



Trastorno por consumo de dietas ricas en grasas saturadas: efectos moduladores del $\Delta 9$ -THC

Disorder caused by consumption of diets rich in saturated fats: modulating effects of $\Delta 9$ -THC

Nuria del Olmo Izquierdo

Departamento de Psicobiología Facultad de Psicología. Universidad Nacional de Educación a Distancia

KEYWORDS

Saturated and unsaturated high fat diets (HFD)
Food-addiction
 $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC)
Self-administration
Reinforcement

ABSTRACT

Beyond contributing to various diseases and cognitive impairments, high-fat diets—like other obesity-promoting dietary patterns—can be highly reinforcing and may engage mechanisms associated with food addiction. Although the concept of food addiction remains controversial, it is increasingly recognized as a potential contributor to the development of obesity. Moreover, $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC) appears to increase food intake, with evidence pointing to an enhanced preference for high-fat diets and the stimulation of reward-related feeding behaviors. To deepen our understanding of the potential addictive properties of high-fat diets and their modulation by THC, we are conducting a line of research employing behavioral paradigms and a three-criteria addiction model. This approach allows us to examine the reinforcing properties of sugar-free saturated (SOLF) and unsaturated (UOLF) high-fat diets, as well as the modulatory actions of THC. Our results indicate that both SOLF and UOLF diets function as strong reinforcers in male and female mice, increasing compulsivity, motivation, and resistance to extinction. Furthermore, THC administration during adolescence reduced seeking behavior, compulsivity, and addiction scores associated with SOLF in both sexes, with acutely inhibitory effects being more pronounced in females. Acute THC exposure also decreased SOLF intake and preference in females and induced gene-expression changes, including hippocampal DRD1 upregulation. Overall, these findings highlight the strong addictive potential of high-fat diets and reveal that THC exposure can modulate diet-related addictive behaviors in a sex-dependent manner.

RESUMEN

Además de inducir diversas enfermedades que incluyen el deterioro cognitivo, las dietas altas en grasa—al igual que otros patrones alimentarios que promueven la obesidad—pueden resultar altamente reforzantes y activar mecanismos asociados con la adicción a la comida. Aunque el concepto de adicción a la comida sigue siendo controvertido, cada vez se



PALABRAS CLAVE

Dietas altas en grasas saturadas e insaturadas (HFD)
Adicción a la comida Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC)
Autoadministración
Reforzamiento

reconoce más como un posible factor clave para el desarrollo de la obesidad. Por otro lado, es conocido que el Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC) aumenta la ingesta de determinados alimentos entre los cuales se encuentran las dietas ricas en grasa. Con el fin de ahondar en el conocimiento de las posibles propiedades adictivas de las dietas altas en grasa y su posible modulación por el THC, estamos llevando a cabo una línea de investigación que emplea paradigmas conductuales y el modelo de adicción de los 3-criterios. Así, estudiamos las propiedades reforzantes de dos dietas ricas en grasa sin azúcares añadidos (dietas con grasas saturadas; SOLF y dietas no saturadas; UOLF), así como las acciones moduladoras del THC. Nuestros resultados indican que tanto las dietas SOLF como UOLF actúan como potentes reforzadores en animales machos y hembras, aumentando la compulsividad, la motivación y la resistencia a la extinción. Nuestros datos además apuntan a que la administración de THC durante la adolescencia no solo no aumenta, sino que disminuye la conducta de búsqueda, la compulsividad y las puntuaciones de adicción asociadas con SOLF en ambos sexos, con efectos inhibitorios que son más pronunciados en las hembras. La exposición aguda al THC disminuyó la ingesta y preferencia por SOLF en hembras e indujo cambios en la expresión génica, incluyendo una regulación al alza de receptores D1 de dopamina en el hipocampo. En conjunto, estos hallazgos ponen de manifiesto el alto potencial adictivo de las dietas altas en grasa y revelan que la exposición al THC puede modular las conductas adictivas relacionadas con la dieta de manera dependiente del sexo.

1. INTRODUCCIÓN

El consumo excesivo de alimentos muy calóricos, ricos en grasas y azúcares, como las dietas altas en grasas (HFD), podría estar en la base del aumento reciente de la obesidad a nivel mundial (Islam et al., 2024; WHO, 2024). Estudios previos de nuestro grupo de investigación muestran que dietas altas en grasas saturadas afectan a la memoria, al aprendizaje y la plasticidad sináptica en el hipocampo (Fernández-Felipe et al., 2021; Sanz-Martos et al., 2024a, 2024b), una región clave en la adicción y en procesos de recompensa y memoria espacial, que se conecta con el núcleo accumbens (NAcc) y la corteza prefrontal (PFC) para coordinar conductas motivadas por recompensa (Kutlu & Gould, 2016; Li et al., 2023; Zhou et al., 2019; Ma et al., 2023; Piquet et al., 2024; Iyer et al., 2025). Además, estas dietas, muy palatables, podrían afectar los sistemas de recompensa cerebral de manera similar a las drogas de abuso, contribuyendo a lasobrealimentación patológica, fenómeno conocido como adicción a la comida (FA del inglés “*food addiction*”), aún controvertido (Krupa et al., 2024; Stuber et al., 2025; Gearhardt & Schulte, 2021). Diversos autores han demostrado en modelos animales que las HFD son altamente reforzantes (Brown et al., 2017; Deroche-Gamonet et al., 2004; Horton et al., 2023) lo que está en concordancia con nuestros resultados en los



