LEDs que sirvieron como pistas visuales para guiar a las ratas. Las cajas experimentales tenían un depósito de agua de 20 mL, con una válvula solenoide que dispensaba la cantidad requerida a través de un tubo colocado en el NPRw.

Las cajas se dispusieron en un armario lejos de agentes contaminantes como luz o sonido, para no interferir en el comportamiento normal del animal durante la tarea.

Antes del comienzo de la sesión conductual, es importante verificar el funcionamiento de las válvulas que dispensan el agua en las cajas de experimentación, para asegurarse de que proporcionan la cantidad de agua preestablecida. También se comprobó el buen funcionamiento de los sensores de los NPs así como de los LED. En la Figura 4 se ilustran varias cajas de comportamiento una vez acabadas, dentro del armario justo antes de comenzar la tarea.

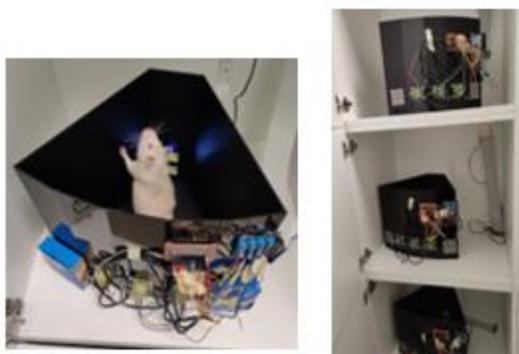


Figura 4. Cajas de comportamiento en el momento de comenzar la tarea.

También se consideró rotar a los animales de las cajas experimentales en cada tarea, para evitar los posibles sesgos derivados de que una misma rata utilizase siempre la misma caja.

4.5. Tareas conductuales

Antes de la tarea de decisión basada en el valor, los animales fueron entrenados en una tarea de toma de decisiones perceptivas. En base a experiencias previas del equipo investigador, se espera que de esta forma se desempeñen mejor en tareas posteriores.

4.5.1. Decisiones perceptivas

Las decisiones perceptivas se basaron en la localización del sonido en el eje horizontal, ya que se utilizan dos modalidades sensoriales (visual y auditiva) para indicar a los animales qué hacer en cada momento de la tarea, es decir, en detectar si el sonido más intenso procede de la izquierda o la derecha. Para ello, se utilizaron cajas de experimentación equipadas con un NPc, dos NPs laterales, dos altavoces, localizados uno en la parte derecha y otro en la parte izquierda, y un NPRw, mediante el que se le administraba a la rata una gota de agua cuando resolvía correctamente la tarea. El animal comienza la tarea cuando toca el NPc. A continuación, se les presenta un sonido de banda ancha a través de uno de los altavoces laterales. Tan pronto como el animal abandona el NPc, el sonido cesa. El objetivo de la rata ahora es indicar, aproximándose al NP izquierdo o derecho, de dónde venía el sonido. Si elegía la respuesta correcta, recibía agua como recompensa a través del NPRw. Esta tarea tiene la ventaja de utilizar dos modalidades sensoriales (auditiva y visual, al ir encendiendo los LEDs para señalar los NPs disponibles) para guiar el comportamiento de la rata y enseñarle la secuencia necesaria para resolver la tarea.

4.5.2. Decisiones basadas en valor

La toma de decisiones basadas en valor se llevó a cabo en las cajas de experimentación. En un principio, se quiso enfocar la tarea con tres alternativas de respuesta posibles. En este primer enfoque, la rata comenzó la tarea en un NPc. A continuación, 3 NPr se volvieron disponibles. Uno de ellos no estuvo asociado a ninguna recompensa (respuesta incorrecta), otro a una recompensa pequeña (respuesta incorrecta), y otro a una recompensa grande (respuesta correcta). La recompensa se basó en diferentes cantidades de agua, y el criterio para avanzar de bloque, se estableció en la selección de la respuesta correcta en 4 de los últimos 6 ensayos.

Al iniciar la tarea, en el ordenador se visualizó una ventana nueva con una figura, que se actualizaba a medida que la rata hacía la tarea. Esta figura tenía un aspecto como el que se muestra en la Figura 5, que representa un ejemplo para una rata macho con disponibilidad ad libitum (caja 1, sesión 9, bloque 2):

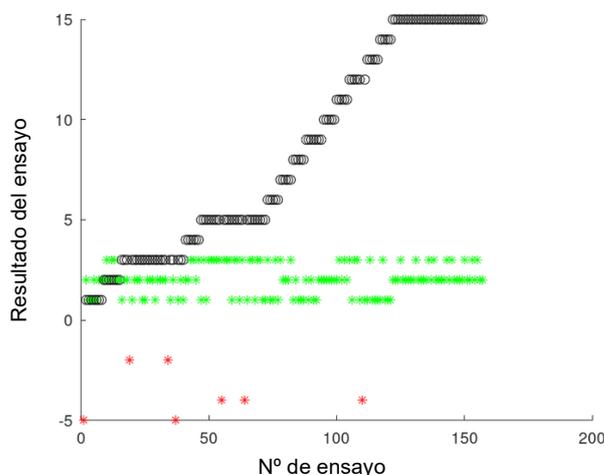


Figura 5. Representación gráfica del resultado de una de las ratas macho con disponibilidad ad libitum durante el transcurso de una tarea (caja 1, sesión 9, bloque 2) consistente en 160 ensayos. El eje X indica cada uno de los ensayos que realizó la rata, y en el eje Y se representan 3 elementos del ensayo, diferenciados por el color: (a) los 3 NPs de respuesta posibles se representaron en el 1, 2 y 3, apareciendo en verde aquella opción elegida, (b) el bloque en el que se encuentra el animal durante el experimento se representó en negro, y (c) los abortos del experimento (-1, -2, -3, -4, -5) se representaron en rojo.

Sin embargo, dado que el proceso de entrenamiento requería varias semanas, se consideró un cambio de enfoque. De acuerdo con la literatura, la mayor parte de autores trabaja con dos alternativas (en lugar de tres) y con probabilidades de acierto y castigo con roedores (Verharen et al., 2020; Miller et al., 2022), es decir, la asociación respuesta-recompensa no es determinística, sino probabilística. De esta manera, la rata comenzó también la tarea en un NPc y, a continuación, 2 NPr se volvieron disponibles. Uno de los NPr, la respuesta correcta, estaba asociado a un 80% de probabilidad de recompensa y a un 20% de probabilidad de penalización. La otra opción, la respuesta incorrecta, estaba asociada a un 20% de recompensa y a un 80% de penalización. La rata debió aprender cuál es la respuesta correcta y escogerla. La recompensa consistió en una gota de agua de 50 μ L. La penalización, en 5 segundos de espera, sin poder iniciar un nuevo ensayo. El criterio establecido para cambiar de bloque fue de 6 respuestas consecutivas de la opción correcta (ya sea que le de recompensa o no). En el siguiente bloque, las respuestas se invirtieron, de tal forma que el NP que tenía asociada la mayor probabilidad de recompensa (80%), ahora tiene la menor probabilidad de recompensa (20%), y el NP asociada a la menor probabilidad de recompensa (20%), ahora tiene la probabilidad de recompensa mayor (80%). En la Figura 6 se representa esta tarea.

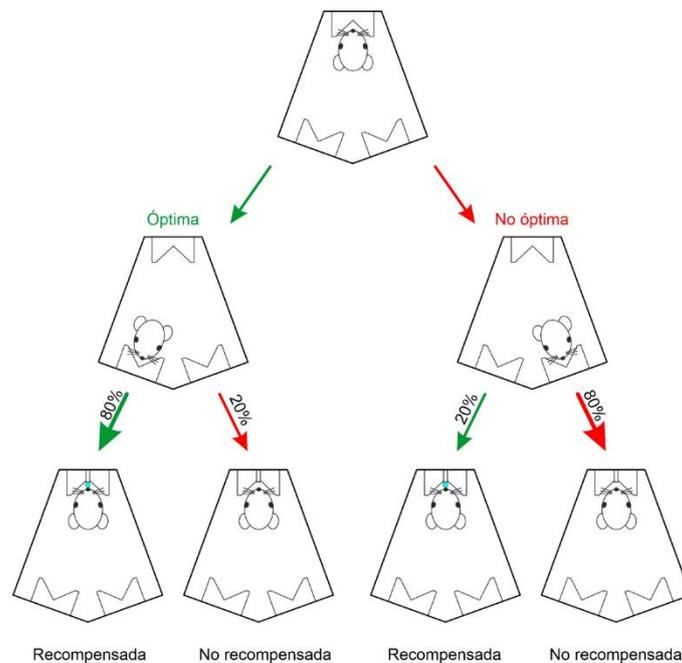


Figura 6. Representación de la tarea basada en 2 alternativas de respuesta, con probabilidad de acierto y castigo. Izq.: elección de la respuesta óptima, asociada a un 80% de obtener recompensa y 20% de obtener castigo. Dcha.: elección de la respuesta incorrecta, asociada a un 20% de obtener recompensa y 80% de obtener castigo.

Al igual que en el caso anterior, se pudo visualizar en el ordenador la consecución de la tarea mientras se realizaba, mediante la Figura 7, que representa un ejemplo para una rata hembra bajo restricción calórica (caja 1, rata nº 2, sesión 5, bloque 2).

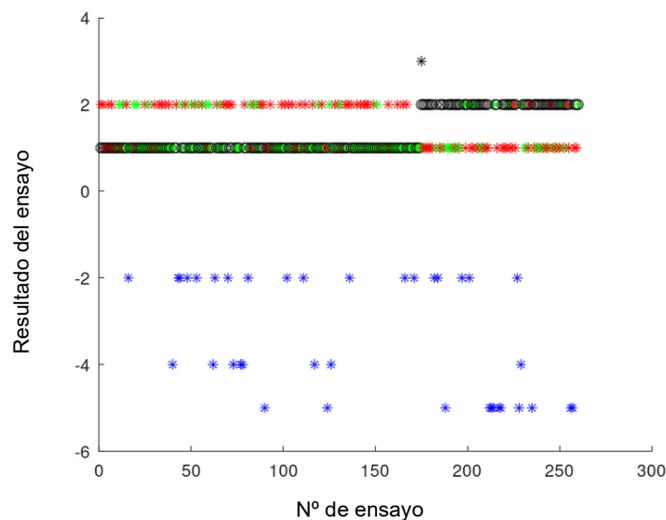


Figura 7. Representación gráfica del resultado de una de las ratas hembra bajo restricción calórica durante el transcurso de una de las tareas (caja 1, nº 2, sesión 5, bloque 2). El eje X indica el número de ensayos que realizó la rata. En el eje Y se representaron 3 elementos. (a) Los 2 NPs de respuesta posibles se representaron en el 1 y 2. Los asteriscos verdes indicaron respuesta en el NP 1 ó 2 en la que la rata obtuvo recompensa, independientemente de si se trataba de la opción correcta o no (pudo obtener recompensa con una probabilidad del 80% que es la respuesta correcta, pero también del 20% de la respuesta incorrecta). Los asteriscos rojos indicaron respuesta en el NP 1 ó 2 en la que la rata obtuvo penalización, independientemente de si se trataba de la opción óptima o no (pudo obtener penalización con una probabilidad del 20% que es la respuesta correcta, pero también del 80% de la respuesta incorrecta). (b) El NP con la opción correcta se representó en negro, y los asteriscos del mismo color representados en el 3 indicaron un cambio en la asociación respuesta-recompensa porque la rata inició un nuevo bloque. (c) Los abortos del experimento (-1, -2, -3, -4, -5) se representaron en azul.

En cualquiera de los enfoques, tras finalizar la sesión, el programa se paró y cada rata se introdujo en su cubeta de estabulación correspondiente. Para finalizar, se limpiaron las cajas y se dejaron las puertas del armario abiertas para su ventilación.

En la Figura 8 se representa la caja experimental, en un principio con 3 alternativas (izq.) y después con 2 alternativas de respuesta (derecha).



Figura 8. Izq.: caja de conducta para la tarea de toma de decisiones basadas en valor con 3 alternativas de respuesta. Se representan los NPs de respuesta 1, 2 y 3 (NPr 1, NPr 2 y NPr 3), el NP central (NPc) y el NP de recompensa (NPrw). Dcha: caja de conducta para la tarea de toma de decisiones basadas en valor con 2 alternativas de respuesta. Se representan los NPs de respuesta 1 y 2 (NPr 1 y NPr 2), el NP central (NPc) y el NP de recompensa (NPrw). Modelos desarrollados por José Luis Pardo Vázquez mediante el programa SketchUp en su versión del 2017.

4.6. Variables

Cada rata está identificada con un código con 4 dígitos: disponibilidad de comida (1= AL, 2= RC), número de caja de alojamiento (1,2), sexo del animal (1= hembra, 2= macho), y número de rata dentro de su caja (1, 2).

