

## Efecto de la obesidad sobre la memoria y el aprendizaje

Claudia Yadira Gómez-Martínez<sup>1</sup>  
Orlando Torres-Fernández<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Uno de los enfoques de investigación en fisiología del metabolismo corporal ha sido evaluar el efecto de la obesidad sobre los procesos de aprendizaje y memoria. Este trabajo tiene como objetivo describir y analizar los principales hallazgos científicos relacionados con las posibles afectaciones en la memoria y el aprendizaje, a causa de la obesidad en diferentes grupos etarios, a partir de estudios en humanos y modelos murinos. **Materiales y métodos:** Para la búsqueda electrónica de literatura se utilizaron las bases de datos Biblioteca Virtual de Salud, Biological Science Database, Biomed Central, Ebsco, Nature, PubMed, Scielo y Science Direct en el período 2010-2021. Con base en los criterios de inclusión y exclusión y la evaluación del título y del resumen, se seleccionaron los artículos a analizar para esta revisión de tema. **Resultados:** La obesidad genera alteraciones sobre el aprendizaje y la memoria en todos los grupos etarios, específicamente sobre la memoria a largo plazo, la memoria espacial y la memoria de trabajo, así como en la expresión de marcadores asociados a la función cognitiva, principalmente BDNF. Esta epidemia produce afectaciones relacionadas con la memoria de trabajo, la atención y el rendimiento escolar; aunque estos hallazgos fueron diferentes en cada estudio. Adicionalmente, se ha reportado disminución en la expresión del factor neurotrófico


derivado del cerebro (BDNF), así como en la expresión de otras proteínas, particularmente en el hipocampo, las cuales se relacionan con la función cognitiva. **Conclusiones:** La obesidad pregestacional y gestacional impacta negativamente estos procesos en la descendencia y según el grupo etario originan afectaciones en la neuroplasticidad y en diferentes componentes de la función cognitiva. Sin embargo, se requiere profundizar en la investigación puesto que algunos hallazgos son contradictorios y falta información de otras áreas encefálicas relacionadas y la reversibilidad de estos efectos.


**Palabras clave:** obesidad, memoria, aprendizaje, dieta, BDNF, fenómenos fisiológicos de la nutrición.

### Effect of obesity on memory and learning

#### Abstract

**Introduction:** One of the research approaches in physiology of body metabolism has been to evaluate the effect of obesity on learning and memory processes. The aim of this work is to describe and analyze the main scientific findings related to the possible effects of obesity on memory and learning in different age groups, based on studies in humans and murine models. **Materials and methods:** The following databases were used for the electronic literature search: Virtual Health Library, Biological

<sup>1</sup> Nut. MSc. Magister en Fisiología. Grupo de Morfología Celular, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia. E-mail: cgomez@ins.gov.co  0000-0003-1927-6798 **Google Scholar**

<sup>2</sup> Biol. MSc. PhD. Doctorado en Ciencias Biomédicas. Grupo de Morfología Celular, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia. E-mail: otorresf@ins.gov.co  0000-0001-6620-2615 **Google Scholar**

Science Database, Biomed Central, Ebsco, Nature, PubMed, Scielo and Science Direct in the period 2010-2021. Based on the inclusion and exclusion criteria and the evaluation of the title and abstract, the articles to be analyzed for this review were selected. **Results:** Obesity generates alterations on learning and memory in all age groups, specifically on long-term memory, spatial memory and working memory, as well as on the expression of markers associated with cognitive function, mainly BDNF. This epidemic produces affectations related to working memory, attention and school performance, although these findings were different in each study. Additionally, decreased expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has

been reported as well as decreased expression of other proteins, particularly in the hippocampus, which are related to cognitive function.

**Conclusions:** Pregestational and gestational obesity negatively impact these processes in the offspring and depending on the age group originate affectations in neuroplasticity and in different components of cognitive function. However, further research is required since some findings are contradictory and there is a lack of information on other related encephalic areas and the reversibility of these effects.

**Key words:** obesity, memory, learning, diet, brain-derived neurotrophic factor, nutritional physiological phenomena.

## INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad han aumentado de manera alarmante en las últimas décadas, afectando a todos los grupos etarios, tanto en países industrializados como de medianos y bajos ingresos y especialmente en el medio urbano, según lo reportan diferentes estudios epidemiológicos revisados por Greydanus et al. (1) y Cediel-Giraldo et al. (2). La obesidad está asociada con una alta causa de mortalidad, especialmente con un índice de masa corporal (IMC) > 35 (obesidad II y III) y los costos de salud en América son 21 % más altos en obesos en comparación con los no obesos (3).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la obesidad como una epidemia desde 1997, dado que afecta mundialmente a todas las grupos de edad, su prevalencia ha incrementado de manera importante en las últimas décadas, es un factor de riesgo de otras patologías crónicas y se considera un grave problema de salud pública (4-6).