que hemos demostrado que dietas ricas en grasas saturadas e insaturadas, y libres de azúcares añadidos presentan un gran poder reforzante en cajas de autoadministración para ratones adolescentes (Roca et al., 2025). Por otro lado, el sistema endocannabinoide y su ligando $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol (THC), principal componente psicoactivo del cannabis, regulan procesos de recompensa, motivación y apetito, modulando la liberación de dopamina en áreas cerebrales asociadas a la adicción (Laksmidewi & Soejitno, 2021; Peters et al., 2021). Así, se ha demostrado que el THC aumenta la ingesta de alimentos palatables, especialmente HFD, en modelos animales y humanos (Hume et al., 2022; Koch, 2001; Barbano et al., 2009; Foltin et al., 1986; Weltens et al., 2019), aunque paradójicamente, algunos datos epidemiológicos sugieren que el consumo de cannabis puede reducir la obesidad y el riesgo de enfermedades metabólicas (Fearby et al., 2022). Con el fin de ahondar en el efecto del THC sobre el reforzamiento de las dietas grasas libres de azúcares y ricas en grasas, hemos llevado a cabo una serie de experimentos con paradigmas conductuales y análisis neurobiológicos en animales tratados con THC y ambas dietas; SOLF (*saturated oil food*) y UOLF (*unsaturated oil food*).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Este estudio parte de la hipótesis de que las dietas altas en grasas, tanto saturadas (SOLF) como insaturadas (UOLF), poseen un potente valor reforzador capaz de inducir conductas adictivas, y de que estos efectos pueden verse modulados por la administración de $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ -THC) de forma diferencial según el sexo. En este marco, los objetivos del trabajo se centran en evaluar el potencial adictivo de SOLF y UOLF mediante modelos de autoadministración y criterios conductuales de adicción; determinar cómo la administración aguda y crónica de $\Delta 9$ -THC influye en la motivación, la compulsividad, la búsqueda del reforzador y la reinstauración de la conducta; explorar posibles diferencias sexuales en estas respuestas; e identificar los cambios neurobiológicos asociados, incluyendo alteraciones en la expresión génica dopaminérgica.

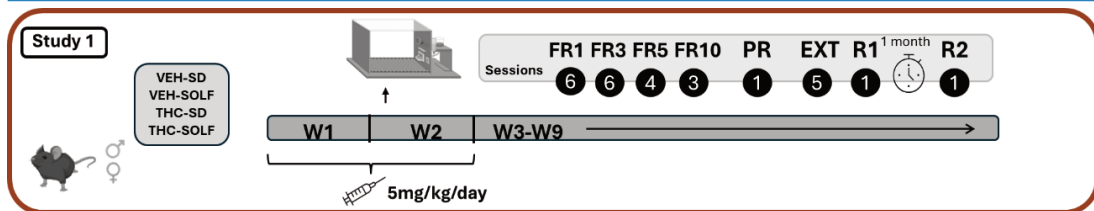
3. MÉTODOS Y DISEÑO EXPERIMENTAL

Se presentan principalmente dos estudios, el primero (Roca et al., 2025) se llevó a cabo utilizando ratones C57BL/6J juveniles de ambos sexos, los cuales fueron asignados a seis grupos experimentales basados en su sexo y la dieta de refuerzo utilizada: SOLF (*Saturated-Oil Food*), UOLF (*Unsaturated-Oil Food*) o Dieta Estándar (SD). Para asegurar su motivación, se mantuvo el peso corporal de los animales en aproximadamente el 95%. La parte central del estudio fue la autoadministración de alimentos en cajas de condicionamiento operante. Los ratones pasaron por varias fases consecutivas: entrenamiento, la fase de Razón Fija (FR) (progresando hasta FR10), una sesión crítica de Razón Progresiva (PR) para medir la motivación (Punto de Ruptura), una fase de Extinción del comportamiento de búsqueda y, finalmente, dos sesiones de Reinstauración para evaluar la recaída. Se analizaron los datos respecto al número de presiones de palanca durante el tiempo de disponi-