La variable independiente es el grupo al que pertenece la rata (AL, RC) en función de la disponibilidad de comida. Las variables de estudio son:

- Precisión: cómo de bien realizan la tarea.
 - Ensayos completados en cada una de las sesiones. Se determinó tanto si el ensayo estaba completado (0= no, 1= sí) como el porcentaje de ensayos completados en cada sesión.
 - Ensayos en los que consiguieron recompensa en cada una de las sesiones. Se determinó tanto si en el ensayo la rata había conseguido recompensa (0= no, 1= sí) como el porcentaje de ensayos en los que la rata consiguió recompensa en cada sesión.
 - Tamaño de bloque. Se refiere al número de bloques que la rata realiza por sesión.
- Velocidad (segundos): cómo de rápido hacen la tarea
 - Tiempo/latencia de inicio: tiempo que tarda la rata en iniciar el ensayo desde que se enciende el NPc (que indica que el ensayo puede comenzar).
 - Tiempo de reacción: tiempo que tarda la rata en ir a uno de los NPs de respuesta desde que se inicia el ensayo.
 - Tiempo de recompensa: tiempo que tarda la rata en ir desde el NPr elegido hasta el NPrw.

4.7. Metodología estadística

Debido a la gran asimetría en la distribución de los tiempos, éstos se han transformado a una escala logarítmica.

Se han usado modelos lineales generales de medidas repetidas. Para las variables respuesta binarias (completado sí/no, recompensa sí/no), se usó la familia binomial.

Se ha utilizado el software R con su versión 4.1.2, mediante el entorno RStudio, y con un nivel de significación de $\alpha = 0.05$.

5. Resultados

En la Tabla 2 se muestra el número de ensayos efectuados por cada rata, para cada una de las sesiones, y en la Tabla 3, un estudio descriptivo de estos valores.

Tabla 2. Número de ensayos en cada una de las 17 sesiones, efectuados por cada una de las ratas. Se muestran los valores de la media, desviación típica (SD), rango intercuartílico (IQR), los valores mínimo y máximo y los 3 cuartiles (Q1, Q2, Q3).

Nº sesión Rata	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1111	163	304	195	386	840	528	439	268	160	227	243	290	147	213	509	268	276
1112	160	227	243	290	360	377	413	276	409	417	456	438	280	379	424	252	250
1121	76	258	279	350	329	245	297	285	357	314	246	257	337	407	244	264	354
1221	110	360	322	427	402	271	418	414	530	416	268	325	387	492	250	270	414
1222	102	335	245	351	334	253	311	320	398	337	264	297	311	364	255	302	386
2111	173	279	283	350	373	347	370	252	478	447	467	398	320	369	295	238	254
2112	162	243	250	354	435	382	337	326	432	294	341	492	354	383	390	257	264
2121	127	448	365	343	390	319	408	408	437	367	303	313	342	327	293	391	437
2122	126	406	342	438	440	330	428	416	445	415	301	341	346	434	259	390	436

Tabla 3. Estudio descriptivo del número de ensayos en cada una de las 17 sesiones, efectuados por cada una de las ratas. Se muestran los valores de la media, desviación típica (SD) y los valores mínimo y máximo.

NÚMERO DE ENSAYOS REALIZADOS POR SESIÓN			
Media	SD	Min	Máx
332.987	98.679	76	840

5.1. Precisión en la toma de decisiones basadas en valor

En la Tabla 4 se presenta un estudio descriptivo del porcentaje de ensayos completados y en los que obtuvieron recompensa, así como del tamaño de bloque.

Tabla 4. Estudio descriptivo del porcentaje de ensayos completados y de ensayos en los que obtuvieron recompensa, así como el número de bloques realizados por sesión. Se muestran los valores de la media, desviación típica (SD), rango intercuartílico (IQR), los valores mínimo y máximo y los 3 cuartiles (Q1, Q2, Q3).

	PORCENTAJE (%) DE ENSAYOS EN CADA SESIÓN								
		Media	SD	IQR	Min	Máx	Q1	Q2	Q3
Ensayos completados	AL	69.222	22.743	26.459	13.992	93.798	58.571	79.812	85.030
	RC	76.330	14.611	10.619	24.074	95.322	74.246	80.508	84.865
Ensayos en los que obtuvieron recompensa	AL	35.857	12.630	11.121	3.704	51.923	31.884	40.571	43.005
	RC	39.423	8.193	9.280	9.259	50.964	35.730	41.009	45.009
Tamaño de bloque	NÚMERO DE BLOQUES REALIZADOS POR SESIÓN								
		Media	SD	IQR	Min	Máx	Q1	Q2	Q3
Tamaño de bloque	AL	331.435	151.221	132	76	1341	255	311	387
	RC	355.559	95.785	115.750	126	695	299.500	352	415.250

Se estudia, en primer lugar, bajo qué condiciones de disponibilidad de comida las ratas presentan mejores resultados en lo relacionado con **completar los ensayos**.

Para cada rata, se anotó si completaba (1= sí, 0= no) cada uno de los ensayos (fluctúan entre 76 y 840 según la rata y sesión) que formaban cada sesión. La Figura 9 muestra la probabilidad estimada de que cada una de las ratas complete un ensayo. Como se puede observar, la probabilidad de que una rata del grupo RC complete un ensayo es significativamente mayor que para una rata del grupo AL ($p < 0.001$).



Figura 9. Probabilidad estimada de que cada una de las ratas del grupo AL y RC complete un ensayo, con su correspondiente 95% intervalo de confianza.

La precisión de los resultados de las ratas en relación a la compleción se puede medir también por el porcentaje de ensayos completados en cada sesión (ver Tabla 4). En la Figura 10 se representa el porcentaje de ensayos completados en cada sesión por cada una de las ratas del grupo AL y RC. Se observa que las ratas del grupo AL presentan una mayor variabilidad en el porcentaje de ensayos completados. Dentro de cada grupo (AL y RC), no hay diferencias significativas entre las ratas ($p = 0.908$). Sin embargo, sí hay diferencias entre los grupos AL y RC, siendo significativamente mayor, por término medio, el porcentaje de ensayos completados en cada sesión en las ratas del grupo RC (76.33% frente a 69.22%, $p = 0.029$).

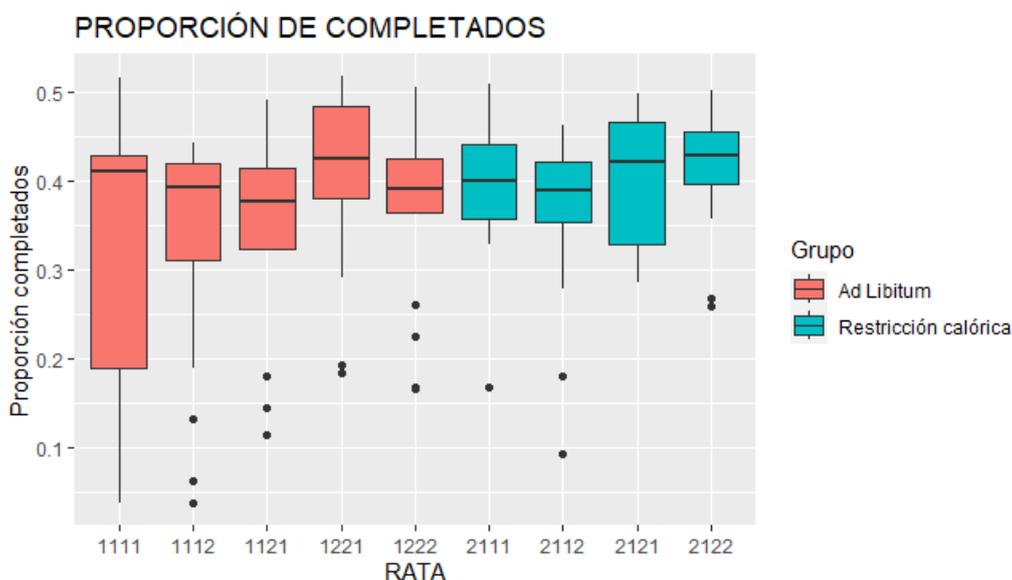


Figura 10. Diagrama de cajas que representa el porcentaje de ensayos completados en cada sesión por cada una de las ratas en los grupos AL (rojo) y RC (azul).

En segundo lugar, se muestran los resultados de las ratas que están relacionados con **la recompensa**.

Para cada ensayo, se tuvo en cuenta si la rata conseguía la recompensa (1= sí, 0= no). La Figura 11 representa la probabilidad estimada de obtener recompensa en cada ensayo por cada una de las ratas del grupo AL y RC. Como se puede apreciar, no hay diferencias significativas en la probabilidad de obtener recompensa en un ensayo entre los grupos RC y AL ($p = 0.270$).



Figura 11. Gráfico que representa la probabilidad estimada de ensayos en los que obtuvieron recompensa en las ratas del grupo AL y RC.

Además, en cada sesión, se ha calculado el porcentaje de ensayos en los que obtuvieron recompensa cada una de las ratas del grupo AL y RC (ver Figura 12 y Tabla 4). De nuevo, se observa más variabilidad en las ratas del grupo AL. Dentro de cada grupo, no hay diferencias significativas entre las ratas ($p = 0.412$). Sin embargo, sí hay diferencias significativas entre AL y RC, siendo el porcentaje de ensayos con recompensa, por término medio, mayor en las ratas bajo RC (39.42% vs 35.86%, $p = 0.046$).

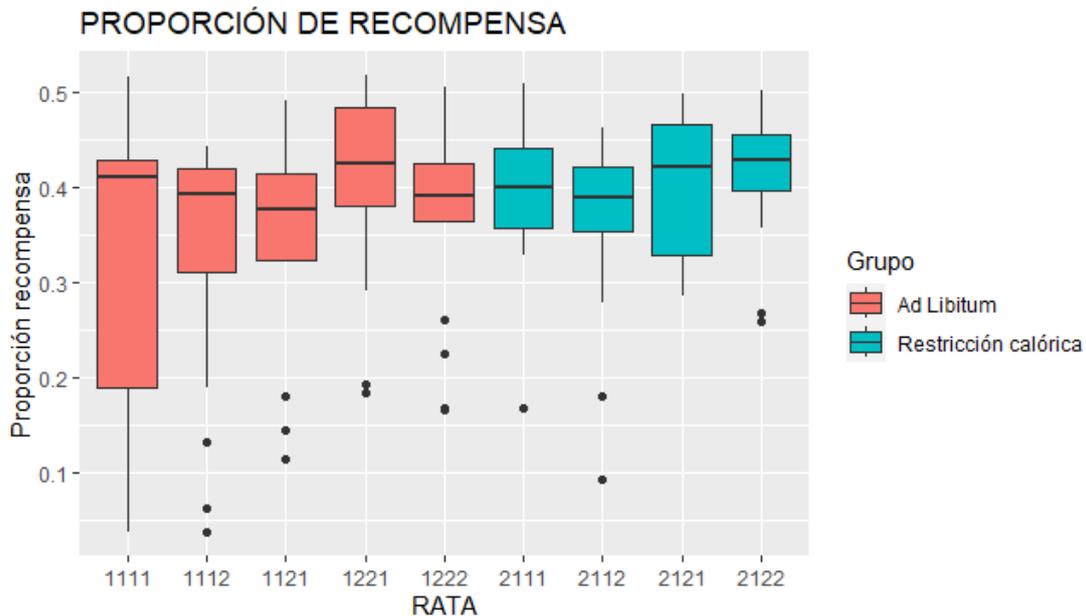


Figura 12. Diagrama de cajas que representa el porcentaje de ensayos en los que obtuvieron recompensa en los grupos AL (rojo) y RC (azul).

Finalmente, se ha estudiado **el tamaño del bloque**, es decir, el número medio de bloques ejecutados por sesión (ver Figura 13). El número medio de bloques ejecutados por sesión es mayor en RC (355.56 ± 95.78) frente a AL (331.44 ± 151.22), pero esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0.258$).