El incremento de este tipo de malnutrición que también se ha encontrado en los grupos de primera infancia, escolares y adolescentes, ha

generado una gran preocupación, considerando la tendencia a seguir con esta problemática en la edad adulta y el aumento en el riesgo de presentar otras enfermedades crónicas no transmisibles desde edades tempranas, debido al exceso de peso corporal (7,8). Según la OMS, las principales causas de la alta prevalencia de obesidad son la alimentación inadecuada y la baja actividad física, junto con algunos determinantes estructurales (7,8). Por tanto, la obesidad ha requerido un estudio continuo y profundo de su fisiopatología (9,10).

El aprendizaje y la memoria son procesos cognitivos unidos que implican cambios en el sistema nervioso y que están presentes en la percepción sensorial, las emociones y el lenguaje (11). El aprendizaje se considera un proceso de adaptación del comportamiento a una experiencia (adquisición de conocimiento) que origina cambios en la conducta y la memoria se define como la codificación o registro, conservación o almacenamiento y evocación o recuperación de la información en el cerebro (11,12), resultado de una compleja red de conexiones en estructuras anatómicas específicas (13).

Se han establecido diferentes clasificaciones

para la memoria, por ejemplo, desde el punto de vista funcional se ha establecido la memoria sensorial, a corto plazo (interrelacionada con la memoria de trabajo) y a largo plazo, esta última dividida en declarativa (memoria episódica y semántica) y no declarativa (memoria procedimental, condicionamiento clásico y lenguaje no asociativo) (13). Así mismo, se han atribuido diversos tipos de memoria a las estructuras anatómicas, implicados en los procesos cognitivos como es el caso de la corteza frontal, temporal, parietal y occipital y de la amígdala, el hipocampo, el cerebelo, la corteza entorrinal y el putamen (13).

La obesidad induce un proceso inflamatorio que puede afectar la barrera hematoencefálica y por tanto el funcionamiento cerebral por la llegada de moléculas proinflamatorias al cerebro (14). En este sentido, es necesario profundizar en las afectaciones de la obesidad sobre el crecimiento, el desarrollo y la función cognitiva, considerando que las edades tempranas son etapas de crecimiento y desarrollo (2,15), durante las cuales se lleva a cabo el proceso formativo y en las que se podrían ejecutar estrategias seguras de prevención y acciones de tratamiento costo efectivas para la obesidad, que contribuyan a la disminución de su prevalencia en la adultez y que la alteración de procesos cognitivos pueden ser factores de riesgo de otras enfermedades metabólicas y del sistema nervioso en los adultos.

Teniendo en cuenta esta contextualización, el propósito de esta revisión es describir y analizar la información científica disponible acerca de los posibles efectos de la obesidad sobre los procesos de aprendizaje y memoria en diferentes edades, desde una etapa pregestacional hasta la adultez, en modelos murinos y en humanos sin ninguna otra patología asociada; teniendo en cuenta que es de interés conocer dichos aspectos para generar alternativas que mitiguen el impacto de este problema de salud pública en la calidad de vida de la población.

## METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda, selección y revisión de artículos científicos en tres momentos: septiembre 2019 - enero 2020, diciembre 2020 - enero 2021 y octubre - diciembre 2022. La búsqueda se desarrolló en las bases de datos electrónicas Biblioteca Virtual de Salud, Biological Science Database, Biomed Central, Ebsco, Nature, PubMed, Scielo y Science Direct.

Se utilizaron como descriptores: obesity, memory, learning, cognitive function, diet y BDNF, que se combinaron utilizando operadores booleanos AND - OR en las búsquedas realizadas, para finalmente manejar las siguientes ecuaciones de búsqueda: Obesity AND memory OR learning OR cognitive function; Obesity AND diet AND BDNF; Obesity AND diet AND memory OR learning OR cognitive function.

Los resultados se filtraron acorde con los siguientes criterios de inclusión: inicialmente, se tuvieron en cuenta artículos científicos experimentales, cohorte y casos y controles publicados entre los años 2010 y 2021, que estuvieran en inglés o español y que tuvieran acceso al texto completo. En segunda instancia, con base en el título y el resumen, se excluyeron los estudios que involucraban comorbilidades asociadas a la obesidad y enfermedades relacionadas con el sistema nervioso e intervenciones para tratar efectos asociados a esta epidemia, tales como síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, metabólicas, Alzheimer u otros tipos de demencia, tratamientos farmacológicos o quirúrgicos, depresión u otras afecciones psicológicas; considerando que, el interés de esta revisión está en identificar la relación única y específicamente entre obesidad y función cognitiva y qué patologías asociadas podrían sesgar las posibles afectaciones en memoria y aprendizaje que generaría directa y solamente esta epidemia.