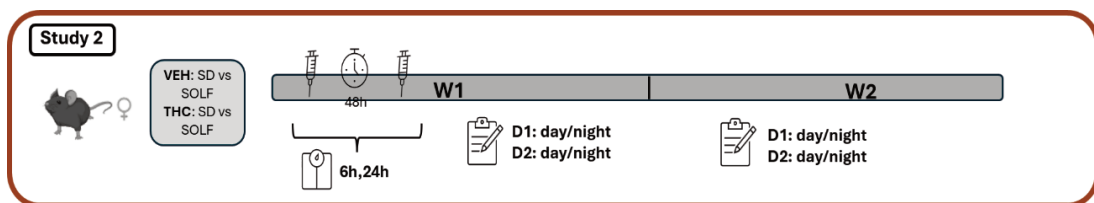


bilidad del refuerzo marcado por una clave lumínica (RA del inglés “*reinforcer available*”) y las presiones obtenidas durante el tiempo entre RA que se denomina TO (del inglés “*time out*”) ya que, en este periodo, aunque el animal presione la palanca no obtendrá ningún reforzador. Los datos conductuales (pulsaciones en palancas activas/inactivas) fueron analizados principalmente mediante ANOVA para evaluar los efectos del sexo, la dieta y el tiempo, y se calculó una Puntuación de Adicción (AS del inglés “*addiction score*”) individual a partir de tres criterios clave (búsqueda, motivación y comportamiento compulsivo) para categorizar el nivel de adicción a la comida. La descripción exacta de los métodos está disponible en Roca *et al.*, 2025.

En un segundo estudio (no publicado todavía), el diseño experimental se basó en un protocolo de autoadministración de alimentos idéntico al anterior para evaluar la motivación y el comportamiento de búsqueda en ratones C57BL/6J (machos y hembras), bajo la influencia del THC (administrado sistémicamente durante 14 días a la dosis de 5 mg/kg/día) y la dieta de grasas saturadas SOLF (Study 1).



Además, se llevó a cabo otro estudio en ratones hembra de 5 semanas de edad para investigar el impacto de la administración aguda de THC en la ingesta y la preferencia por la dieta SOLF en el que se comparó la ingesta ésta frente a dieta SD en ratones tratados con THC o un Vehículo (VEH). Los animales fueron alojados individualmente y recibieron dos inyecciones intraperitoneales de THC o VEH separadas por 48 horas. Se les ofreció SD y SOLF *ad libitum* simultáneamente durante dos semanas, midiendo la ingesta a las 6h y 24h post-inyección, así como el consumo diurno y nocturno a lo largo del experimento para evaluar el efecto duradero (Study 2).



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Nuestros datos demuestran que tanto la dieta saturada como la insaturada actúan como potentes reforzadores para ratones de ambos sexos en un modelo de autoadministración, observándose un punto de ruptura más elevado que los controles para ambas dietas. En el primer estudio (Roca *et al.*, 2025), se demostró



que los animales de ambos sexos expuestos a las dietas SOLF y UOLF pulsaron la palanca activa significativamente más que los controles tanto en los intervalos de disponibilidad de refuerzo (RA) como en los tiempos entre tiempos activos; TO (*time out*). El análisis estadístico reveló un efecto de interacción Intervalo x Sesión x Dieta (Figura 1).

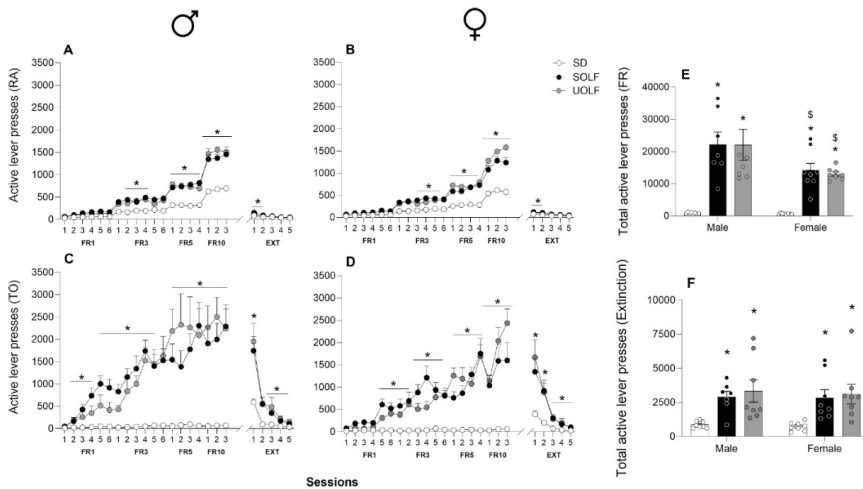


Figura 1. Número de pulsaciones de la palanca activa durante las sesiones de razón fija (FR) y extinción en los intervalos de disponibilidad de refuerzo (RA) y de tiempo fuera (TO). Los gráficos representan la media (\pm SEM) de las pulsaciones de la palanca activa durante el intervalo RA para ratones machos y hembras (A y B, respectivamente) de todos los grupos, y durante el intervalo TO (C y D, respectivamente) para machos y hembras). Las figuras E y F muestran la media total (\pm SEM) de pulsaciones de la palanca activa durante las fases de adquisición y extinción, respectivamente, para todos los grupos y ambos sexos. SD (blanco; n = 8 para ambos sexos), SOLF (negro; machos, n = 7; hembras n = 8) y UOLF (gris; n = 8 para ambos sexos). * = p < 0.05 para comparaciones entre SOLF y UOLF frente al grupo SD. § = p < 0.05 para comparaciones de sexo.

