

Cortex Insular y su rol putativo en la configuración de trastornos Alimenticios

Noemí Sanagua ^{a, 1}

^a Laboratorio de Neurociencia Afectiva & Psicopatología

Resumen

El estudio neurocientífico de los desordenes alimenticios, ha experimentado importantes avances en la ultima década, posibilitando dilucidar sustratos cerebrales asociados a la configuración de diversas patologías. El lóbulo insular ha sido escasamente estudiado, trabajos de neuroimagen recientes han permitido conocer su representación anatómica, citoarquitectónica y funcional, así como su conexión con el sistema límbico y neocortex. Su activación, ha sido implicada en diversos procesos: sensomotores viscerales, somatosensoriales (incluyendo el dolor), motores, volitivos, gustativos, auditivos, vestibulares, emocionales y funciones cognitivas como el lenguaje (Ackermann, H.; Riecker, A; 2004). El presente artículo, tiene por objetivo analizar los correlatos neurofisiológicos asociados a desordenes alimenticios (obesidad, anorexia y bulimia). Sugiriendo una activación tónica diferencial en ínsula, que permitiría explicar la experiencia de saciedad y valoración afectiva a estímulos apetitivos, alterada en desordenes alimenticios.

Palabras Claves: Ínsula, Trastornos alimenticios, Anorexia, Bulimia, Obesidad.

¹ Contacto: noemisanagua@yahoo.es

Organización funcional del cortex insular

El cortex insular ocupa la pared medial del surco lateral y no es visible desde la superficie cerebral (Kandel; Schwartz & Jessell, 2003), actualmente el desarrollo de metodologías de neuroimagen cerebral posibilitan su estudio. En primates incluido humanos mantiene conexiones con cortex cerebral, núcleos basales, cuerpo amigdalino, otras áreas límbicas y tálamo dorsal (Augustine, 1996).

La ínsula posee una estructura heterogénea. En primates se subdivide en tres zonas citoarquitectónicas (agranular, disgranular y granular) (Mesulam & Mufson, 1982). En humanos la ínsula es proporcionalmente más extensa en comparación con sus pares primates, sin embargo, su organización citoarquitectónica es similar (Mesulam et al., 1982).

Las conexiones anatómicas de ínsula, se subdividen funcionalmente en: sector visceral (ínsula agranular y disgranular) y multimodal posterior (posterior disgranular y granular) (Mesulam et al., 1982). El sector anterior recibe conexiones desde centros olfatorios y gustativos, paralelamente recepciona información desde áreas ventrales y temporales superiores donde existen neuronas que responden a la visión de rostros (Gross et al., 1972).

La ínsula es considerada un área cortical primaria, que responde no solo a la exterocepción química (olfato y gusto) sino también a estados interoceptivos del cuerpo o "representación corporal" (Craig, 2002). Particularmente el sector anterior de la ínsula funciona como un mapa corporal y un centro visceromotor integrativo (Gallese, Keysers & Rizzolatti, 2004). Lo anterior, la diferencia de otras áreas primarias encargadas exclusivamente del proceso de aspectos complejos de una única función.

Un hallazgo significativo, realizado por estudios de neuroimagen cerebral ha sido la activación de ínsula en su porción anterior, ante estímulos aversivos o repugnantes (Phillips et al. 1997). Se ha observado que pacientes al recibir estimulación eléctrica en dicho sector, reportan sensaciones de náuseas, asco y vómitos. Lo cual, sugiere que la ínsula se relaciona directamente con la experiencia de asco y sensaciones aversivas viscerales así como reacciones visceromotoras (Krolak et al. 2003). Si bien, dichos mecanismos evolutivamente adaptativos proveerían al organismo una guía perceptual para posteriores decisiones conductuales (Luan, Wager & Liberzon, 2004) resultan en algunos de los desórdenes alimenticios amplificados (bulimia y anorexia nerviosa) e inversa y notoriamente reducidos en la obesidad.

Procesamiento cerebral olfativo y gustativo: Implicancias en la ingesta alimenticia

Estudios neuropsicológicos en primates y humanos han demostrado que el cortex insular en su porción rostral y el operculum frontal colindante proveen separada y combinadamente representaciones del gusto, temperatura y textura de la comida en la boca, independiente del hambre y el valor de agrado o recompensa (Rolls, 2005) Paralelamente existiría un correlato subjetivo en la modulación de la ingesta alimenticia, pues generalmente los

alimentos saben agradables cuando el hambre es intenso, y hedónicos o neutrales cuando se llega a la sensación de saciedad, demostrando así que los sistemas motivacionales son importantes en el control de la ingesta (Rolls, 2005).