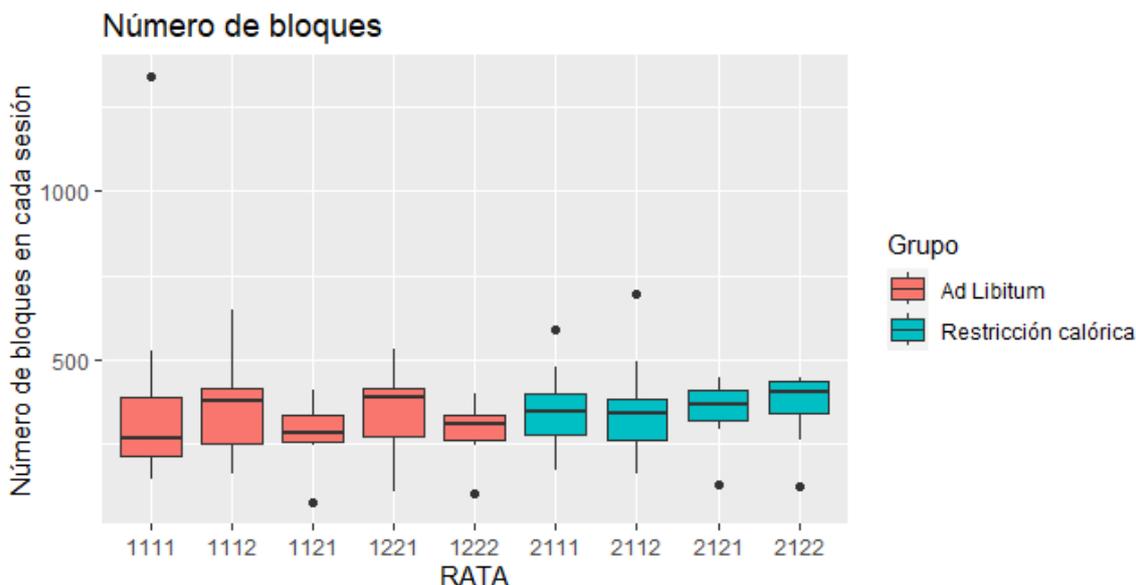


Figura 13. Diagrama de cajas que representa el tamaño de bloque en los grupos AL (rojo) y RC (azul).

5.2. Velocidad de la toma de decisiones basadas en valor

En la Tabla 5 se presenta un estudio descriptivo de los diferentes tiempos medidos.

Tabla 5. Resumen descriptivo de los tiempos de inicio, reacción y recompensa. Se muestran los valores de la media, desviación típica (SD), rango intercuartílico (IQR), los valores mínimo y máximo y los 3 cuartiles (Q1, Q2, Q3).

		VELOCIDAD DE LAS TAREAS							
		Media	SD	IQR	Min	Máx	Q1	Q2	Q3
Tiempo de inicio	AL	4.697	5.462	6.183	0.032	59.042	0.733	2.838	6.915
	RC	3.862	4.626	4.684	0.032	59.337	0.657	2.305	5.342
Tiempo de reacción	AL	2.691	2.812	1.452	0.044	131.764	1.480	2.042	2.932
	RC	2.871	2.247	1.678	0.034	39.926	1.600	2.207	3.278
Tiempo de recompensa	AL	1.719	1.326	0.437	0.383	106.225	1.347	1.517	1.784
	RC	1.514	0.800	0.285	0.232	18.604	1.251	1.366	1.536

En referencia a la **latencia de inicio**, existe bastante variabilidad en la respuesta de cada rata, tal y como se observa en la Figura 14. Dentro de cada grupo, se observan diferencias significativas entre los tiempos de cada rata ($p < 0.001$), aunque parecen necesitar más tiempo de inicio las ratas macho (tercer cifra del código identificativo= 2) que las hembra (tercer cifra del código identificativo= 1). Además, se aprecia una disminución significativa de la latencia de inicio en condiciones de RC respecto a AL (3.86 seg. frente a 4.70 seg., $p < 0.001$).

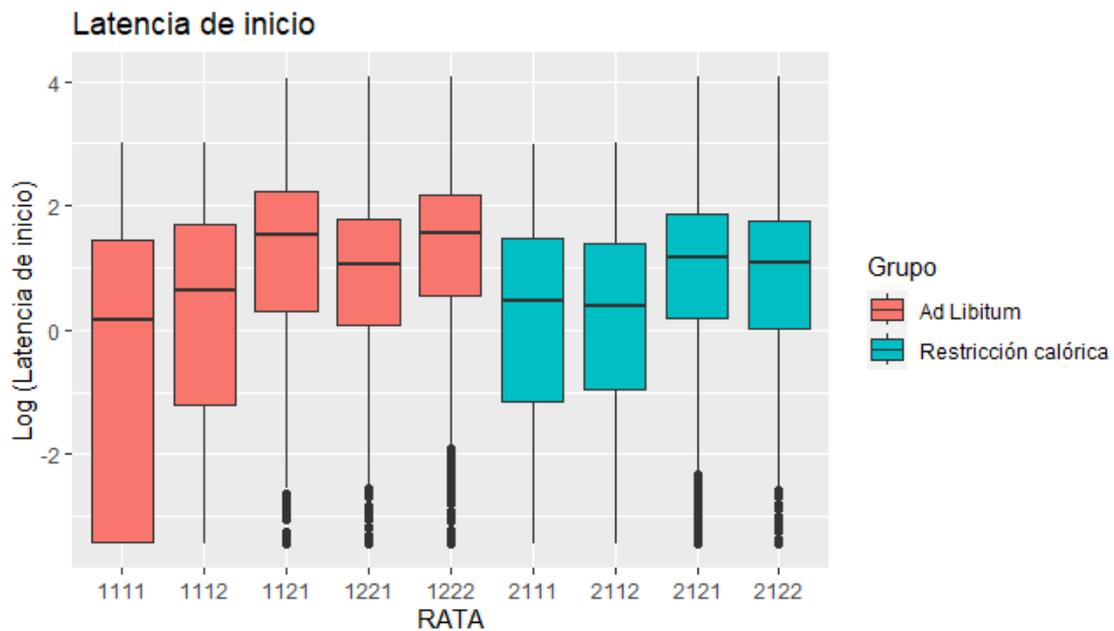


Figura 14. Diagrama de cajas que representa la latencia de inicio (en escala logarítmica) en los grupos AL (rojo) y RC (azul).

En cuanto al **tiempo de reacción**, dentro de cada grupo, se observan diferencias significativas entre los tiempos de cada rata ($p < 0.001$). Además, tal y como se observa en la Figura 15, se aprecia un aumento significativo del tiempo de reacción en condiciones de RC respecto a AL (2.87 seg. vs 2.69 seg., $p < 0.001$).

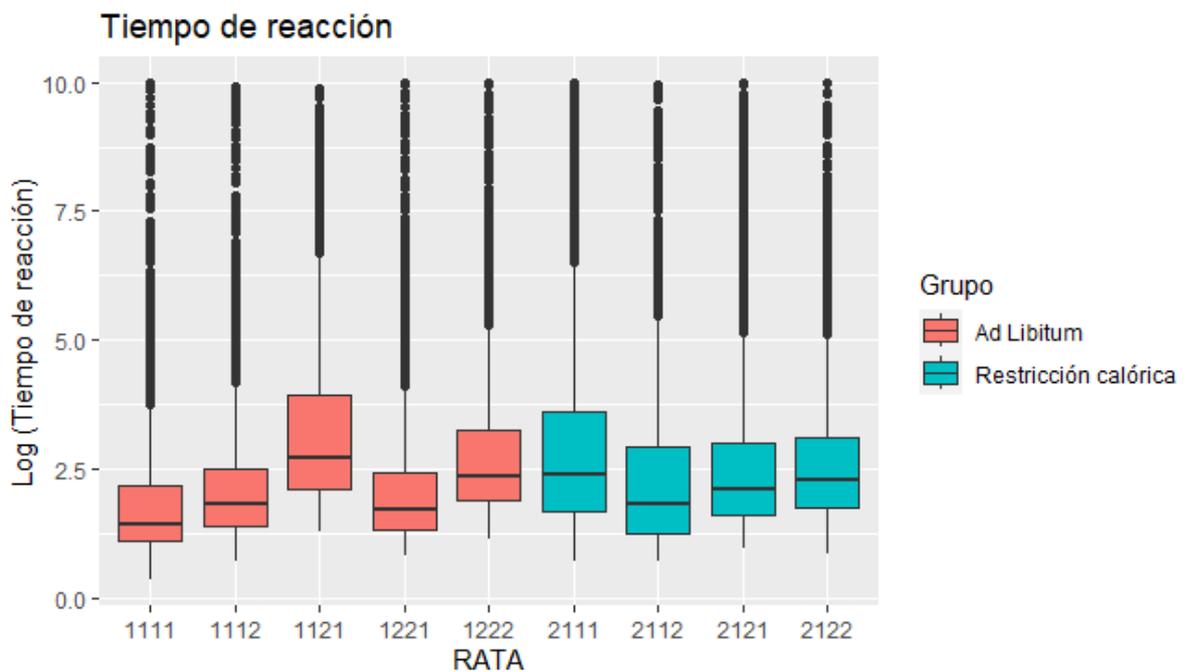


Figura 15. Diagrama de cajas que representa el tiempo de reacción (en escala logarítmica) para cada una de las ratas en los grupos AL (rojo) y RC (azul).

En cuanto al **tiempo de recompensa**, se observan una gran cantidad de tiempos atípicamente altos en la respuesta de cada rata y, algunas ratas, tiempos atípicamente bajos, tal y como se observa en la Figura 16. Dentro de cada grupo, se observan diferencias significativas entre los tiempos de cada rata ($p < 0.001$). Además, el tiempo de recompensa en condiciones de RC es significativamente menor que en grupo AL (1.51 seg. frente a 1.72 seg., $p < 0.001$).

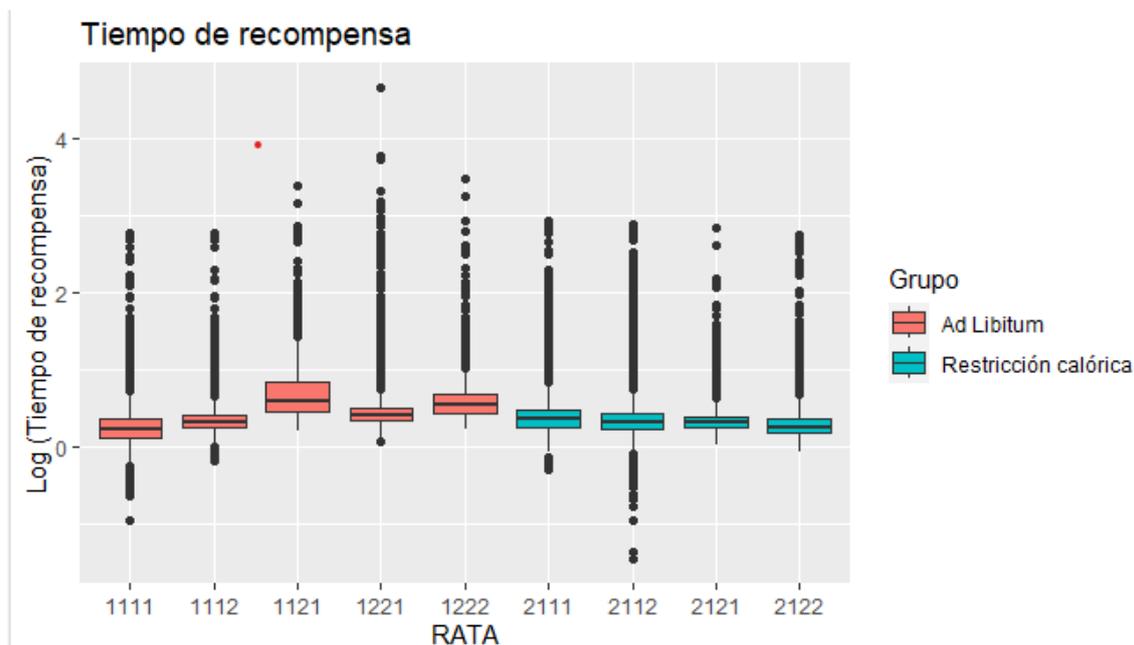


Figura 16. Diagrama de cajas que representa el tiempo de recompensa (en escala logarítmica) en los grupos AL (rojo) y RC (azul).

6. Discusión

En este estudio experimental con ratas SD, hemos observado diferencias significativas en la precisión según la disponibilidad de comida. Por una parte, la RC aumenta el porcentaje de ensayos completados por sesión, así como la probabilidad de que un ensayo se complete, en comparación con AL. Por otra parte, la RC aumenta el porcentaje de ensayos en los que obtuvieron recompensa, aunque no se han encontrado diferencias significativas en la probabilidad de obtener recompensa en un ensayo, entre el régimen RC y AL. En cuanto al número medio de bloques ejecutados por sesión, no hay diferencias significativas entre AL y RC. Hemos observado diferencias significativas en la velocidad en la toma de decisiones basadas en valor, cuando se someten a un patrón de RC del 30% en comparación con AL. La RC aumenta la velocidad, tanto en la latencia de inicio como en el tiempo de recompensa. Sin embargo, el tiempo de reacción se ve aumentado bajo un régimen RC, es decir, las ratas mantenidas con un régimen de RC son más lentas. Quizás, esta sea la causa de que las ratas mantenidas bajo RC tomen mejores decisiones en general, en comparación con AL, porque toman la decisión más lentamente.