Independientemente del sexo, los ratones SOLF y UOLF aumentaron gradualmente el número de presiones de palanca a medida que se incrementaba el requisito de la razón fija (FR) y los machos emitieron más respuestas totales que las hembras durante toda la fase FR (Figura 1E). Además, mientras que los animales con dietas grasas pulsaron más durante el periodo TO que en el RA, los animales con dieta estándar (SD) mostraron una respuesta mínima durante el TO. Respecto al periodo de extinción se observa que, durante las dos primeras sesiones de extinción, los grupos SOLF y UOLF pulsaron más la palanca que los controles, aunque los niveles se igualaron en las últimas tres sesiones. Al analizar la fase de extinción completa, los animales de los grupos de grasa pulsaron más la palanca activa que los del grupo SD (Figura 2).

En un análisis detallado de los primeros 5 minutos de la primera sesión de extinción (Figura 2), se observó que los machos SOLF y UOLF mostraron más conductas de búsqueda de comida grasa en la parte inicial de la sesión que las hembras; en el caso de estas últimas, las diferencias solo se observaron en el grupo UOLF.



Por otro lado, también se estudió el comportamiento de los animales respecto al punto de ruptura (BP; *breaking point*) en la sesión de razón progresiva y se observó que tanto SOLF como UOLF provocaron un punto de ruptura más alto en comparación con la dieta control en ambos sexos. Además, en general, los machos alcanzaron un punto de ruptura más alto que las hembras y los índices de BP inducidos por UOLF fueron superiores a los de SOLF, independientemente del sexo (Figura 3; Roca et al., 2025) lo que indica que estos animales están dispuestos a realizar un mayor esfuerzo por UOLF.

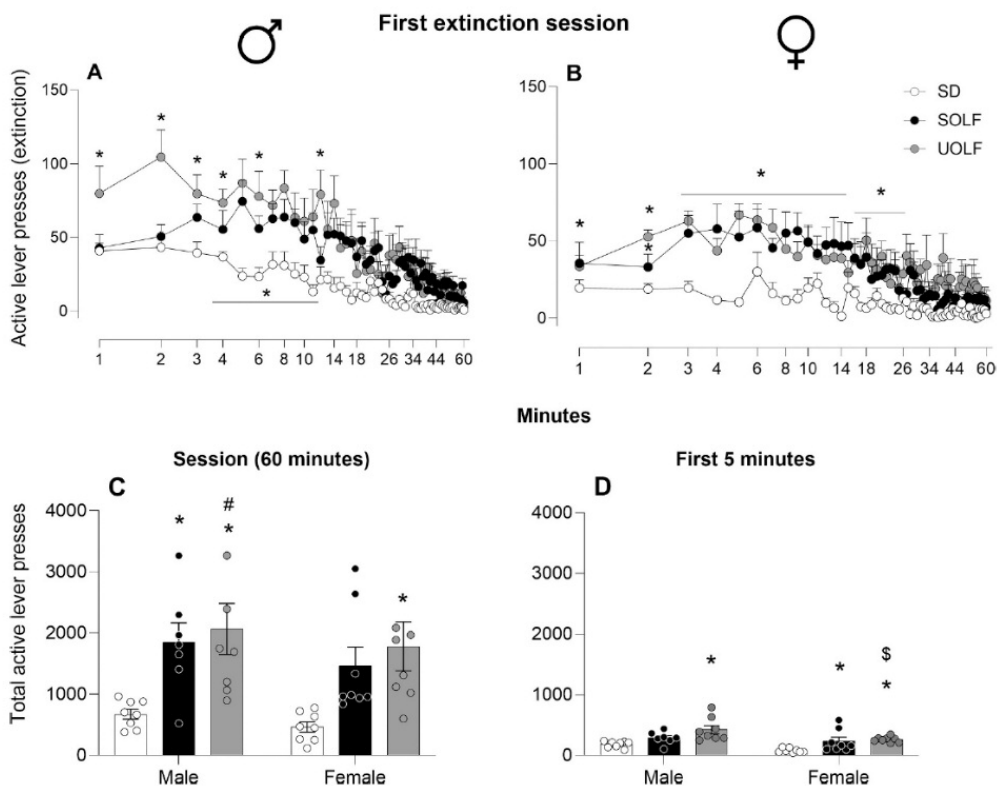
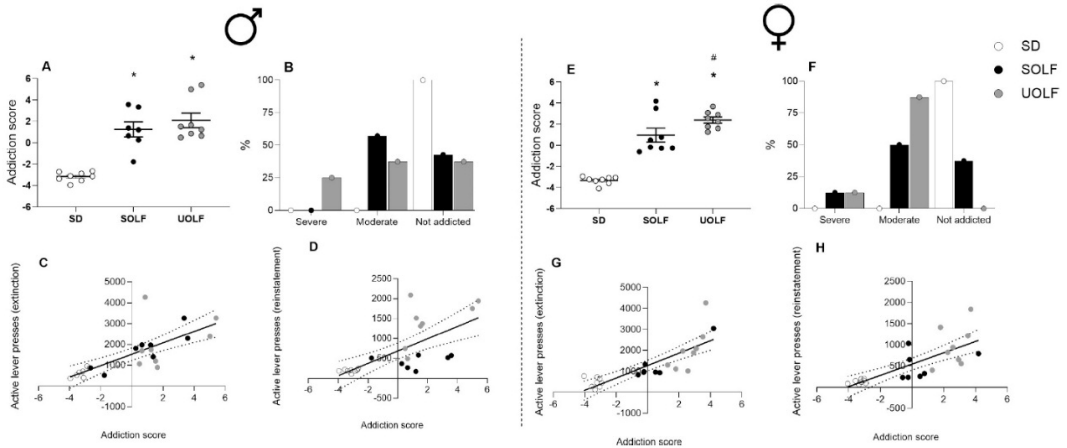