La evocación de señales gustativas moduladas por la motivación en humanos, no parece ser una característica o capacidad procedente evolutivamente del sistema gustativo de primates. En el núcleo solitario y cortex gustativo primario (frontal opercular e insular) se encuentran neuronas responsivas que no atenúan su sensibilidad al alcanzar un estado o sensación de saciedad (Yaxley, Scott & Sienkiewicz, 1985). En contraste, en zonas del cortex gustativo secundario en su porción caudolateral y orbitofrontal existen neuronas que responden al sabor de la glucosa, se ha observado en primates que su responsividad disminuye a cero en estado de saciedad (Yaxley et al., 1985). De esta manera, la evidencia demuestra que la aceptación del alimento, se inhibe cuando se alcanza un estado de saciedad, reduciéndose el agrado por el sabor de los alimentos, sin embargo, y de manera discordante existirían distintas zonas que permanecerían activas aun cuando desaparece la sensación de hambre.

Por otra parte, parece ser que áreas del cortex orbitofrontal representan el sabor de los alimentos dado por una combinación de input gustativos y olfatorios. Dicha región sería un centro de convergencia de neuronas bimodales encargadas del sabor y el gusto (Rolls & Baylis, 1994).

En consonancia con lo anterior, estudios mediante metodología fMRI en humanos han delimitado, zonas activas asociadas al gusto como ínsula anterior, operculum frontal, cortex gustativo primario en su porción orbitofrontal así como cortex gustativo secundario (Araujo, Kringlebalch, Rolls & Hodben, 2003). Numerosas investigaciones demuestran que algunas estructuras como la ínsula y amígdala elevan sus niveles de actividad cuando los sujetos son expuestos a olores o sabores repugnantes (Royet et al., 2003; Small et al., 2003; Zald & Pardo, 2000). Paralelamente, diversas líneas de desarrollo neurocientífico evidencian que el cortex insular también participa durante la observación de expresiones faciales de asco y ante la exposición a olores desagradables. Los olores placenteros y desagradables producirían una clara activación en distintos sectores de la ínsula. Los olores desagradables activarían el sector anterior bilateralmente mientras que los agradables solo sitios posteriores derechos de ínsula (Wicker, Keysers, Plailly, Royet, Gallese & Rizzolatti, 2003).

Siguiendo la misma línea, estudios de inducción mediante estímulos gustativos confirman, que el sector izquierdo anterior de ínsula y la región opercular responden preferentemente a sabores desagradables en comparación con los agradables (Zald et al., 1998; Small et al., 2003).

En síntesis, los datos indican que anatómica y funcionalmente ínsula en su porción anterior izquierda y cortex frontal opercular son estructuras envueltas en la sensación de asco (Wicker et al., 2003). En paralelo, la estimulación eléctrica en su sector anterior conduciría a la sensación de náuseas y a la producción de vómitos (Penfield & Faulk, 1955).

Lo anteriormente revisado, subraya la diversidad de sensaciones y procesos asociados al rol funcional del cortex insular conceptualizándolo como un centro de elaboración de estímulos olfatorios y gustativos integrativo y de notable implicancia en la regulación de la conducta alimenticia.

Trastornos alimenticios

En la sociedad actual, se atribuye una importancia central a la imagen corporal. Sin embargo, algunas personas atribuyen al peso y la figura un valor agregado que incide directamente en su autoconcepto, la percepción perturbada de la imagen personal se ha asociado a la configuración de desordenes alimenticios tales como bulimia, anorexia y obesidad (American Psychiatric Association, 1994).

La elevada prevalencia de dichas patologías y la incertidumbre en relación a los factores causales asociados, ha motivado diversas líneas de investigación en el área de la neurociencia. En convergencia, se ha sostenido que individuos con desordenes alimenticios presentan anomalías funcionales en los sistemas cerebrales concernientes al procesamiento de la imagen corporal (Grunwald et al., 2001; Smeets & Kosslyn, 2001).