Como se ha mencionado, no nos consta que se haya estudiado el efecto de la disponibilidad de comida sobre la toma de decisiones basadas en valor, pero sí sobre procesos cognitivos como la atención o la memoria, así como en la salud en general. Investigaciones realizadas en gusanos, ratones, e incluso primates, evidencian que un régimen de alimentación RC retrasa la tasa de envejecimiento (Simons et al., 2013; Waziry et al., 2023), aumenta la esperanza de vida (Liang et al., 2018) y, por lo tanto, las enfermedades asociadas a ella (Fusco & Pani, 2013). La RC constituye el régimen de

prevención del cáncer más potente y de acción más amplia en modelos experimentales de carcinogénesis (Hursting et al., 2003) mediante cambios en mediadores inmunológicos, metabólicos, inflamatorios y endocrinos (Xu & Rogers, 2020). En el Anexo VI se muestran los resultados de un patrón RC, sobre la esperanza de vida e incidencia de tumores en ratones. La RC mejora el aprendizaje de la extinción del miedo (Riddle et al., 2013) y la memoria (Hashimoto & Watanabe, 2005) en ratones. En humanos, la RC mejora los procesos de consolidación (Witte et al., 2009), la memoria (Popov et al., 2020; Lü et al., 2023; Arjmand et al., 2022) y la atención (Horie et al., 2016; Leclerc et al., 2020; Arjmand et al., 2022). En un estudio llevado a cabo por Pifferi et al. (2018), se observó que una RC también del 30%, aumentaba la esperanza de vida del lémur ratón gris (*Microcebus murinus*) en un 50%, al reducir las enfermedades asociadas a la edad. La RC preservaba la materia blanca, pero aceleró la pérdida de materia gris. Sin embargo, la RC no moduló el rendimiento cognitivo y conductual (Pifferi et al., 2018). Como contrapartida, en un estudio reciente, no se observó efecto de la RC en la memoria de trabajo espacial (Silver et al., 2023).

Los mecanismos subyacentes a los beneficios de la RC se basan en adaptaciones metabólicas e inmunomoduladoras (Fontana et al., 2021) que incluyen respuestas antiinflamatorias, reducción del estrés oxidativo neural, aumento de la plasticidad sináptica y neurogénesis e inducción de diversos factores de estrés y factores neurotróficos/neuroprotectores (Gillette-Guyonnet & Vellas, 2008; Gómez-Pinilla, 2008). Una hipótesis ampliamente aceptada, que comprende varios de estos procesos, sugiere que la RC promueve la hormesis, es decir, una respuesta de estrés neuronal moderada (Fusco & Pani, 2013). La RC mejora la función cognitiva mediante la modulación del sistema dopaminérgico del mesencéfalo (Cornier et al., 2009; Higgs et al., 2017). En el Anexo IV se ha incluido un esquema que resume algunas de las adaptaciones promovidas por la RC más en detalle.

La baja disponibilidad de ratas para el experimento resultó ser un inconveniente a la hora de obtener una buena representación estadística. Quizás, esta sea la razón de que los resultados no sean demasiado claros, ya que dependiendo de la variable medida, el régimen RC a veces representa una ventaja y otras veces no. También puede ser la explicación de la variación intraespecífica en los tiempos de inicio y recompensa, en ratas que han estado bajo las mismas condiciones de alimentación o ambientales.

La restricción de agua previa a la primera sesión conductual tiene el propósito de motivar a las ratas para obtenerla como recompensa. Sin embargo, evitar la necesidad de restringir el agua es una opción a considerar. Existen estudios que investigan el uso de agua no palatable, como agua con clorhidrato de quinina al 0,1% (Nicolaidis & Rowland, 1975) o ácido cítrico al 2% (Reinagel, 2018). En el experimento llevado a cabo por Reinagel (2018), concluyeron mediante la experimentación con ratas Long Evans, que la concentración adecuada de ácido cítrico era del 2%. Utilizar agua no palatable establece un límite entre la sed fisiológica y la sed hedónica, de forma que las ratas beben menos en comparación con agua sola, manteniendo el peso y la salud general. Esto tiene ventajas logísticas, por la menor necesidad de intervención. También es beneficioso para el bienestar de la rata, ya que la acidificación inhibe el crecimiento bacteriano y afecta al microbioma intestinal, esto último, protegiendo contra la diabetes tipo 1.

El presente trabajo se centra en la disponibilidad de comida, pero en un futuro, sería interesante investigar la asociación entre accesibilidad y toma de decisiones (tanto perceptivas como basadas en valor). Es posible que no sólo importe la cantidad de comida disponible, sino también la manera en que se accede al alimento. En nuestro entorno evolutivo, el acceso a la comida implicaba un esfuerzo, tanto físico como cognitivo. Era vital explorar y aprender acerca de los lugares y comportamientos que nos permitían conseguir alimentos. En las sociedades desarrolladas modernas, se tiene acceso casi libre a una enorme cantidad de alimentos. Las actividades de esfuerzo físico y cognitivo han perdido

su utilidad y significado. También resultaría interesante utilizar en nuevas investigaciones sobre la toma de decisiones, modelos de aprendizaje por refuerzo, como el modelo clásico de “Rescorla and Wagner” y sus extensiones, que describen mejor el comportamiento de la rata en la tarea, porque incluyen más parámetros, de manera que es más fácil detectar lo que varía entre la RC y AL. Estos parámetros son el aprendizaje positivo, aprendizaje negativo, persistencia en la respuesta (mide cómo de probable es que una rata siga en una alternativa, le de recompensa o no) y exploración vs explotación (mide cómo de probable es que una rata siga en una alternativa que le proporciona recompensa).

7. Conclusiones

En referencia a la precisión, la RC aumenta el porcentaje de ensayos completados por sesión, así como la probabilidad de que un ensayo se complete, en comparación con AL. La RC aumenta el porcentaje de ensayos en los que obtuvieron recompensa, aunque no se han encontrado diferencias significativas en la probabilidad de obtener recompensa en un ensayo, entre el régimen RC y AL. Tampoco hay diferencias significativas entre RC y AL en cuanto al número medio de bloques ejecutados por sesión.

La RC aumenta la velocidad, tanto en la latencia de inicio como en el tiempo de recompensa. El tiempo de reacción, sin embargo, es el único parámetro que se ve mejorado bajo el régimen AL, siendo quizás ésta la causa de que las ratas mantenidas bajo un régimen RC tomen mejores decisiones en general, en comparación con AL.

Por lo tanto, dependiendo de la variable medida, los resultados obtenidos en el experimento varían. A veces, la RC representa una ventaja, y otras veces no. Esto se debe posiblemente a la baja disponibilidad de sujetos para realizar el experimento, pues con más cantidad de ratas se podrían haber extraído conclusiones más claras. Aunque de manera general, la hipótesis preestablecida se cumple. Se concluye que hay una tendencia general a que el régimen de RC del 30% propuesto mejora la toma de decisiones basadas en valor en roedores.

8. Conclusión

En referencia á precisión, a CR aumenta a porcentaxe de probas completadas por sesión, así como a probabilidade de que se complete unha proba, en comparación con AL. A RC aumenta a porcentaxe de ensaios nos que obtiveron unha recompensa, aínda que non se atoparon diferenzas significativas na probabilidade de obter unha recompensa nun ensaio, entre o réxime RC e AL. Tampouco hai diferenzas significativas entre AL e CR en canto ao número medio de bloques executados por sesión.

RC aumenta a velocidade, tanto na latencia de inicio como no tempo de recompensa. O tempo de reacción, con todo, é o único parámetro que se mellora baixo o réxime de AL, sendo esta quizais a causa do feito de que as ratas mantidas baixo un réxime de RC toman mellores decisións en xeral, en comparación coa AL.

Polo tanto, dependendo da variable medida, os resultados obtidos no experimento varían. Ás veces RC é unha vantaxe, e ás veces non. Isto débese posiblemente á pouca dispoñibilidade de suxeitos para levar a cabo o experimento, xa que con máis ratas poderíanse sacar conclusións máis claras. Aínda que en xeral, cúmprese a hipótese preestablecida. Conclúese que hai unha tendencia xeral de que o réxime de CR proposto ao 30% mellora a toma de decisións baseada en valores nos roedores.

9. Conclusions

In reference to accuracy, CR increases the percentage of trials completed per session, as well as the probability of a trial being completed, compared to AL. CR increases the percentage of trials in which they were rewarded, although no significant differences in the probability of reward on a trial were found between the CR and AL regimen. There are also no significant differences between AL and CR in the average number of blocks performed per session.

CR increases speed in both onset latency and reward time. Reaction time, however, is the only parameter that is improved under the AL regime, perhaps the reason why rats maintained under a CR regime make better decisions overall, compared to AL.

Therefore, depending on the measured variable, the results obtained in the experiment vary. Sometimes CR is an advantage, and sometimes it is not. This is possibly due to the low availability of subjects to carry out the experiment, since with more rats clearer conclusions could have been drawn. Although in general, the pre-established hypothesis is fulfilled. It is concluded that there is a general trend that the proposed 30% CR regimen improves value-based decision-making in rodents.

10. Bibliografía

- Arjmand, G., Abbas-Zadeh, M., & Eftekhari, M. H. (2022). Effect of MIND diet intervention on cognitive performance and brain structure in healthy obese women: A randomized controlled trial. *Scientific Reports*, *12*, 2871. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04258-9>
- Bayer, H. M., & Glimcher, P. W. (2005). Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. *Neuron*, *47*(1), 129-141. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.020>
- Benson, V. L., McMahon, A. C., Khachigian, L. M., & Lowe, H. C. (2007). The streptozotocin-treated Sprague-Dawley rat: A useful model for the assessment of acute and chronic effects of myocardial ischaemia reperfusion injury in experimental diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, *4*(2), 153-154. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2007.035>
- Brower, M., Grace, M., Kotz, C. M., & Koya, V. (2015). Comparative analysis of growth characteristics of Sprague Dawley rats obtained from different sources. *Laboratory Animal Research*, *31*, 166-173. <https://doi.org/10.5625/lar.2015.31.4.166>
- Buford, T. W., & Manini, T. M. (2010). Sedentary individuals as “controls” in human studies: The correct approach? *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(34), E134. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008118107>
- Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, *92*, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- Coker, C. R., Keller, B. N., Arnold, A. C., & Silberman, Y. (2021). Impact of high fat diet and ethanol consumption on neurocircuitry regulating emotional processing and metabolic function. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *14*, 601111. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.601111>
- Cornier, M. A., Salzberg, A. K., Endly, D. C., Bessesen, D. H., Rojas, D. C., & Tregellas, J. R. (2009). The effects of overfeeding on the neuronal response to visual food cues in thin and reduced-obese individuals. *PloS ONE*, *4*(7), e6310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006310>
- Fontana, L., Ghezzi, L., Cross, A. H., & Piccio, L. (2021). Effects of dietary restriction on neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Journal of Experimental Medicine*, *218*(2), e20190086. <https://doi.org/10.1084/jem.20190086>
- Fusco, S., & Pani, G. (2013). Brain response to calorie restriction. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *70*(17), 3157-3170. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1223-y>
- Gillette-Guyonnet, S., & Vellas, B. (2008). Caloric restriction and brain function. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *11*(6), 686-692. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328313968f>
- Glimcher, P. W. (2014). Value-based decision making. En P. W. Glimcher & E. Fehr (Eds.), *Neuroeconomics* (2nd ed., pp. 373-391). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416008-8.00020-6>
- Gold, J. I., & Heekeren, H. R. (2014). Neural mechanisms for perceptual decision making. En P. W. Glimcher & E. Fehr (Eds.), *Neuroeconomics* (2nd ed., pp. 355-372). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416008-8.00019-X>
- Gómez-Pinilla, F. (2008). Brain foods: The effects of nutrients on brain function. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(7), 568-578. <https://doi.org/10.1038/nrn2421>
- Hart, R. W., Neumann, D. A., & Robertson, R. T. (Eds.). (1995). *Dietary restriction: Implications for the design and interpretation of toxicity and carcinogenicity studies*. ILSI Press.