Figura 2. Primera sesión de extinción. Los gráficos representan la media de pulsaciones de la palanca activa por minuto (\pm SEM) durante la primera sesión de extinción tanto para machos (A) como para hembras (B) de todos los grupos. SD (blanco; machos, $n = 8$; hembras $n = 8$), SOLF (negro; machos, $n = 7$; hembras $n = 8$) y UOLF (gris; machos, $n = 8$; hembras $n = 8$). Los paneles C y D muestran las respuestas totales medias para cada grupo y ambos sexos a lo largo de los 60 minutos de la primera sesión de extinción y durante los primeros cinco minutos de dicha sesión, respectivamente. * = $p < 0.05$ para comparaciones de grupo. # = $p < 0.05$ para comparaciones de SOLF frente a UOLF. \$ = $p < 0.05$ para comparaciones de sexo. El eje X en A y B se presenta en una escala log₂.

En ambos casos, los animales de las dietas SOLF y UOLF tardaron más en extinguir la conducta que sus controles y este efecto se observó en ambos sexos y mostraron una mayor tasa de palancazos en las fases de reinstauración que sus controles por lo que con todos estos datos, se calculó la *puntuación de adicción* (*Addiction Score - AS*), que mostró que los animales con dietas SOLF y UOLF tienen



un AS significativamente más alto que los controles (Figura 3) indicando que ambas dietas se comportan como potentes reforzadores, incluso presentándose UOLF como de mayor potencia reforzadora que SOLF.

En un segundo estudio, se analizó el efecto que tiene el consumo de THC en la adolescencia sobre la capacidad reforzadora de la dieta SOLF. Los resultados indican que la administración de THC tiene un impacto significativo en las propiedades reforzantes de esta dieta en ratones jóvenes. A diferencia de lo observado con otras sustancias, el THC actuó como un inhibidor de la conducta adictiva hacia la grasa en este modelo experimental. En primer lugar (Study 1), se observó que la administración de THC (5 mg/kg/día) durante 14 días redujo significativamente la motivación de los animales para obtener pellets de SOLF en las cajas de autoadministración. Tanto los machos como las hembras tratadas con THC dieron menos pulsaciones en la palanca activa que sus respectivos controles tratados con vehículo (Figura 4). Además, como se puede observar en dicha figura, el tratamiento a largo plazo con THC disminuyó la conducta de tipo compulsivo (pulsaciones durante el periodo de “*time-out*”) específicamente en los machos. En cambio, en las hembras, el efecto inhibitorio del THC sobre la búsqueda de recompensa y la compulsividad fue más evidente durante la fase aguda (las primeras sesiones del tratamiento).