Finalmente, con base en los métodos y resultados, se incluyeron los estudios que

incluían población obesa (humanos, ratones y ratas), dietas hipercalóricas, hipergrasas o altas en carbohidratos, función cognitiva, memoria o aprendizaje. Se tuvieron en cuenta algunas referencias de artículos encontrados para buscar potenciales estudios de interés. Para esta revisión se tuvieron en cuenta 63 artículos con una proporción de 39,7 % de estudios en humanos, 36,5 % en ratones y 23,8 en ratas, para el grupo de edades tempranas los artículos seleccionados corresponden a estudios en humanos solamente, según lo encontrado en la búsqueda realizada.

## **Resultados**

Entre los 63 estudios, 59 determinaron algún grado de afectación en la función cognitiva, específicamente en la memoria espacial, la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo, cuatro artículos científicos especificaron mayor afectación en el género femenino (dos en adultos, uno en adolescentes y uno en preescolares), siete relacionaron reversibilidad de las alteraciones relacionadas con un cambio de dieta y uno contradujo esta recuperación de las afectaciones.

### **Efectos sobre la función cognitiva en hijos o crías de madres con obesidad, expuestas a dietas altas en grasa, durante los períodos pregestacional, gestacional o de lactancia**

#### **Estudios en humanos**

Con el objetivo de establecer la asociación del exceso de peso de la madre, antes del embarazo, con el desarrollo cognitivo de sus hijos se han realizado estudios utilizando escalas de desarrollo cognitivo o modelos de regresión, encontrando puntajes más bajos en el desarrollo cognitivo en niños entre 11-22 meses de edad, hijos de madres obesas, así como el decrecimiento de los puntajes cognitivos

a mayor IMC (16), mientras que al evaluarse dominios cognitivos específicos en edades tempranas, sólo se observaron alteraciones en las habilidades motoras visuales globales en primera infancia y no afectación en la memoria visual de preescolares y escolares de madres con obesidad pregestacional (17). Además, al corroborar la hipótesis de alteraciones cognitivas y sociales a causa de la obesidad pregestacional, a partir de un modelo de regresión de datos de escolares y adolescentes de 7-14 años, la obesidad pregestacional de la madre se asoció con un menor rendimiento escolar y menor competencia social, deficiencias cognitivas y sociales que serían más probables que se presentaran en los niños que en las niñas (18).

#### **Estudios en ratas y ratones**

Para obtener mayor evidencia de la posible afectación de la obesidad pregestacional sobre la función cognitiva, los modelos murinos y las ratas han sido un objeto elemental de estudio; los resultados de pruebas de reconocimiento de objetos nuevos en ratones de 5 semanas de edad, hijos de madres alimentadas con dietas altas en grasas por 12 semanas, fueron indicativos de deficiencias en la memoria a largo plazo y en la memoria de trabajo, aunque el consumo de fibra durante la gestación protegió a sus crías del deterioro de la memoria provocado por la obesidad materna (18), corroborando la importancia de una alimentación saludable en el embarazo.

De manera similar por el consumo de una dieta de cafetería (alta en grasas y azúcares), previo y durante el embarazo de ratas se afectó la memoria a largo plazo en la adolescencia y en la edad adulta de la descendencia masculina y la expresión génica relacionada con la actividad neuronal y sináptica en el hipocampo, particularmente por la mayor concentración de proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) en las crías adolescentes, afectación que en la pubertad se presentó independiente de la continuidad de las crías con el consumo



de este tipo de alimentación; mientras que la ingestión de una dieta normal por las crías logró revertir los efectos en la memoria a largo plazo en la edad adulta, causados por una dieta inapropiada (19).

Así mismo, se han identificado deficiencias en el aprendizaje y memoria por una dieta materna alta en grasas en ratones adultos y adultos mayores, puesto que se presentaron bajos rendimientos en las pruebas de memoria de referencia, aprendizaje por evitación y en las funciones de activación sensorial-motora y en la memoria de trabajo en el adulto mayor, sin cambios en el adolescente ni en la actividad locomotora (20).