- Hashimoto, T., & Watanabe, S. (2005). Chronic food restriction enhances memory in mice—analysis with matched drive levels. *Neuroreport*, *16*(10), 1129-1133. <https://doi.org/10.1097/00001756-200507130-00019>
- Higgs, S., Maartje, S. S., Thomas, J. M., Rotshtein, P., Lee, M., Hallschmid, M., & Dourish, C. T. (2017). Interactions between metabolic, reward and cognitive processes in appetite control: Implications for novel weight management therapies. *Journal of Psychopharmacology*, *31*(11), 1460-1474. <https://doi.org/10.1177/0269881117736917>
- Horie, N. C., Serrao, V. T., Simon, S. S., Gascon, M. R. P., dos Santos, A. X., Zambone, M. A., de Freitas, M. M. B., Cunha-Neto, E., Marques, E. L., Halpern, A., de Melo, M. E., Mancini, M. C., & Cercato, C. (2016). Cognitive effects of intentional weight loss in elderly obese individuals with mild cognitive impairment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *101*(3), 1104-1112. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2315>
- Hursting, S. D., Lavigne, J. A., Berrigan, D., Perkins, S. N., & Barrett, J. C. (2003). Calorie restriction, aging, and cancer prevention: Mechanisms of action and applicability to humans. *Annual Review of Medicine*, *54*(1), 131-152. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.54.101601.152156>
- Iannaccone, P. M., & Jacob, H. J. (2009). Rats! *Disease Models & Mechanisms*, *2*(5-6), 206-210. <https://doi.org/10.1242/dmm.002733>
- Jacob, H. J. (1999). Functional genomics and rat models. *Genome Research*, *9*(11), 1013-1016. <https://doi.org/10.1101/gr.9.11.1013>
- Kass, D. A., Duggal, P., & Cingolani, O. (2020). Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *The Lancet*, *395*(10236), 1544-1545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31024-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2)
- Kjaergaard, A. D., Teumer, A., Witte, D. R., Stanzick, K. J., Winkler, T. W., Burgess, S., & Ellervik, C. (2022). Obesity and kidney function: A two-sample Mendelian randomization study. *Clinical Chemistry*, *68*(3), 461-472. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab249>
- Leclerc, E., Trevizol, A. P., Grigolon, R. B., Subramaniapillai, M., McIntyre, R. S., Brietzke, E., & Mansur, R. B. (2020). The effect of caloric restriction on working memory in healthy non-obese adults. *CNS Spectrums*, *25*(1), 2-8. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001566>
- Liang, Y., Liu, C., Lu, M., Dong, Q., Wang, Z., Wang, Z., Xiong, W., Zhang, N., Zhou, J., Liu, Q., Wang, X., & Wang, Z. (2018). Calorie restriction is the most reasonable anti-ageing intervention: A meta-analysis of survival curves. *Scientific Reports*, *8*, 5779. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24146-z>
- Lü, W., Yu, T., & Kuang, W. (2023). Effects of dietary restriction on cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional Neuroscience*, *26*(6), 540-550. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2022.2068876>
- Martin, B., Ji, S., Maudsley, S., & Mattson, M. P. (2010). “Control” laboratory rodents are metabolically morbid: Why it matters. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(14), 6127-6133. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912955107>
- Miller, K. J., Botvinick, M. M., & Brody, C. D. (2022). Value representations in the rodent orbitofrontal cortex drive learning, not choice. *eLife*, *11*, e64575. <https://doi.org/10.7554/eLife.64575>
- Nakahara, H. I., Itoh, H., Kawagoe, R., Takikawa, Y., & Hikosaka, O. (2004). Dopamine neurons can represent context-dependent prediction error. *Neuron*, *41*(2), 269-280. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00869-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00869-9)
- Nicolaidis, S., & Rowland, N. (1975). Regulatory drinking in rats with permanent access to a bitter fluid source. *Physiology & Behavior*, *14*(6), 819-824. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(75\)90076-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(75)90076-1)

- Pan, H., Guo, R., Zhu, J., Wang, Q., Ju, Y., Xie, Y., Zheng, Y., Wang, Z., Li, T., Liu, Z., Lu, L., Li, F., Tong, B., Xiao, L., Xu, X., Li, R., Yuan, Z., Yang, H., Wang, J. ... Liu, L. (2018). A gene catalogue of the Sprague-Dawley rat gut metagenome. *GigaScience*, 7(5), giy055. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giy055>
- Pardo Vázquez, J. L. (2019). Nutrition and cognitive function: do we make worse decisions because we have too much food, too easy to get? (FOOD&COGNITION) [Memoria científico-técnica de proyecto de investigación]. Agencia Estatal de Investigación.
- Pifferi, F., Terrien, J., Marchal, J., Dal-Pan, A., Djelti, F., Hardy, I., Chahory, S., Cordonnier, N., Desquilbet, L., Hurion, M., Zahariev, A., Chery, I., Zizzari, P., Perret, M., Epelbaum, J., Blanc, S., Picq, J., Dhenain, M., & Aujard, F. (2018). Caloric restriction increases lifespan but affects brain integrity in grey mouse lemur primates. *Communications Biology*, 1, 30. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0024-8>
- Popov, A., Denisov, P., Bychkov, M., Brazhe, A., Lyukmanova, E., Shenkarev, Z., Lazareva, N., Verkhatsky, A., & Semyanov, A. (2020). Caloric restriction triggers morphofunctional remodeling of astrocytes and enhances synaptic plasticity in the mouse hippocampus. *Cell Death & Disease*, 11, 208. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2406-3>
- Reinagel, P. (2018). Training rats using water rewards without water restriction. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 84. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00084>
- Riddle, M. C., McKenna, M. C., Yoon, Y. J., Pattwell, S. S., Santos, P. M. G., Casey, B. J., & Glatt, C. E. (2013). Caloric restriction enhances fear extinction learning in mice. *Neuropsychopharmacology*, 38(6), 930-937. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.268>
- Ritskes-Hoitinga, M., Tobin, G., Jensen, T. L., & Mikkelsen, L. F. (2012). Nutrition of the the laboratory mouse. En H. J. Hedrich (Ed.), *The laboratory mouse* (2nd ed., pp. 567-599). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382008-2.00024-6>
- Schacht, R. (2017). Sociobiology. En F. M. Moghaddam (Ed.), *The SAGE encyclopedia of political behavior*. SAGE Publications. <https://doi.org/10.4135/9781483391144>
- Schipper, L., Harvey, L., van der Beek, E. M., & van Dijk, G. (2018). Home alone: A systematic review and meta-analysis on the effects of individual housing on body weight, food intake and visceral fat mass in rodents. *Obesity Reviews*, 19(5), 614-637. <https://doi.org/10.1111/obr.12663>
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593-1599. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>
- Silver, R. E., Roberts, S. B., Kramer, A. F., Chui, K. K. H., & Das, S. K. (2023). No effect of calorie restriction or dietary patterns on spatial working memory during a two-year intervention: A secondary analysis of the CALERIE trial. *The Journal of Nutrition*, 153(3), 733-740. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.01.019>
- Simons, M. J. P., Koch, W., & Verhulst, S. (2013). Dietary restriction of rodents decreases aging rate without affecting initial mortality rate—A meta-analysis. *Aging Cell*, 12(3), 410-414. <https://doi.org/10.1111/accel.12061>
- Sommer, A., & Twig, G. (2018). The impact of childhood and adolescent obesity on cardiovascular risk in adulthood: A systematic review. *Current Diabetes Reports*, 18(10), 91. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1062-9>
- Stranahan, A. M. (2022). Visceral adiposity, inflammation, and hippocampal function in obesity. *Neuropharmacology*, 205, 108920. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108920>
- Verharen, J. P. H., den Ouden, H. E. M., Adan, R. A. H., & Vanderschuren, L. J. M. J. (2020). Modulation of value-based decision making behavior by subregions of the rat prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, 237(5), 1267-1280. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05454-7>

- Waziry, R., Ryan, C. P., Corcoran, D. L., Huffman, K. M., Kobor, M. S., Kothari, M., Graf, G. H., Kraus, V. B., Kraus, W. E., Lin, D. T. S., Pieper, C. F., Ramaker, M. E., Bhapkar, M., Das, S. K., Ferrucci, L., Hastings, W. J., Kebbe, M., Parker, D. C., Racette, S. B. ... Belsky, D. W. (2023). Effect of long-term caloric restriction on DNA methylation measures of biological aging in healthy adults from the CALERIE trial. *Nature Aging*, 3(3), 248-257. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00357-y>
- Witte, A. V., Fobker, M., Gellner, R., Knecht, S., & Flöel, A. (2009). Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(4), 1255-1260. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808587106>
- Xu, W. L., Atti, A. R., Gatz, M., Pedersen, N. L., Johansson, B., & Fratiglioni, L. (2011). Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: A population-based twin study. *Neurology*, 76(18), 1568-1574. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182190d09>
- Xu, Y., & Rogers, C. J. (2020). Impact of physical activity and energy restriction on immune regulation of cancer. *Translational Cancer Research*, 9(9), 5700-5731. <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.03.38>

11. Anexos

Anexo I. Datos brutos del peso de las ratas

Tabla A1. Datos del peso (g) de las ratas macho a lo largo de la fase basal y fase experimental. En una misma caja, una rata fue marcada para distinguirla de su compañera, de tal modo que hay una “rata 1” y una “rata 2”.

Grupo	Peso (g) ratas macho					
	AL Caja 1		AL Caja 2		RC Caja 1	
	1	2	1	2	1	2
Inicio fase basal						
07/12/2022	350	262	360	354	321	370
08/12/2022	359	273	367	365	336	376
09/12/2022	364	285	379	374	341	388
10/12/2022	372	287	389	385	351	398
11/12/2022	380	290	400	395	361	409
12/12/2022	388	292	410	406	371	419
13/12/2022	397	293	418	412	377	427
14/12/2022	398	305	422	415	380	431
15/12/2022	409	316	434	427	391	442
16/12/2022	415	316	439	438	400	450
17/12/2022	421	326	446	444	406	458
18/12/2022	428	336	452	451	413	466
19/12/2022	434	346	459	457	419	474
20/12/2022	441	347	475	463	432	484
21/12/2022	442	354	480	471	434	489
Inicio fase experimental						
22/12/2022	445	359	492	474	434	484
23/12/2022	448	361	498	482	427	479
24/12/2022	452	364	505	483	427	481
25/12/2022	461	375	510	489	428	479
26/12/2022	470	385	515	494	428	477
27/12/2022	472	393	519	502	433	483
28/12/2022	476	390	531	506	436	487
29/12/2022	481	395	534	517	436	485
30/12/2022	483	395	541	518	442	487
31/12/2022	489	395	544	527	444	491
01/01/2023	491	401	553	526	448	490
02/01/2023	498	398	562	535	449	494
03/01/2023	499	401	564	538	447	493
04/01/2023	509	407	570	550	450	497
05/01/2023	511	409	571	552	453	498
06/01/2023	520	387	576	553	453	500
07/01/2023	518	371	580	556	452	497
08/01/2023	523	382	584	563	458	502

09/01/2023	528	393	587	570	462	502
10/01/2023	505	-	596	571	463	505
11/01/2023	499	-	598	571	463	504
12/01/2023	488	-	600	580	465	508
13/01/2023	504	-	607	584	465	513
14/01/2023	500	-	609	588	467	514
15/01/2023	495	-	610	591	468	514
16/01/2023	491	-	612	595	470	515
17/01/2023	484	-	593	575	459	502
18/01/2023	477	-	573	556	447	488
19/01/2023	470	-	554	536	436	475
20/01/2023	474	-	555	537	442	478
21/01/2023	479	-	556	538	448	480
22/01/2023	483	-	556	539	454	483
23/01/2023	487	-	557	540	460	485
24/01/2023	484	-	553	533	454	480
25/01/2023	482	-	550	527	447	475
26/01/2023	479	-	546	520	441	470
27/01/2023	485	-	553	525	443	475
28/01/2023	490	-	559	530	446	479
29/01/2023	496	-	566	535	448	484
30/01/2023	501	-	572	540	450	488
31/01/2023	504	-	568	543	453	491
01/02/2023	506	-	565	545	457	494
02/02/2023	509	-	561	548	460	497
03/02/2023	515	-	570	553	461	498
04/02/2023	520	-	579	557	463	499
05/02/2023	526	-	587	562	464	500
06/02/2023	531	-	596	566	465	501
07/02/2023	528	-	588	558	463	497
08/02/2023	525	-	580	549	462	494
09/02/2023	522	-	572	541	460	490
10/02/2023	529	-	579	548	463	495
11/02/2023	535	-	586	555	465	501
12/02/2023	542	-	593	562	468	506
13/02/2023	548	-	600	569	470	511
14/02/2023	543	-	593	561	469	510
15/02/2023	537	-	587	554	469	510
16/02/2023	532	-	580	546	468	509
17/02/2023	538	-	590	553	472	513
18/02/2023	544	-	600	560	477	517
19/02/2023	549	-	610	566	481	520
20/02/2023	555	-	620	573	485	524
21/02/2023	552	-	613	566	483	522
22/02/2023	548	-	606	559	480	521
23/02/2023	545	-	599	552	478	519