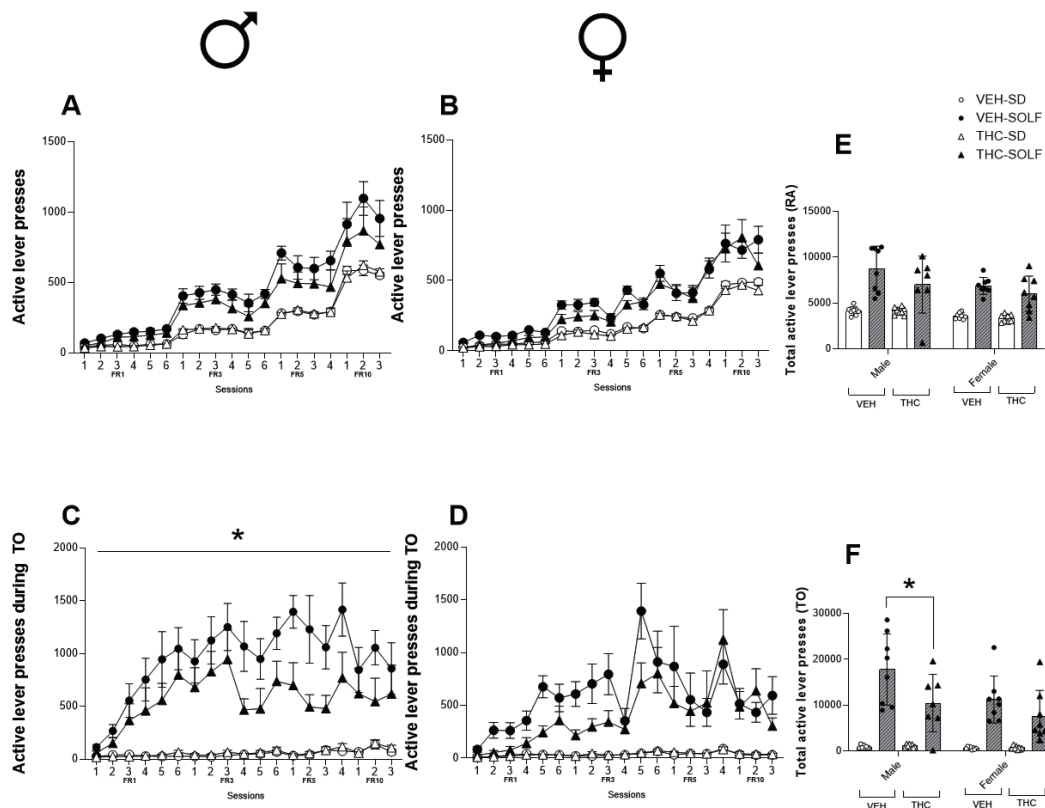


Figura 4. Número de pulsaciones de la palanca activa durante la fase de razón fija (FR) en los intervalos de disponibilidad de refuerzo (RA) y de tiempo fuera (TO). Los gráficos representan la media (\pm SEM) de las pulsaciones de la palanca activa durante el intervalo RA para ratones macho y hembra (A y B, respectivamente) de todos los grupos, y durante el intervalo TO (C y D, respectivamente para machos y hembras). Las figuras E y F muestran el promedio total (\pm SEM) de las pulsaciones de la palanca activa a lo largo de toda la fase FR.

Cuando se calculó el AS, se vio que la dieta SOLF induce puntuaciones de adicción elevadas como se había demostrado previamente, pero que, sin embargo, los animales del grupo THC-SOLF obtuvieron un AS significativamente más bajo que los del grupo VEH-SOLF en ambos sexos. Esto sugiere que la exposición al THC durante la adolescencia podría atenuar el desarrollo de comportamientos adictivos hacia alimentos grasos (Figura 5).

Según los resultados encontrados, en los machos el THC redujo los comportamientos de tipo compulsivo (medidos por las pulsaciones durante los periodos donde el refuerzo no estaba disponible; TO) a largo plazo, y sin embargo en las hembras, este efecto inhibitorio sobre la compulsividad y la búsqueda de recompensa se observó de forma aguda, es decir, desde las primeras sesiones de administración. Por esta razón, se realizaron experimentos de preferencia e ingesta alimentaria en hembras (Study 2), en los que se observó que la administración



aguda de THC disminuyó tanto la ingesta calórica de SOLF como la preferencia por esta dieta frente a una dieta estándar (SD) durante las primeras 6 horas tras la inyección (Figura 6). No se observaron cambios en el consumo de la dieta estándar por efecto del THC.

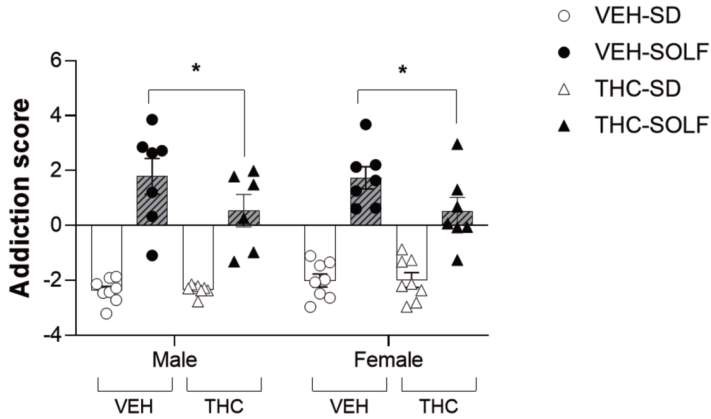


Figura 5. Puntuación de adicción (AS). Las barras muestran la media (±SEM) de la puntuación de adicción (AS) para todos los grupos. Los grupos experimentales están representados de la siguiente manera: VEH-SD (círculo blanco; n=8 para ambos sexos), VEH-SOLF (círculo negro; machos, n=7; hembras n=8), THC-SD (triángulo blanco; n=8 para ambos sexos) y THC-SOLF (triángulo negro; n=8 para ambos sexos). El símbolo indica una $p < 0.05$ para las comparaciones entre VEH-SOLF y THC-SOLF, calculada mediante un análisis ANOVA de dos vías seguido de la comparación post hoc de Bonferroni.