Hinton, Parkinson, Holland, Arana, Roberts & Owen (2004) investigaron la base neural de los factores que contribuirían al control de la motivación en la ingesta alimenticia. El diseño experimental, exploró dos situaciones ayuno v/s después de la toma de comida, en cada una se solicitó que los participantes imaginaran estar en un restaurante y ordenaran su menú preferido. En estado de apetencia, se observó creciente activación en hipotálamo, amígdala y corteza insular según lo predicho, así como en médula, striatum y corteza cingulada anterior. En estado de saciedad, se registró activación marcada en corteza orbitofrontal y temporal lateral.

Cabe agregar, que variados reportes indican que el cortex insular participa en significativos aspectos de la conducta alimenticia siendo denominado "cortex cerebral asociado a la ingesta" (Scout & Verhagen, 2000; Small et al., 2001).

A continuación, se procederá a revisar las distintas evidencias científicas que confieren un rol putativo al cortex insular en la configuración de desordenes de la ingesta alimenticia.

Obesidad

La hiperfagia es el resultado de una excesiva e indiscriminada ingesta calórica, jugando un rol esencial en el desarrollo de la obesidad en humanos (Gibney, 1995; Pomp & Nielsen, 1999; Rvussin & Bogardus, 2000).

La motivación central referida a la ingesta de alimentos, es comprendido como un proceso complejo inducido por mecanismos intrínsecos en cascada del hambre y saciedad, y componentes extrínsecos referidos al valor de incentivo (apetitivo) que los alimentos pueden resultar para el individuo (Hinton et al., 2004).

La experiencia sensorial oral de la comida comienza como una sensación química gustativa y olfativa, la apreciación de textura de los alimentos, combinadamente produciría la percepción del sabor. Dicha experiencia sensorial activaría un fenómeno psicológico y endocrino en cascada así como respuestas psicocomportamentales (evaluación y

anticipación) (Schultz, 2002), que se encontrarían a la base del agrado o desagrado por la ingesta.

Basados en reportes previos sobre áreas cerebrales envueltas en el procesamiento motivacional y en la valoración de estímulos sensoquímicos (Anderson et al., 2003; Arana et al., 2003; Araujo & Rolls, 2004; Gottfried et al., 2002; O'Doherty et al., 2000; Small et al., 1997; Zald et al., 1998) han postulado que individuos obesos presentan una alteración en neuronas que responden a estímulos sensoriales en corteza insular y orbitofrontal, cortex cingulado posterior, amígdala e hipocampo.

Ampliando lo anterior, Del Parigi et al., (2004) utilizando metodología PET investigaron las diferencias entre sujetos obesos y delgados en condiciones de hambre extremo y expectación a la ingesta. Los resultados obtenidos indican que el grupo de individuos obesos, presentaría una mayor y significativa activación neural en el cortex insular. Paralelamente, dichos autores asumen que la respuesta a nivel insular es proporcional al porcentaje de tejido adiposo, pues esto determinaría la respuesta neuronal. En dicha condición experimental (36 hrs de ayuno) y consistente con el rol de la expectativa sensorial a la comida considerada como refuerzo primario, se observaron diferencias entre el grupo de individuos obesos y delgados, los primeros manifestaron mayor activación en cortex insular al anticipar el estímulo sensorial. Lo anterior, podría explicarse por una asociación entre neuronas especializadas a responder a la glucosa (GR) y la actividad a nivel insular (Levin, 2002). Se ha informado en publicaciones recientes, una persistencia anormal en la concentración de la glucosa en cortex insular de individuos obesos, sugiriendo así, que la ínsula sería una región de interés primario en la neurobiología humana de la obesidad (Del Parigi et al., 2003).

Estudios clínicos otorgan un rol importante a ínsula específicamente a su porción izquierda al reconocimiento facial de expresiones de asco. Calder et al. (2000) reporta el caso de una paciente después de una lesión en dicha área, quien evidenciaba un marcado déficit para reconocer expresiones faciales de asco o repugnancia en pares, no obstante, el reconocimiento de otras emociones parece inalterado. Hallazgos similares son reportados por Adolphs et al. (2003) ellos describen que daños bilaterales en ínsula, genera déficit sustanciales en el reconocimiento de la expresión facial de asco, esto incluiría la conducta alimenticia asociada a la pérdida de la experiencia de asco frente a la comida. Evidentemente, pacientes, con incapacidad para experimentar el asco presentan una ingesta indiscriminada (hiperfagia) incluso para alimentos no comestibles, pues no sentirían repugnancia cuando se encuentran frente a esta clase de productos (Adolphs et al., 2003).