24/02/2023	551	-	606	559	482	524
25/02/2023	557	-	613	565	485	529
26/02/2023	562	-	620	572	489	534
27/02/2023	568	-	627	578	492	539
28/02/2023	562	-	619	567	488	534
01/03/2023	555	-	611	556	484	529
02/03/2023	549	-	603	545	480	524
03/03/2023	541	-	591	537	469	520
04/03/2023	-	-	-	-	-	-
05/03/2023	-	-	-	-	-	-
06/03/2023	568	-	624	565	492	537
07/03/2023	557	-	617	552	483	532
08/03/2023	554	-	615	545	483	531
09/03/2023	550	-	610	538	478	530
10/03/2023	555	-	617	543	481	534
11/03/2023	560	-	624	548	484	538
12/03/2023	565	-	631	553	487	542
13/03/2023	570	-	638	558	490	546
14/03/2023	561	-	625	548	487	543
15/03/2023	555	-	619	541	481	539
16/03/2023	548	-	612	533	475	535
17/03/2023	559	-	622	544	484	545
18/03/2023	569	-	632	555	493	554
19/03/2023	580	-	642	566	502	564
20/03/2023	590	-	652	577	511	573
21/03/2023	569	-	642	554	500	563
22/03/2023	566	-	632	549	499	560
23/03/2023	563	-	621	543	498	556
24/03/2023	568	-	626	547	504	559
25/03/2023	566	-	625	548	502	556
26/03/2023	565	-	625	548	500	553
27/03/2023	563	-	624	549	498	550
28/03/2023	552	-	614	536	478	535
29/03/2023	587	-	654	584	528	586
30/03/2023	596	-	657	593	525	583
31/03/2023	605	-	660	602	522	580
01/04/2023	611	-	666	607	526	585
02/04/2023	617	-	673	612	529	590
03/04/2023	623	-	679	617	533	595
04/04/2023	626	-	683	620	530	591
05/04/2023	628	-	686	623	527	586
06/04/2023	628	-	690	624	527	587
07/04/2023	629	-	692	625	528	588
08/04/2023	629	-	695	625	528	588
09/04/2023	629	-	697	626	528	589
10/04/2023	630	-	704	628	529	591

11/04/2023	637	-	701	634	532	595
12/04/2023	644	-	706	633	528	596
13/04/2023	646	-	707	637	535	600
14/04/2023	650	-	704	636	535	602
15/04/2023	654	-	700	635	536	603
16/04/2023	657	-	697	634	536	605
17/04/2023	661	-	693	633	536	606
18/04/2023	663	-	705	637	534	602
19/04/2023	665	-	717	641	531	598
20/04/2023	670	-	720	641	535	602
21/04/2023	675	-	723	641	539	605
22/04/2023	675	-	727	643	540	604
23/04/2023	676	-	730	644	541	603
24/04/2023	676	-	735	646	542	602
25/04/2023	679	-	737	649	546	605
26/04/2023	682	-	738	653	550	609
27/04/2023	685	-	740	656	554	612
28/04/2023	686	-	741	657	555	612
29/04/2023	686	-	741	658	555	612
30/04/2023	687	-	742	660	556	612
01/05/2023	688	-	743	661	557	611
02/05/2023	689	-	744	663	558	611

Tabla A2. Datos del peso (g) de las ratas hembra a lo largo de la fase basal y fase experimental. En una misma caja, una rata fue marcada para distinguirla de su compañera, de tal modo que hay una "rata 1" y una "rata 2".

Grupo	Peso (g) ratas hembra			
	AL		RC	
	1	2	1	2
Inicio fase basal				
17/01/2023	247	284	283	240
18/01/2023	252	285	289	240
19/01/2023	257	281	289	243
20/01/2023	268	294	293	244
21/01/2023	273	294	299	248
22/01/2023	278	295	306	252
23/01/2023	283	295	312	256
24/01/2023	287	307	313	257
25/01/2023	290	306	320	260
26/01/2023	291	306	321	268
Inicio fase experimental				
27/01/2023	290	306	319	264
28/01/2023	288	307	317	260
29/01/2023	287	307	314	256
30/01/2023	285	307	312	252
31/01/2023	293	311	310	251

01/02/2023	301	314	307	249
02/02/2023	295	314	313	253
03/02/2023	302	316	311	251
04/02/2023	304	319	312	253
05/02/2023	307	322	313	256
06/02/2023	309	325	314	258
07/02/2023	314	325	315	257
08/02/2023	318	325	315	256
09/02/2023	314	326	315	255
10/02/2023	314	330	315	258
11/02/2023	316	333	316	258
12/02/2023	318	335	316	257
13/02/2023	320	338	317	257
14/02/2023	315	335	317	260
15/02/2023	317	337	315	256
16/02/2023	322	336	314	255
17/02/2023	320	340	314	257
18/02/2023	322	341	316	256
19/02/2023	325	341	318	256
20/02/2023	327	342	320	255
21/02/2023	325	343	320	259
22/02/2023	323	344	320	258
23/02/2023	301	332	307	247
24/02/2023	298	330	305	244
25/02/2023	296	327	304	242
26/02/2023	293	325	302	239
27/02/2023	290	322	300	236
28/02/2023	280	311	292	227
01/03/2023	285	307	291	232
02/03/2023	275	300	283	226
03/03/2023	274	302	282	225
04/03/2023	279	305	285	227
05/03/2023	283	308	288	230
06/03/2023	288	311	291	232
07/03/2023	276	304	285	226
08/03/2023	271	298	280	223
09/03/2023	262	290	275	216
10/03/2023	258	287	272	214
11/03/2023	266	295	277	219
12/03/2023	274	303	282	225
13/03/2023	282	311	287	230
14/03/2023	273	302	288	230
15/03/2023	275	299	284	230
16/03/2023	278	302	282	228
17/03/2023	272	298	275	224
18/03/2023	286	307	285	231

19/03/2023	300	316	295	238
20/03/2023	314	325	305	245
21/03/2023	316	327	308	247
22/03/2023	319	330	310	248
23/03/2023	321	332	313	250
24/03/2023	325	338	313	249
25/03/2023	328	338	314	249
26/03/2023	330	338	315	250
27/03/2023	333	338	316	250
28/03/2023	334	343	317	253
29/03/2023	335	348	318	255
30/03/2023	336	348	321	257
31/03/2023	336	347	324	258
01/04/2023	336	349	325	258
02/04/2023	336	350	325	258
03/04/2023	336	352	326	258
04/04/2023	339	351	325	257
05/04/2023	341	349	323	255
06/04/2023	341	347	321	253
07/04/2023	341	344	319	251
08/04/2023	340	341	316	248
09/04/2023	340	337	313	245
10/04/2023	342	360	332	264
11/04/2023	345	358	332	262
12/04/2023	348	355	332	260
13/04/2023	347	353	331	260
14/04/2023	348	356	333	262
15/04/2023	350	359	336	263
16/04/2023	351	361	338	265
17/04/2023	352	364	340	266
18/04/2023	348	364	340	267
19/04/2023	343	363	340	268
20/04/2023	347	362	340	268
21/04/2023	350	360	339	267
22/04/2023	350	360	340	267
23/04/2023	351	359	340	267
24/04/2023	351	359	341	267
25/04/2023	351	362	341	264
26/04/2023	351	365	340	260
27/04/2023	353	364	341	266
28/04/2023	354	362	341	272
29/04/2023	354	365	342	273
30/04/2023	355	368	343	274
01/05/2023	355	371	344	275
02/05/2023	355	374	345	276

Anexo II. Datos brutos de la comida

Tabla A3. Datos del peso de la comida (g) de las ratas macho a lo largo de la fase basal y fase experimental.

Grupo	Peso comida (g) ratas macho					
	AL Caja 1		AL Caja 2		RC Caja 1	
	1	2	1	2	1	2
Inicio fase basal 07/12/2022	200	200	200	200	200	200
08/12/2022	175	180	172	170	171	172
09/12/2022	147	154	142	138	145	141
10/12/2022	120	135	112	105	116	111
11/12/2022	94	116	82	73	86	81
12/12/2022	67	97	52	40	57	51
13/12/2022	172	185	167	166	170	169
14/12/2022	145	159	135	131	139	136
15/12/2022	118	139	107	100	110	109
16/12/2022	93	113	75	66	82	81
17/12/2022	173	171	168	167	170	169
18/12/2022	146	142	136	135	140	138
19/12/2022	119	113	104	102	110	107
20/12/2022	93	92	70	71	77	75
21/12/2022	68	70	38	39	50	45
Inicio fase experimental 22/12/2022	175	177	171	170	0	0
23/12/2022	179	128	138	139	0	0
24/12/2022	153	104	106	108	0	0
25/12/2022	125	76	72	77	0	0
26/12/2022	96	48	38	45	0	0
27/12/2022	176	171	167	169	0	0
28/12/2022	150	152	133	140	0	0
29/12/2022	123	128	102	108	0	0
30/12/2022	97	106	72	78	0	0
31/12/2022	71	88	40	47	0	0
01/01/2023	46	65	168	172	0	0
02/01/2023	20	44	134	135	0	0
03/01/2023	174	179	102	104	0	0
04/01/2023	146	155	73	72	0	0
05/01/2023	123	128	42	42	0	0
06/01/2023	97	103	170	173	0	0
07/01/2023	67	91	137	134	0	0
08/01/2023	40	-	106	103	0	0
09/01/2023	13	-	74	72	0	0
10/01/2023	182	-	42	42	0	0
11/01/2023	165	-	169	167	0	0
12/01/2023	153	-	140	139	0	0

13/01/2023	136	-	108	106	0	0
14/01/2023	114	-	78	74	0	0
15/01/2023	91	-	48	42	0	0
16/01/2023	69	-	18	10	0	0
17/01/2023	52	-	176	175	0	0
18/01/2023	41	-	165	162	0	0
19/01/2023	27	-	158	153	6	6
20/01/2023	186	-	150	142	6	8
21/01/2023	161	-	125	117	0	0
22/01/2023	135	-	101	91	0	0
23/01/2023	110	-	76	66	0	5
24/01/2023	94	-	66	55	2	0
25/01/2023	73	-	55	48	5	8
26/01/2023	65	-	45	34	6	7
27/01/2023	173	-	172	172	0	0
28/01/2023	146	-	144	143	0	0
29/01/2023	119	-	116	115	0	0
30/01/2023	92	-	88	86	0	3
31/01/2023	62	-	58	57	0	0
01/02/2023	32	-	28	27	0	0
02/02/2023	180	-	186	175	0	0
03/02/2023	165	-	169	160	0	0
04/02/2023	136	-	137	128	0	0
05/02/2023	108	-	104	97	0	0
06/02/2023	79	-	72	65	0	0
07/02/2023	62	-	58	49	0	0
08/02/2023	45	-	38	34	6	8
09/02/2023	27	-	23	22	4	3
10/02/2023	183	-	181	184	6	3
11/02/2023	153	-	149	151	0	0
12/02/2023	124	-	118	119	0	0
13/02/2023	94	-	86	86	0	0
14/02/2023	73	-	64	66	0	0
15/02/2023	53	-	45	50	0	0
16/02/2023	32	-	25	32	0	3
17/02/2023	183	-	179	181	0	0
18/02/2023	154	-	146	149	0	0
19/02/2023	125	-	112	118	0	0
20/02/2023	96	-	79	86	0	0
21/02/2023	76	-	58	67	0	0
22/02/2023	56	-	36	48	0	0
23/02/2023	180	-	179	184	0	0
24/02/2023	161	-	163	170	6	7
25/02/2023	134	-	132	138	0	0
26/02/2023	107	-	100	107	0	0
27/02/2023	80	-	69	75	0	0

28/02/2023	61	-	50	58	0	0
01/03/2023	185	-	185	186	3	7
02/03/2023	171	-	167	170	4	3
03/03/2023	155	-	148	159	4	3
04/03/2023	-	-	-	-	-	-
05/03/2023	-	-	-	-	-	-
06/03/2023	74	-	54	77	0	0
07/03/2023	181	-	181	179	0	0
08/03/2023	165	-	160	164	0	0
09/03/2023	146	-	134	144	0	0
10/03/2023	121	-	106	117	0	0
11/03/2023	97	-	78	91	0	0
12/03/2023	72	-	49	64	0	0
13/03/2023	47	-	21	37	0	0
14/03/2023	181	-	174	184	0	0
15/03/2023	165	-	154	173	0	0
16/03/2023	149	-	133	161	9	6
17/03/2023	132	-	113	145	2	0
18/03/2023	109	-	86	119	-	-
19/03/2023	87	-	58	93	-	-
20/03/2023	64	-	31	67	0	0
21/03/2023	175	-	166	172	0	0
22/03/2023	157	-	147	154	0	0
23/03/2023	138	-	127	136	1	0
24/03/2023	120	-	108	117	3	3
25/03/2023	97	-	82	90	-	-
26/03/2023	73	-	55	63	-	-
27/03/2023	50	-	29	36	0	0
28/03/2023	182	-	178	175	0	0
29/03/2023	165	-	152	151	0	0
30/03/2023	133	-	122	116	0	0
31/03/2023	100	-	92	81	0	0
01/04/2023	-	-	-	-	-	-
02/04/2023	-	-	-	-	-	-
03/04/2023	106	-	102	97	0	0
04/04/2023	76	-	68	65	0	0
05/04/2023	45	-	33	32	0	0
06/04/2023	171	-	169	170	0	0
07/04/2023	142	-	137	141	0	0
08/04/2023	113	-	106	111	0	0
09/04/2023	84	-	74	82	0	0
10/04/2023	55	-	43	52	0	0
11/04/2023	179	-	170	171	0	0
12/04/2023	152	-	138	142	0	0
13/04/2023	124	-	109	114	0	0
14/04/2023	95	-	82	87	0	0