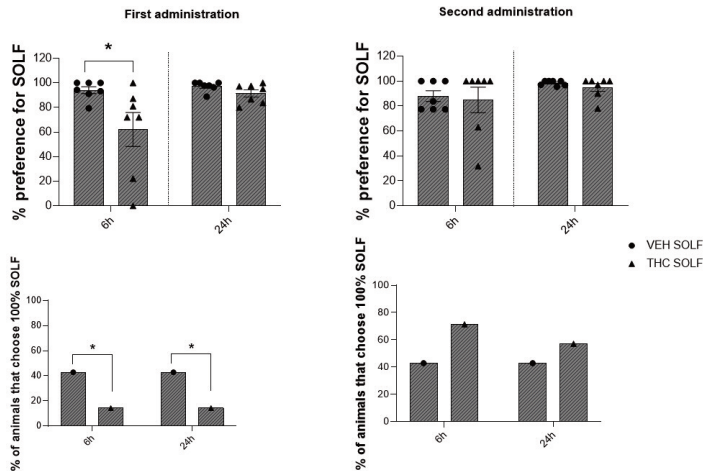


Figura 6. Porcentaje (%) de preferencia por SOLF tras el tratamiento. Los gráficos A y B muestran el porcentaje de preferencia por la dieta SOLF (rica en grasas saturadas) a las 6h y 24h tras la primera (A) y la segunda (B) inyección de THC o vehículo (VEH). VEH-SOLF, THC-SOLF (n=7 para ambos grupos). El símbolo indica un valor de $p < 0.05$ para las comparaciones entre los grupos VEH-SOLF y THC-SOLF (calculado mediante una prueba t de Student de dos colas).



También se llevaron a cabo alteraciones en la expresión génica de algunos receptores (datos no mostrados) medidos en algunas áreas, y así el tratamiento combinado de THC y SOLF indujo en el hipocampo, un aumento del receptor de dopamina D1 (Drd1) en hembras que recibieron THC y SOLF mientras que en el núcleo accumbens, se observó una alteración en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Nuestros resultados sugieren que la administración de THC en la adolescencia tiene un efecto inhibitor sobre la motivación, la ingesta, la preferencia y la compulsión hacia la dieta SOLF, y atenúa la puntuación de adicción en ratones de ambos sexos (con algunas diferencias de sexo en la compulsión). Estos hallazgos contrastan con la literatura que generalmente reporta un aumento del reforzamiento por comida palatable con THC, lo que podría deberse a la dosis moderada utilizada o, más probablemente, a la ausencia de azúcar en la dieta SOLF utilizada en este estudio. En conclusión, los hallazgos sugieren que el THC, administrado en la adolescencia, reduce las propiedades reforzantes de las grasas saturadas y modula el comportamiento alimentario de manera dependiente del sexo. Estos resultados son innovadores ya que contrastan con la literatura previa que suele describir al THC como un potenciador del apetito por alimentos palatables.

5. CONCLUSIONES

Nuestros datos demuestran cómo la exposición al 9-tetrahidrocannabinol (THC) durante la adolescencia altera la respuesta del cerebro ante dietas altamente palatables, descubriendo inicialmente que tanto las grasas saturadas (SOLF) como las insaturadas (UOLF) sin azúcares añadidos actúan como reforzadores extremadamente potentes en ratones juveniles de ambos sexos, induciendo conductas de tipo adictivo como una motivación elevada, compulsividad y una persistente resistencia a la extinción. A pesar de que el THC es habitualmente reconocido por sus efectos orexigénicos que estimulan el apetito, los resultados de este estudio son innovadores al demostrar que su administración crónica de esta sustancia en animales adolescentes ejerce un efecto inhibitorio sobre las propiedades reforzantes de la grasa saturada, reduciendo significativamente la conducta de búsqueda, la motivación y las puntuaciones generales de adicción en ambos sexos. El estudio revela marcadas diferencias sexuales: en las hembras, el THC provoca una inhibición aguda e inmediata, disminuyendo drásticamente la preferencia por la grasa y su ingesta calórica en las primeras seis horas tras la administración, mientras que en los machos el efecto principal se observa a largo plazo, mediante una reducción de la conducta compulsiva medida por las pulsaciones en la palanca durante los periodos de no disponibilidad del refuerzo. A nivel neurobiológico, se constató que esta interacción entre la droga y la dieta “reprograma” circuitos clave, induciendo una regulación al alza de los receptores de dopamina D1 (Drd1) en el hipocampo de las hembras y alterando la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el núcleo accumbens, lo que podría sugerir cambios en la neurotransmisión en estas áreas. En conclusión, los hallazgos subrayan que la adolescencia es un periodo de vulnerabilidad crítica donde el THC puede



modular negativamente el valor de recompensa de los nutrientes grasos, alterando las trayectorias conductuales de búsqueda de alimento de una manera dependiente del sexo.

A modo de resumen, podemos afirmar que:

Tanto la dieta saturada (SOLF) como la insaturada (UOLF) actúan como potentes reforzadores en ratones de ambos sexos. Los animales en estas dietas demostraron un comportamiento tipo adicción al mostrar un Punto de Ruptura (BP) más elevado que los controles (mayor esfuerzo por la recompensa), una mayor dificultad para extinguir la conducta de búsqueda y una mayor tasa de recaída (reinstauración). La dieta UOLF resultó ser ligeramente más reforzante, alcanzando un BP más alto que SOLF, y los machos mostraron un BP más alto que las hembras en general.