Gautier, Del Parigi et al., (2001) realizaron un estudio comparativo entre mujeres obesas y delgadas con el objeto de develar los efectos diferenciales que la experiencia de saciedad presentaría en la actividad cerebral de dichos sujetos. Los resultados obtenidos indican, que en mujeres de peso normal (grupo control) la percepción de alimentos de alto contenido calórico incrementa el deseo de ingesta y disminuye significativamente el flujo sanguíneo en corteza temporoinular (Gordon, Dougherty, Rauch et al., 2000). En

contraste, la exposición de alimentos en el grupo de mujeres obesas generaría un incremento en la sensación de hambre y una elevación de rCBF en corteza parietal y temporal derecha (Karhunen et al., 1997).

En relación a lo anterior, Gautier et al., (2001) reportan que en mujeres obesas el elevado umbral en la experiencia de saciedad, se asociaría a una disminución de rCBF en áreas paralímbicas (giro parahipocámpal y corteza insular) regiones frontales y temporales y núcleo caudado y a un incremento de rCBF en regiones prefrontales y occipitales. Dichos autores, también sugieren que CPF juega un rol importante en la regulación de la ingesta, pues ejercería un control inhibitorio en áreas paralímbicas / límbicas incluyendo corteza insular, corteza orbitofrontal y formación hipocámpal. Los datos expuestos, si bien no delimitan específicamente el rol de la corteza insular en la configuración de la obesidad, otorgan claras y significativos lineamientos que de ser profundizados permitirían una comprensión más acabada de los sustratos cerebrales asociados a la desregulación indiscriminada en la ingesta alimenticia. Lo anterior, posibilitaría en un futuro próximo definir intervenciones terapéuticas efectivas

Anorexia nerviosa (AN) y Bulimia nerviosa (BN)

La anorexia nerviosa (AN) y la bulimia nerviosa (BN) son trastornos complejos de múltiple definición con etiología desconocida que ocurren preferentemente en mujeres adolescentes (American Psychiatric Association, 1994).

Ambas patologías han concentrado la atención e interés de diversas líneas de investigación, debido a su creciente incidencia y prevalencia en la población mundial. El desequilibrio central en la regulación de la ingesta alimenticia, se asocia a la asunción de una conducta cíclica entre periodos de restricción y purgación.

En el medio natural, la comida en deterioro es sustancialmente una amenaza. Algunos individuos observan la comida, tienen la experiencia de asco y automáticamente infieren que es una amenaza restringiendo su ingesta. El potencial peligro en la comida, se generaría por el procesamiento de la expresión facial ocurrido en áreas corticales visuales que representan la experiencia de asco. Dicha representación determinaría la decisión de no comer (Wicker et al., 2003) sin embargo, en pacientes anoréxicos y bulímicos existirá un marcado sobrecontrol en la ingesta alimenticia generado por una valoración negativa asociada a los alimentos.

Evidencias recientes sugieren, que la imagen corporal alterada en sujetos anoréxicos incluiría la participación de la extensión prefrontal dorsolateral, motor suplementario, ínsula, parietal inferior, giro fusiforme y áreas de la corteza cingulada (Uher, Murphy, Friederich and cols.; 2005). Además, mujeres bulímicas reportan hipometabolismo en corteza prefrontal e hipermetabolismo en lóbulo temporal (Adreon PJ; Altemus M; Zemetkin AJ; King AC and cols; 1992).

En un estudio reciente (Uher, Murphy, Friederich, Dalgleish, Brammer, Giampietro, et al., 2005) investigaron la percepción y evaluación alterada de la imagen corporal en

mujeres con desordenes alimenticios, específicamente anoréxicas y bulímicas. Para ello, contaron con tecnología fMRI y un set de estímulos generadores de emoción. Los resultados descritos evidencia que imágenes corporales son evaluadas más aversivamente por pacientes AN y BN en comparación con sujetos controles. Específicamente, pacientes anoréxicos reportaron mayor aversión a imágenes de cuerpos con peso normal en comparación con bulímicos y control, lo cual, refleja un disturbio severo en la imagen corporal. En este mismo estudio, los cuerpos obesos serían percibidos como desagradables por todos los participantes y elicitaban mayor activación en ínsula y amígdala (Ellison et al., 1998; Seeger et al., 2002; Uher et al., 2004; Wagner et al., 2003).