15/04/2023	67	-	55	59	0	0
16/04/2023	38	-	27	32	0	0
17/04/2023	9	-	0	4	0	0
18/04/2023	171	-	170	171	0	0
19/04/2023	142	-	139	141	0	0
20/04/2023	115	-	104	111	0	0
21/04/2023	87	-	69	81	0	0
22/04/2023	172	-	168	171	-	-
23/04/2023	142	-	138	144	-	-
24/04/2023	113	-	108	117	0	0
25/04/2023	87	-	79	88	0	0
26/04/2023	61	-	49	58	0	0
27/04/2023	172	-	169	173	0	0
28/04/2023	143	-	137	142	0	0
29/04/2023	120	-	111	117	-	-
30/04/2023	97	-	84	93	-	-
01/05/2023	74	-	58	68	-	-
02/05/2023	33	-	11	25	0	0

Tabla A4. Datos de la ingesta de la comida (g) de las ratas macho a lo largo de la fase basal y fase experimental:

Grupo	Ingesta (g)					
	AL Caja 1		AL Caja 2		RC Caja 1	
	1	2	1	2	1	2
Inicio fase basal 07/12/2022	-	-	-	-	-	-
08/12/2022	25	20	28	30	29	28
09/12/2022	28	26	30	32	26	31
10/12/2022	27	19	30	33	29	30
11/12/2022	27	19	30	33	29	30
12/12/2022	27	19	30	33	29	30
13/12/2022	28	15	33	34	30	31
14/12/2022	27	26	32	35	31	33
15/12/2022	27	20	28	31	29	27
16/12/2022	25	26	32	34	28	28
17/12/2022	27	29	32	33	30	31
18/12/2022	27	29	32	33	30	31
19/12/2022	27	29	32	33	30	31
20/12/2022	26	21	34	31	33	32
21/12/2022	25	22	32	32	27	30
Inicio fase experimental 22/12/2022	25	23	29	30	21	21
23/12/2022	25	23	33	31	21	21
24/12/2022	26	24	32	31	21	21
25/12/2022	29	28	34	32	21	21

26/12/2022	29	28	34	32	21	21
27/12/2022	24	29	33	31	21	21
28/12/2022	26	19	34	29	21	21
29/12/2022	27	24	31	32	21	21
30/12/2022	26	22	30	30	21	21
31/12/2022	26	18	32	31	21	21
01/01/2023	25	23	32	28	21	21
02/01/2023	26	21	34	37	21	21
03/01/2023	26	21	32	31	21	21
04/01/2023	28	24	29	32	21	21
05/01/2023	23	27	31	30	21	21
06/01/2023	26	25	30	27	21	21
07/01/2023	30	12	33	39	21	21
08/01/2023	27	-	32	31	21	21
09/01/2023	27	-	32	31	21	21
10/01/2023	18	-	32	30	21	21
11/01/2023	17	-	31	33	21	21
12/01/2023	12	-	29	28	21	21
13/01/2023	17	-	32	33	21	21
14/01/2023	22	-	30	32	21	21
15/01/2023	22	-	30	32	21	21
16/01/2023	22	-	30	32	21	21
17/01/2023	17	-	24	25	21	21
18/01/2023	11	-	11	13	21	21
19/01/2023	14	-	7	9	15	15
20/01/2023	14	-	8	11	15	13
21/01/2023	25	-	25	25	21	21
22/01/2023	25	-	25	25	21	21
23/01/2023	85	-	51	41	21	16
24/01/2023	16	-	10	11	19	21
25/01/2023	21	-	11	7	16	13
26/01/2023	8	-	10	14	15	14
27/01/2023	27	-	28	29	21	21
28/01/2023	27	-	28	29	21	21
29/01/2023	27	-	28	29	21	21
30/01/2023	27	-	28	29	21	18
31/01/2023	30	-	30	30	21	21
01/02/2023	30	-	30	30	21	21
02/02/2023	20	-	14	25	21	21
03/02/2023	15	-	17	15	21	21
04/02/2023	29	-	32	32	21	21
05/02/2023	29	-	32	32	21	21
06/02/2023	29	-	32	32	21	21
07/02/2023	17	-	14	16	21	21
08/02/2023	17	-	20	15	15	13
09/02/2023	18	-	15	12	17	18

10/02/2023	17	-	19	16	15	18
11/02/2023	30	-	32	33	21	21
12/02/2023	30	-	32	33	21	21
13/02/2023	30	-	32	33	21	21
14/02/2023	21	-	22	20	21	21
15/02/2023	20	-	19	16	21	21
16/02/2023	21	-	20	18	21	18
17/02/2023	17	-	21	19	21	21
18/02/2023	29	-	33	32	21	21
19/02/2023	29	-	33	32	21	21
20/02/2023	29	-	33	32	21	21
21/02/2023	20	-	22	19	21	21
22/02/2023	20	-	22	19	21	21
23/02/2023	20	-	21	16	21	21
24/02/2023	19	-	16	14	15	14
25/02/2023	27	-	31	32	21	21
26/02/2023	27	-	31	32	21	21
27/02/2023	27	-	31	32	21	21
28/02/2023	19	-	19	17	21	21
01/03/2023	15	-	15	14	18	14
02/03/2023	14	-	18	16	17	18
03/03/2023	16	-	19	11	17	18
04/03/2023	-	-	-	-	-	-
05/03/2023	-	-	-	-	-	-
06/03/2023	-	-	-	-	-	-
07/03/2023	19	-	19	21	21	21
08/03/2023	16	-	21	15	21	21
09/03/2023	19	-	26	20	21	21
10/03/2023	25	-	28	27	21	21
11/03/2023	25	-	28	27	21	21
12/03/2023	25	-	28	27	21	21
13/03/2023	25	-	28	27	21	21
14/03/2023	19	-	26	16	21	21
15/03/2023	16	-	21	12	21	21
16/03/2023	16	-	21	12	12	15
17/03/2023	17	-	20	16	19	21
18/03/2023	23	-	27	26	-	-
19/03/2023	23	-	27	26	-	-
20/03/2023	23	-	27	26	21	21
21/03/2023	25	-	34	28	21	21
22/03/2023	19	-	20	18	21	21
23/03/2023	19	-	20	18	20	21
24/03/2023	18	-	19	19	18	18
25/03/2023	23	-	26	27	-	-
26/03/2023	23	-	26	27	-	-
27/03/2023	23	-	26	27	21	21

28/03/2023	18	-	22	25	21	21
29/03/2023	17	-	26	24	21	21
30/03/2023	33	-	30	35	21	21
31/03/2023	33	-	30	35	21	21
01/04/2023	-	-	-	-	-	-
02/04/2023	-	-	-	-	-	-
03/04/2023	-	-	-	-	21	21
04/04/2023	31	-	35	33	21	21
05/04/2023	31	-	35	33	21	21
06/04/2023	29	-	31	30	21	21
07/04/2023	29	-	31	30	21	21
08/04/2023	29	-	31	30	21	21
09/04/2023	29	-	31	30	21	21
10/04/2023	29	-	31	30	21	21
11/04/2023	21	-	30	29	21	21
12/04/2023	27	-	32	29	21	21
13/04/2023	28	-	29	28	21	21
14/04/2023	29	-	27	28	21	21
15/04/2023	29	-	27	28	21	21
16/04/2023	29	-	27	28	21	21
17/04/2023	29	-	27	28	21	21
18/04/2023	29	-	31	30	21	21
19/04/2023	29	-	31	30	21	21
20/04/2023	28	-	35	30	21	21
21/04/2023	28	-	35	30	21	21
22/04/2023	28	-	32	29	-	-
23/04/2023	29	-	30	30	-	-
24/04/2023	29	-	30	30	21	21
25/04/2023	26	-	30	30	21	21
26/04/2023	26	-	30	30	21	21
27/04/2023	28	-	31	27	21	21
28/04/2023	29	-	32	31	21	21
29/04/2023	23	-	26	25	-	-
30/04/2023	23	-	26	25	-	-
01/05/2023	23	-	26	25	-	-

Tabla A5. Cálculo de la ingesta promedio de las ratas macho RC durante la fase basal

Grupo RC Caja 1	
Rata 1	Rata 2
29	30

Tabla A6. Cálculo de la restricción calórica propuesta (30%) sobre el valor promedio, para las ratas macho.

Grupo RC Caja 1	
Rata 1	Rata 2
21	21

Tabla A7. Datos del peso de la comida (g) de las ratas hembra a lo largo de la fase basal y fase experimental.

	Peso comida (g)			
	Grupo AL		Grupo RC	
	Rata 1	Rata 2	Rata 1	Rata 2
Inicio fase basal				
17/01/2023	171	174	177	178
18/01/2023	145	152	153	160
19/01/2023	120	133	129	139
20/01/2023	94	110	107	123
21/01/2023	72	90	83	104
22/01/2023	49	71	59	86
23/01/2023	27	51	35	67
24/01/2023	177	176	179	187
25/01/2023	157	158	152	167
26/01/2023	137	136	128	146
Inicio fase experimental				
27/01/2023	122	119	0	0
28/01/2023	106	103	0	0
29/01/2023	91	86	0	0
30/01/2023	75	69	6	6
31/01/2023	51	49	0	0
01/02/2023	26	29	0	0
02/02/2023	178	181	0	0
03/02/2023	157	161	0	0
04/02/2023	134	141	0	0
05/02/2023	110	120	0	0
06/02/2023	87	100	0	0
07/02/2023	67	79	0	0
08/02/2023	43	59	0	0
09/02/2023	24	41	0	0
10/02/2023	180	173	0	0
11/02/2023	160	152	0	0
12/02/2023	139	132	0	0
13/02/2023	119	111	0	0
14/02/2023	182	178	0	0
15/02/2023	162	157	0	0
16/02/2023	142	138	0	0
17/02/2023	120	119	0	0

18/02/2023	102	98	0	0
19/02/2023	85	78	0	0
20/02/2023	67	57	0	0
21/02/2023	179	182	0	0
22/02/2023	162	164	0	0
23/02/2023	152	147	0	0
24/02/2023	140	133	0	0
25/02/2023	128	118	0	0
26/02/2023	116	104	0	0
27/02/2023	104	89	0	3
28/02/2023	98	82	7	8
01/03/2023	91	76	6	5
02/03/2023	83	69	9	6
03/03/2023	72	57	6	6
04/03/2023	179	182	0	0
05/03/2023	159	164	0	0
06/03/2023	138	146	0	0
07/03/2023	132	137	5	6
08/03/2023	125	128	7	6
09/03/2023	120	122	8	6
10/03/2023	115	114	7	5
11/03/2023	94	92	0	0
12/03/2023	73	71	0	0
13/03/2023	52	49	0	0
14/03/2023	188	186	0	0
15/03/2023	171	178	4	3
16/03/2023	158	165	7	5
17/03/2023	148	153	5	4
18/03/2023	125	133	0	0
19/03/2023	101	114	0	0
20/03/2023	78	94	0	0
21/03/2023	52	68	0	0
22/03/2023	26	41	0	0
23/03/2023	188	186	0	0
24/03/2023	164	165	0	0
25/03/2023	144	145	0	0
26/03/2023	123	124	0	0
27/03/2023	103	104	0	0
28/03/2023	81	84	0	0
29/03/2023	59	64	0	0
30/03/2023	181	179	0	0
31/03/2023	162	157	0	0
01/04/2023	168	165	0	0
02/04/2023	135	130	0	0
03/04/2023	103	95	0	0
04/04/2023	83	79	0	0

05/04/2023	63	62	0	0
06/04/2023	173	172	0	0
07/04/2023	154	154	0	0
08/04/2023	135	135	0	0
09/04/2023	116	116	0	0
10/04/2023	106	106	0	0
11/04/2023	88	87	0	0
12/04/2023	70	67	0	0
13/04/2023	179	184	0	0
14/04/2023	160	165	0	0
15/04/2023	141	146	0	0
16/04/2023	122	126	0	0
17/04/2023	103	107	0	0
18/04/2023	83	85	0	0
19/04/2023	62	63	0	0
20/04/2023	-	-	0	0
21/04/2023	165	171	0	0
22/04/2023	148	151	0	0
23/04/2023	130	132	0	0
24/04/2023	113	112	0	0
25/04/2023	94	95	0	0
26/04/2023	74	80	0	0
27/04/2023	56	62	0	0
28/04/2023	40	42	0	0
29/04/2023	182	181	0	0
30/04/2023	163	163	0	0
01/05/2023	145	144	0	0
02/05/2023	126	125	0	0

Tabla A8. Datos de la ingesta (g) de la comida de las ratas hembra a lo largo de la fase basal y fase experimental.