El THC atenúa los comportamientos de búsqueda y adicción inducidos por SOLF:

La administración de THC demostró tener un efecto inhibitorio sobre la motivación y los comportamientos adictivos hacia la dieta SOLF en ambos sexos.

Existe una diferencia de sexo en la respuesta al THC: solo en las hembras se observó un efecto agudo inmediato del THC que inhibió la búsqueda y la compulsión, reflejado en una disminución de la preferencia por SOLF a las 6 horas de la primera administración. Además, el estudio destaca que sus hallazgos, al mostrar un efecto inhibitorio del THC sobre el reforzamiento de la comida palatable, contrastan con la literatura previa que generalmente reporta un aumento de dicho reforzamiento.

6. REFERENCIAS

1. Barbano et al., (2009). Influence of fatty acid chain length and unsaturation on mid-infrared milk analysis. *Journal of Dairy Science*, 92(6), 2485-2501.
2. Brown et al., (2017). Genetic predisposition to obesity is associated with an impairment of the glutamatergic system in the nucleus accumbens. *Addiction Biology*, 22(1), 160-170.
3. Deroche-Gamonet et al., (2004). Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science*, 305(5686), 1014-1017.
4. Fearby et al., (2022). Cannabis use and obesity: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(6), 3174.
5. Fernández-Felipe et al., (2021). Impact of high-fat diet on cognitive behavior and central and systemic inflammation with aging and sex differences in mice. *Psychoneuroendocrinology*, 134, 105429.
6. Foltin et al., (1986). The effects of $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol on the food intake of humans. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 25(3), 577-582.
7. Gearhardt & Schulte, (2021). Is food addictive? A review of the science. *Annual Review of Nutrition*, 41, 387-410.
8. Horton et al., (2023). Investigating the Impact of Food Rewards on Children's Motivation to Participate in Sport. *Children*, 10(3), 432.
9. Hume et al., (2022). Acute and chronic effects of $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol on palatable food consumption and body weight in adult male and female rats. *Psychopharmacology*, 239(4), 1145-1156.
10. Islam et al., (2024). Global, regional, and national trends in adult overweight and obesity prevalence: a systematic analysis. *The Lancet*, 403(10437), 1735-1748.



11. Iyer et al., (2025). Synaptic and Behavioral Profile of Multiple Glutamatergic Inputs to the Nucleus Accumbens. *The Journal of General Physiology*, 157(3). (Citación preliminar/en prensa).
12. Koch, (2001). Δ^9 -tetrahydrocannabinol stimulates palatable food intake in Lewis rats: Effects of peripheral and central administration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 68(1), 161-169.
13. Krupa et al., (2024). Food Addiction. *Brain Sciences*, 14 (10), 952.
14. Kutlu & Gould, (2016). Effects of nicotine exposure on the NAcc-PFC pathway. *Learning & Memory*, 23(6), 256-261.
15. Laksmidewi & Soejitno, (2021). Behavioral and electrophysiological effects of endocannabinoid and dopaminergic systems on salient stimuli. *International Journal of Biomedical Science and Engineering*, 9(1), 1-8.
16. Li et al., (2023). The nucleus accumbens in reward and aversion processing: insights and implications. *Journal of Neuroscience Research*, 101(12), 1737-1756.
17. Ma et al., (2023). Role of the prelimbic prefrontal cortex in integrating value and outcome to guide reward-seeking behavior. *Nature Communications*, 14(1), 1-18.
18. Peters et al., (2021). Crosstalk between the endocannabinoid and mid-brain dopaminergic systems: Implication in dopamine dysregulation. *Neuropharmacology*, 197, 108752.
19. Piquet et al., (2024). Chemogenetic inhibition of nucleus accumbens shell D1-expressing neurons modulates operant self-administration for palatable food. *Addiction Biology*, 29(1), e13426.
20. Roca, M., et al. (2025). Saturated and unsaturated high-fat diets induce addictive-like behavior in an animal model of operant self-administration. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 20:137:111295.
21. Sanz-Martos et al., (2024a). Tributyrin reverses the deleterious effect of saturated fat on working memory and synaptic plasticity in juvenile mice: differential effects in males and females. *Brain, Behavior, and Immunity*, 116, 547-560.
22. Sanz-Martos et al., (2024b). Long-term saturated fat-enriched diets impair hippocampal learning and memory processes in a sex-dependent manner. *Neurobiology of Stress*, 31, 100615.
23. Stuber, G. D., et al. (2025). The neurobiology of overeating, *Neuron* 4;113(11):1680-1693.
24. Weltens et al., (2019). Δ^9 -tetrahydrocannabinol increases the consumption of palatable food in a sustained manner and alters endocannabinoid levels in the mouse brain. *Physiology & Behavior*, 200, 203-208.
25. WHO, 2024 (2024). Global Health Observatory (GHO) data on Obesity and overweight. (Datos de una publicación o sección web).
26. Zhou et al., (2019). Ventral hippocampal-prefrontal cortex pathway mediates reward-based decision making. *Nature Communications*, 10(1), 1-13.