En relación a lo anteriormente expuesto, Nozoe et al., (2001) han revelado que estímulos visuales de alimentos altos en contenido calórico implicarían un aumento en el flujo cerebral sanguíneo en regiones tales como corteza cingulada anterior e ínsula en pacientes anoréxicos. Específicamente, observaron que pacientes AN presentan un elevado nivel de ansiedad y un flujo creciente de actividad en sector izquierdo de ínsula, ACC y en la región izquierda de amígdala e hipocampo. Lo cual, según dichos autores demuestra los cambios a nivel cerebral que produciría la estimulación visual de fuentes de ansiedad (comida) e influiría directamente en la conducta alimenticia restrictiva configurada por una percepción y regulación emocional alterada.

Los resultados de este estudio y otros de similar orientación, tienen implicaciones de gran relevancia en la investigación de los mecanismos subyacentes asociados a desórdenes alimenticios, pues posibilitan identificar y diferenciar sustratos biológicos de las distintas formas patognómicas.

Discusión

La elevada y sostenida prevalencia de desordenes alimenticios (anorexia, bulimia y obesidad) en la población mundial, durante la última década (American Psychiatric Association, 1994), ha concertado gran interés en las diversas líneas de investigación científica, con el objetivo común de develar los sustratos neurobiológicos implicados en el desarrollo y mantención de dichos cuadros psicopatológicos.

Nosotros proponemos que la región insular denominada "corteza cerebral asociada a la ingesta" (Scout & Verhagen, 2000; Small et al., 2001), estaría directamente implicada en la configuración de trastornos alimenticios.

Estudios recientes en pacientes obesos indican que durante la presentación de comida se activan significativamente el corteza cingulada anterior, giro temporal superior, giro parahipocámpal, hipocampo y corteza insular (St. Onge, Sy, Heymsfield & Hirsch, 2004). Dichas áreas cerebrales cumplirían funciones que determinarían la ingesta alimenticia: memoria (hipocampo y parahipocampo) control cognitivo y decisión making (corteza cingulada), asociación e interpretación (giro temporal superior) y comida de interés (ínsula) (St. Onge et al., 2004).

Paralelamente, en pacientes anoréxicos y bulímicos se ha observado que estímulos del mismo tipo (comida) elicitaban

elevada activación en el área izquierda de ínsula, ACC y en la región izquierda de amígdala e hipocampo (Nozoe et al., 2001).

Variados reportes indican que ínsula se relaciona directamente con la experiencia de asco y sensaciones aversivas viscerales así como reacciones visceromotoras (Krolak et al., 2003). Nosotros proponemos que ínsula tendría un rol putativo en la configuración de desórdenes alimenticios, específicamente planteamos que en bulimia y anorexia existiría una hiperactivación tónica de ínsula y un bajo umbral de reactividad, tanto a alimentos como a imágenes corporales de peso normal, exacerbando con ello la reacción de asco y aversión a estímulos de tales características. Lo anterior, posibilitaría explicar los disturbios en la percepción de la imagen corporal personal y su relación anormal con la comida, síntomas propios de dichos cuadros.

Por otro lado, planteamos que en la obesidad se presentaría una hipoactivación tónica y un elevado umbral de reactividad frente a estímulos apetitivos en la región insular, conduciendo a la desinhibición en la ingesta alimenticia (hiperfagia) producto de una reducción en la experiencia de asco y valoración diferencial incorrecta de estímulos apetitivos.

Si bien, es innegable que la corteza insular tendría una participación relevante en la configuración de desórdenes alimenticios, en la actualidad los hallazgos de laboratorio encontrados son mas bien azarosos, pues no existen estudios enfocados en su interrelación directa con la conducta alimenticia. El reconocimiento de las propiedades intrínsecas de ínsula constituye un avance y desafío para futuros estudios en el área de la Neurociencia, centrada en dilucidar los sustratos cerebrales del comportamiento y la Psicopatología.