Grupo	Ingesta (g)			
	AL		RC	
	1	2	1	2
Inicio fase basal				
17/01/2023	29	26	23	22
18/01/2023	26	22	24	18
19/01/2023	25	19	24	21
20/01/2023	26	23	22	16
21/01/2023	22	20	24	19
22/01/2023	22	20	24	19
23/01/2023	22	20	24	19
24/01/2023	23	24	21	13
25/01/2023	20	18	27	20
26/01/2023	20	22	24	21

Inicio fase experimental 27/01/2023	16	17	17	13
28/01/2023	16	17	17	13
29/01/2023	16	17	17	13
30/01/2023	16	17	11	11
31/01/2023	25	20	17	13
01/02/2023	25	20	17	13
02/02/2023	22	19	17	13
03/02/2023	21	20	17	13
04/02/2023	23	20	17	13
05/02/2023	23	20	17	13
06/02/2023	23	20	17	13
07/02/2023	20	21	17	13
08/02/2023	24	20	17	13
09/02/2023	19	18	17	13
10/02/2023	20	27	17	13
11/02/2023	20	21	17	13
12/02/2023	20	21	17	13
13/02/2023	20	21	17	13
14/02/2023	18	22	17	13
15/02/2023	20	21	17	13
16/02/2023	20	19	17	13
17/02/2023	22	19	17	13
18/02/2023	18	21	17	13
19/02/2023	18	21	17	13
20/02/2023	18	21	17	13
21/02/2023	21	18	17	13
22/02/2023	17	18	17	13
23/02/2023	10	17	17	13
24/02/2023	12	15	17	13
25/02/2023	12	15	17	13
26/02/2023	12	15	17	13
27/02/2023	12	15	17	10
28/02/2023	6	7	10	5
01/03/2023	7	6	11	8
02/03/2023	8	7	8	11
03/03/2023	11	12	11	11
04/03/2023	21	18	17	13
05/03/2023	21	18	17	13
06/03/2023	21	18	17	13
07/03/2023	6	9	12	7
08/03/2023	7	9	10	7
09/03/2023	5	6	9	7
10/03/2023	5	8	10	8
11/03/2023	21	22	17	13
12/03/2023	21	22	17	13

13/03/2023	21	22	17	13
14/03/2023	12	14	17	13
15/03/2023	17	8	13	10
16/03/2023	13	13	6	5
17/03/2023	10	12	12	9
18/03/2023	23	20	17	13
19/03/2023	23	20	17	13
20/03/2023	23	20	17	13
21/03/2023	26	27	17	13
22/03/2023	26	27	17	13
23/03/2023	12	14	17	13
24/03/2023	24	21	17	13
25/03/2023	20	20	17	13
26/03/2023	20	20	17	13
27/03/2023	20	20	17	13
28/03/2023	22	20	17	13
29/03/2023	22	20	17	13
30/03/2023	19	21,5	17	13
31/03/2023	19	22	17	13
01/04/2023	32	35	17	13
02/04/2023	32	35	17	13
03/04/2023	32	35	17	13
04/04/2023	20	17	17	13
05/04/2023	20	17	17	13
06/04/2023	27	28	17	13
07/04/2023	19	19	17	13
08/04/2023	19	19	17	13
09/04/2023	19	19	17	13
10/04/2023	10	10	17	13
11/04/2023	18	20	17	13
12/04/2023	18	20	17	13
13/04/2023	21	16	17	13
14/04/2023	19	19	17	13
15/04/2023	19	19	17	13
16/04/2023	19	19	17	13
17/04/2023	19	19	17	13
18/04/2023	21	22	17	13
19/04/2023	21	22	17	13
20/04/2023	-	-	17	13
21/04/2023	35	29	17	13
22/04/2023	17	20	17	13
23/04/2023	17	20	17	13
24/04/2023	17	20	17	13
25/04/2023	19	17	17	13
26/04/2023	20	15	17	13
27/04/2023	18	18	17	13

28/04/2023	16	20	17	13
29/04/2023	19	19	17	13
30/04/2023	19	19	17	13
01/05/2023	19	19	17	13
02/05/2023	19	19	17	13

Tabla A9. Cálculo de la ingesta promedio (g) de las ratas RC hembra durante la fase basal

RC	
Rata 1	Rata 2
23.7	18.7

Tabla A10. Cálculo de la restricción calórica propuesta (30%) sobre el valor promedio de 10 días, para las ratas hembra.

RC	
Rata 1	Rata 2
17	13

Anexo III. Propiedades de la comida utilizada en el experimento

Pienso completo para roedores (cría y mantenimiento).

Composición: Trigo, maíz, harinillas de trigo, harina de extracción de soja descascaradas y tostadas, gluten de maíz, aceite de soja, carbonato cálcico, fosfato dicálcico mineral, levaduras, cloruro sódico, pienso de gluten de maíz, óxido de magnesio.

Tabla A11. Aditivos nutricionales de la comida.

Aditivos nutricionales		Unidades
Vitamina A	15.000	U.I.
Vitamina D ₃	1.500	U.I.
Fe	50	mg
Mn	44	mg
Zn	31	mg
Cu	7	mg
I	6.2	mg

Tabla A12. Aditivos tecnológicos de la comida.

Aditivos tecnológicos		Unidades
Sepiolita	975	mg

Tabla A13. Componentes analíticos de la comida.

Componentes analíticos		Unidades
Humedad	12.00	%
Proteína bruta	18.50	%
Grasa bruta	5.50	%
Fibra bruta	4.50	%
Ceniza bruta	6.00	%

Anexo IV. Mecanismos antiinflamatorios promovidos por la RC (Fontana et al., 2021)

En la Figura A3 se representan los mecanismos que median los efectos antiinflamatorios de la RC. La RC disminuye el tejido adiposo, por lo tanto, disminuye las adipoquinas (el tejido adiposo es una fuente de adipoquinas, unos mediadores proinflamatorios, como la adiponectina). Al disminuir el tejido adiposo, también disminuyen marcadores de inflamación sistémica como la proteína C reactiva (CRP) o el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α). La RC disminuye los niveles de leptina y de IL-6 (mediador inflamatorio).

La RC disminuye la formación de productos finales de glicación avanzada (AGEs), que se unen a su receptor RAGEs, y éste aumenta las citoquinas y la generación de especies reactivas al oxígeno (ROS). La RC disminuye la glucosa, y aumenta la enzima superóxido dismutasa-2 (SOD2), una enzima anticoagulante.

La RC aumenta los niveles de corticoesteroides, hormonas con acción antiinflamatoria e inmunomoduladora. Disminuye los niveles de NF κ B (involucrado en la proliferación celular).

La RC aumenta la actividad parasimpática, y disminuye las células senescentes, las cuales aumentan el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). La RC cambia el microbioma intestinal. Aumentan cepas bacterianas antiinflamatorias, como el género *Lactobacillus sp.* o *Firmicutes sp.* Aumenta las células T reguladoras (Treg) y disminuye las células T productoras de IL-17 (Th17).

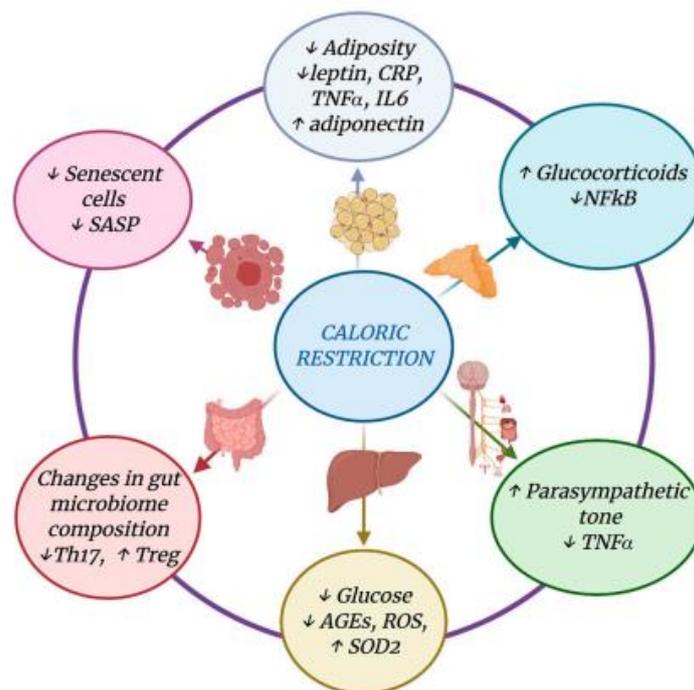


Figura A3. Principales mecanismos mediadores de los efectos antiinflamatorios de la RC. Se representan las vías metabólica, hormonal, microbiota intestinal e inmune/inflamatoria (Fontana et al., 2021).

Anexo V. Sistema dopaminérgico del mesencéfalo (Glimcher, 2014)

En la Figura A4 se representa el sistema dopaminérgico del mesencéfalo, que participa en el “circuito de valoración” del proceso de toma de decisiones basadas en valor. Se encarga de formar los valores a partir de la experiencia. Se observan 3 cúmulos de neuronas dopaminérgicas en el centro del mesencéfalo, que envían mediante largos axones, información al córtex frontal, cuerpo estriado (núcleo caudado, putamen y núcleo Accumbens), hipocampo y amígdala.

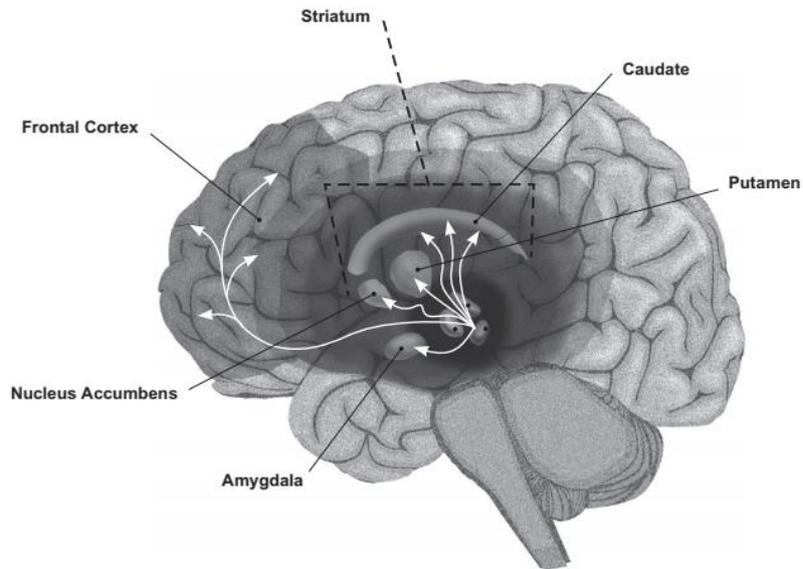


Figura A4. Sistema dopaminérgico del mesencéfalo. Se observan los 3 cúmulos de neuronas dopaminérgicas en el centro del mesencéfalo (Glimcher, 2014).

Anexo VI. Comparación entre ratones B6C3F1 alimentados bajo un régimen ad libitum y alimentados bajo RC (Hart et al., 1995).

La RC produjo una reducción del peso corporal en comparación con la alimentación ad libitum, así como una disminución de la incidencia de tumores hepáticos en ambos sexos. También disminuyó la incidencia de tumores pulmonares en los machos y de linfomas malignos en las hembras. La restricción alimentaria aumentó la esperanza de vida, especialmente en las hembras.

Tabla A14. Algunos efectos de patrones de alimentación en ratones B6C3F1, sobre la esperanza de vida e incidencia de tumores. Adaptado de Hart et al. (1995).

Tipo de tumor y supervivencia	Machos		Hembras	
	AL	RC	AL	RC
Tumores hepáticos (%)	54	22	45	8
Tumores pulmonares (%)	28	17	2	12
Linfomas malignos (%)	9	8	16	4
Hemangiosarcoma (%)	5	2	8	2
Supervivencia (%)	80	88	65	94