Referencias

- Ackermann H.; Riecker A.; Mathiak K.; Erb M.; Grodd W.; Wildgruber (2004) *Rate dependent activation of a prefrontal insular cerebellar network during passive listening to trains of click stimuli: an fMRI study.* 12, 4082 – 4092.
- Adolphs R.(2003) *Neural systems for recognizing emotion.* *Behavioral Cognitive Neuroscience* 12.
- Adreason P.J.; Altemus M.; Zametkin A.J.; King A.C.; Lucinio J.; Cohen R.M. (1992). *Regional cerebral glucose metabolism in bulimia nervosa.* *American Journal of Psychiatry*, 149, 1506 – 1513.
- Agustine JR. (1996) *Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans.* *Brain Research Reviews*, 22, 229 – 244.
- Agustine JR.; Mascagni F.; McDonald A.J.; Blake CA. (1992) *Immunocytochemical staining of neuropeptide Y (NPY) in the insular lobe of the monkey: a light microscopic study.* *Brain Research*, 603, 255 – 263.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorder.* Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Anderson A.K.; Christoff K.; Stappen I.; Panitz D.; Gahremani D.G.; Glover G.; Gabrieli J.D.; Sobel N. (2003). *Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction.* *Nature Neuroscience*, 6, 196 – 202.
- Arana F.S.; Parkinson J.A.; Hinton E.; Holland A.J.; Owen A.M.; Roberts A.C. (2003). *Dissociable contributions of the human amygdala and orbitofrontal cortex to incentive motivation and goal selection.* *Journal Neuroscience*, 23, 9632 – 9638.
- Bamiou D.E.; Musiek F.E.; Luxon L.M.(2003) *The insula and its role in auditory processing literature review.* *Brain Research Reviews*, 42, 143 – 154.
- Brooks J.C.; Zambreanu L.; Godinez A.; Craig A.D.; Tracey I. (2005) *Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging.* *Neuroimage*, 27, 201 – 209.
- Calder A.J.; Keane J.; Manes F.; Antoun N.; Young A.W. (2000). *Impaired recognition and experience of disgust following brain injury.* *Nature Neuroscience*, 3, 1077 – 1078.
- Craig A.D. (2002) *How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body.* *Nat. Rev. Neuroscience* 3, 655 -666.
- De Araujo I.E.T. and Rolls E.T. (2004). *The representation in the human brain of food texture and oral fat.* *Neuroscience*, 24, 3086 – 3093.
- De Araujo I.E.T.; Kringelbach M.L.; Rolls E.T.; Hobden P. (2003) *The representation of umami taste in the human brain.* *Journal Neurophysiology*, 90, 1865 – 1876.
- DelParigi A.; Chen K.; Salbe A.D.; Reiman E.M.; Tataranni P.A. (2004) *Sensory experience of food and obesity: a positron emission tomography of the brain regions affected by tasting a liquid meal after a prolonged fast.* *Neuroimage*, 24, 436 – 443.
- Duffau H.; Taillandier L.; Gatignol P.; Capelle L. (2005) *The insular lobe and brain plasticity: Lessons from tumor surgery.* *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 9, 1458 – 1464.
- Ellison Z.; Foong J.; Howard R.; Bullmore E.; Williams S.; Treasure J. (1998). *Functional anatomy of calorie fear in anorexia.* *The Lancet*, 352, 1192.
- Frank G.K.; Kaye W.H.; Greer P.; Meltzer C.C.; Price J.C. (2000) *Regional cerebral blood flow after recovery from bulimia nervosa.* *Psychiatry Research Neuroimaging*, 100, 31 – 39.
- Gallese V.; Keysers C.; Rizzolatti G. (2004) *A unifying view of the basis of social cognition.* *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 396 – 402.
- Gautier J.F.; Del Parigi A.; Chen K.; Salbe A.D.; Bandy d.; Pratley R.E.; Ravussin E.; Reiman E.M.; Tataranni P.A. (2001). *Effect of satiation on brain activity in obese and lean women.* *Obesity Research*, 9, 976 – 684.
- Gibney M.J. (1995) *Optimal macronutrient balance.* *Proceedings of the nutrition society*, 58, 421 – 425.
- Gordon C.M.; Dougherty D.D.; Fischman A.J.; Emans S.J.; Grace E.; Lamm R.; Alper N.M.; Majzoub J.A.; Rauch S.L. (2000) *Neural substrates of anorexia nervosa: A behavioural challenge study with positron emission tomography.* *The Journal of Pediatrics*, 139, 51 – 57.
- Gottfried J.A.; Deichmann R.; Winston J.S.; Dolan R.J. (2002) *Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event related functional magnetic resonance imaging study.* *Journal Neuroscience*, 22, 10819 – 10828.

- Gross, (1972) *Visual properties of neurons in the inferotemporal cortex of the macaque. Journal Neurophysiology*, 63, 689 – 700.
- Grunwald M.; Ettrich C.; Assmann B.; Dahne A.; Krause W.; Busse F. (2001). *Deficits in haptic perception and right parietal theta power changes in patients with anorexia nervosa before and after weight gain. International Journal Eating Disorders*, 29, 417 – 428.
- Hanamory T.; Kunitake T.; Kato K.; Kannan H. (1998) *Responses of neurons in the insular cortex to gustatory, visceral and nociceptive stimuli in rats. Journal Neurophysiology*, 79, 2535 – 2545.
- Hinton EC.; Parkinson JA.; Holland AJ.; Arana FS.; Owen AM.(2004) *Neural contributions to the motivational control of appetite in humans. European Journal of Neuroscience*, 20, 141 – 145.
- Kandel ER.; Schwartz JH.; Jessell TM. (2003). *Neurociencia y Conducta*. Prentice Hall.
- Karhunen L.; Haffner S.; Lappalainen R.; Turpeinen A.; Miettinen H.; Uusitupa M. (1997). *Serum leptin and short term regulation of eating in obese women. Clinical Science*, 92, 573 – 578.
- Krolak Salmon P.; Henaff MA.; Isnard J.; Tallon Baudry C.; Guenot M.; Vighetto A.; Bertrand .; Mauguire F. (2003). *An attention modulated response to disgust in human ventral anterior insula. Ann. Neurol.* 53, 446 – 453.
- Kurosaki M.; Shirao N.; Yamashita H.; Okamoto Y.; Yamawaki S. (2006). *Distorted images of one's own body activates the prefrontal cortex and limbic paralimbic system in young women: A functional magnetic resonance imaging study. Biological Psychiatry*, 59, 380 – 386.
- LaBar KS.; Gitelman DR.; Parrish TB.; Kim Yh.; Mesulam MM.; Nobre AC. (2001) *Hunger selectively modulates corticolimbic activation to food stimuli in humans. Behavioral Neuroscience*, 115, 493 – 500.
- Levin BE. (2002) *Metabolic sensors: viewing glucosensing neurons from a broader perspective. Physiology Behavioral*, 76, 397 – 401.
- Luan Phan MD.; Wager TD.; Taylor SF.; Md, Liberzon I. (2004). *Functional neuroimaging studies of human emotions. Review article. CNS Spectrums* 9,
- Mesulam MM.; Mufson EJ. (1982) *Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo – orbito-temporal component of the paralimbic brain. Journal Comp.Neurol.*, 212, 1 – 22.
- Mesulam MM.; Mufson EJ. (1982). *Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. Journal Comp. Neurol.* 212, 38 – 52.
- O' Doherty J.; Rolls ET.; Francis S.; Bowtell R.; McGlone F.; Kobal G.(2000). *Sensory specific satiety related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. NeuroReport*, 11, 893 -897.
- Penfield W. and Faulk ME. (1955). *The insula: further observations on its function. Brain*, 78, 445 – 470.
- Phillips ML.; Williams LM.; Heining M.; Herba CM.; Russell T.; Andrew C.; Bullmore ET.; Brammer MJ.; Williams SC.; Morgan M.; Young AW.; Gray JA. (2003). *Differential neural responses to overt and covert presentations of facial expressions of fear and disgust. Neuroimage* 21, 1484 – 1496.
- Phillips ML.; Young AW.; Senior C.; Brammer M.; Andrew C.; Calder AJ. (1997). *A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. Nature*, 389, 495 – 498.
- Pomp D. and Nielsen MK. (1999). *Quantitative genetics of energy balance lessons from animal models. Obesity Research*, 7, 106 – 110.
- Ragozzino ME.; Kesner RP. (1998). *The role of the agranular insular cortex in working memory for food reward value and allocentric space in rats. Behavioural Brain Research*, 98, 103 – 112.
- Ravussin E. and Bogardus C.(2000) *Energy balance and weight regulation: genetics versus environment. Brain Journal Nutrition*, 83, 17 – 20.
- Rolls ET. (1994). *Neural processing related to feeding in primates. In: Legg Cr, Booth DA, editors. Appetite: neural and behavioural bases. Oxford: Oxford University Press; 11 – 53.*
- Rolls ET. (2005). *Taste, olfactory and food texture processing in the brain and the control of food intake. Physiology & Behavior* 85, 45 – 56.
- Royet JP.; Plailly J.; Delon Martin C.; Kareken DA.; Segebarth C. (2003). *fMRI of emotional responses to odors: Influence of hedonic valence and judgment, handedness and gender. Neuroimage*, 20, 713 – 728.
- Schultz S. (2002). *Sugar on the brain: Study shows sugar dependence in rats. Journal University Princenton.*
- Seeger G.; Braus DF.; Ruf M. (2002). *Body image distortion reveals amygdala activation in patients with anorexia nervosa a functional magnetic resonance imaging study. Neuroscience Letters*, 326, 25 -28.
- Shirao N.; Okamoto Y.; Mantani T.; Yamawaki S. (2005). *Gender differences in brain activity generated by unpleasant word stimuli concerning body image: an fMRI study. British Journal of Psychiatry*, 186, 48 – 53.
- Small DM.; Gregory MD.; Mak YE.; Gitelman D.; Mesulam MM.; Parrish T. (2003). *Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. Neuroimage*, 39, 701 – 711.
- Small DM.; Jones Gotman M.; Zatorre RJ.; Petrides M.; Evans AC. (1997). *Flavor processing: more than the sum of its parts. NeuroReport*, 8, 3913 – 3917.
- Small DM.; Zatorre RJ.; Dagher A.; Evans AC.; Jones Gotman M. (2001). *Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. Brain*, 124, 1720 – 1733.
- Smeets MA. and Kosslyn SM.(2001). *Hemispheric differences in body image in anorexia nervosa. International Journal Eating Disorders*, 29, 409 – 416.
- Smeets MA. and Kosslyn SM. (2000). *Hemispheric differences in body image in anorexia nervosa. International Journal of Eating disorders*, 29, 409 – 416.
- St. Onge MP.; Sy M.; Heymsfield SB.; Hirsch J. (2004). *Human cortical specialization for food: a functional magnetic resonance imaging investigation. American Society for Nutritional Sciences.*
- Uher R.; Murphy T.; Friederich HC.; Dalgleish T.; Brammer MJ.; Giampietro V.; Phillips ML.; Andrew CM.; Williams SC.; Campbell IC.; Treasure J. (2005). *Functional Neuroanatomy of body shape perception in healthy and eating disordered women. Biological Psychiatry*, 58, 990 – 997.

Sanagua, N.

Wagner A.; Ruf M.; Braus DF. (2003). *Neuronal activity changes and body image distortion in anorexia nervosa. NeuroReport, 14, 2193 – 2197.*

Wicker B; Keysers C.; Plailly J.; Royet JP.; Gallese V.; Rizzolatti G. (2003). *Both of us disgusted in my insula: The common neural basis of seeing and feeling disgust. Neuroscience, 40, 655 – 664.*

Wren AM.; Small CJ.; Abbott CR.; Dhillo WS.; Seal LJ.; Cohen MA., Batterham RL.; Taheri S.; Stanley SA.; Ghatei MA.; Bloom SR. (2000). *Ghrelin Causes Hyperphagia and Obesity in Rats. American Diabetes Association, 50, 2540 – 2547.*

Yaxley S.; Rolls ET.; Sienkiewics ZJ.; Scott TR.(1985). *Satiety does not affect gustatory activity in the nucleus of the solitary tract of the alert monkey. Brain Research, 347, 85 – 93.*

Yoshimura H.; Kato N.; Sugai T.; Honjo M.; Sato J.; Segami N.; Onoda N. (2004). *To and fro optical voltage propagation between the insular gustatory and parietal oral somatosensory areas in rat cortex slices. Brain Research, 1015, 114 – 121.*

Zald DH. and Pardo JV. (2000). *Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. International Journal Psychophysiology, 36, 165 – 181.*

Zald, D. H., Lee, J. T., Fluegel, K., & Pardo, J. V. (1998). *Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. Brain, 121, 1143 – 1154.*