Otros estudios como el de Sarker et al. (21), en el que se expusieron ratones hembra a una dieta alta en grasas durante 9 semanas (3 semanas antes de la concepción, 3 semanas durante la gestación y 3 semanas durante la lactancia) y se evaluaron sus crías por tres generaciones en la edad adulta, encontraron un aumento en la adiposidad y alteraciones de la memoria de trabajo espacial sólo en la tercera generación, así como afectaciones en la retención del aprendizaje por evitación o asociativo después de 24 horas en la primera y segunda generación y en las funciones de activación sensorial-motora en mayor magnitud en la segunda y tercera generación, sin afectación de la actividad locomotora (21). En similares condiciones de alimentación para ratas, que además tuvieron dieta regular o alta en grasas después del destete en sus crías machos adultos, evidenciaron que las dietas altas en grasa durante la gestación y post-nacimiento por un mes afectaron la adquisición de aprendizaje espacial, la consolidación y recuperación de la memoria, la actividad locomotora y la expresión de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), y que la modificación dietaria después del destete no cambiaba las afectaciones mencionadas (22). En una evaluación equivalente se logró identificar que debido a la obesidad materna de ratones hembra por dieta alta en grasas por seis semanas

antes del apareamiento, durante el embarazo y la lactancia, las crías también presentaron alteración del aprendizaje espacial en el ratón joven (4 semanas de edad) pero no en el adulto (11 semanas de edad) y además afectación de la arborización dendrítica del hipocampo y menor expresión de BDNF (23). Contrario a estos resultados, en crías de ratones hembras con dieta alta en grasas durante el período prenatal, gestacional y de lactancia y que recibieron dieta estándar posterior al destete, encontraron que sólo hasta los seis meses luego del destete se presentaba deterioro de memoria, es decir, que el efecto se observó a largo plazo (24).

Los resultados de los estudios expuestos evidencian que la obesidad pregestacional y durante el embarazo tiene un gran impacto en la función cognitiva de los hijos o crías, encontrándose afectaciones principalmente en la expresión de BDNF, en la memoria espacial, memoria a largo plazo y memoria de trabajo, aunque con hallazgos diferentes en adolescentes y adultos y en relación con la mejora de las afectaciones por modificación dietaria posterior al destete.

## **Efectos sobre la función cognitiva en preescolares y escolares**

### **Estudios en humanos**

En análisis de cohorte, la obesidad a los 3 años y entre los 3-5 años afectó las habilidades visuoespaciales a los 5 años y la capacidad de lenguaje expresivo, aunque las niñas obesas tuvieron un mejor desempeño en el razonamiento verbal (25). Específicamente, el impacto de la obesidad sobre la memoria por análisis de regresión lineal múltiple, teniendo en cuenta la influencia de variables independientes como nivel socioeconómico y nivel educativo, se evidenció en un mayor deterioro de la memoria de trabajo y de la capacidad de recordar en las niñas obesas de 8-12 años (26); resultados similares comprobaron que independiente de

los indicadores de estilo de vida y composición corporal de niños de 8 a 11 años, aquellos que tenían sobrepeso y obesidad presentaron un menor rendimiento cognitivo, específicamente menor concentración y menor rendimiento escolar, en comparación con los de normopeso (27).

Lo anterior es contradictorio al estudio multicéntrico de Julvez et al. (28) con niños entre 6-11 años de edad, en el que se encontró que la ingesta de comida rápida y el hacinamiento en el hogar se asociaban con puntuaciones de inteligencia fluida más bajas y a la investigación de cohorte longitudinal de Shapiro et al. (29), en la cual se evaluó la función cognitiva en niños de 4-6 años y observaron que el IMC no se asoció con funciones cognitivas, aunque los biomarcadores de afecciones en la salud metabólica (glucosa e insulina) se relacionaron con menor flexibilidad cognitiva y menor control inhibitorio en funciones ejecutivas (habilidades fluidas).

Sin embargo, prospectivamente en población infantil de zonas rurales de China occidental, en las que se evaluó el desarrollo mental desde los 3 a 24 meses de edad y cognitivo en escolares de 7-9 años y 10-12 años, a través de la escalas de desarrollo e inteligencia, se identificaron cuatro grupos de distintas trayectorias de desarrollo cognitivo durante los primeros dos años de vida, en que los niños que comenzaron con puntuaciones de desarrollo mental por debajo del promedio y que luego descendieron, tuvieron las puntuaciones más bajas en las pruebas de desarrollo cognitivo realizadas en edad escolar (30).

Las investigaciones realizadas en preescolares y escolares con obesidad evaluaron diferentes variables de la función cognitiva, aunque en los aspectos determinados se encontraron resultados controvertidos, particularmente al evaluarse también otras covariables sociodemográficas y de estilos de vida.

## **Efectos sobre la función cognitiva en adolescentes**

### **Estudios en humanos**

En la evaluación del efecto de la obesidad sobre la función cognitiva en la adolescencia, se han presentado diferentes resultados. Al comparar adolescentes obesos versus delgados se identificó que los obesos tenían un rendimiento académico más bajo (ortografía y aritmética) y una tendencia a la baja en la memoria de trabajo, atención, flexibilidad mental y en la eficiencia psicomotora, esta última relacionada con la motricidad fina (31). Tee et al. (32) afirmaron que en adolescentes con sobrepeso y obesidad se pueden tener mayores dificultades para evitar respuestas automáticas irrelevantes, dirigir la atención y manipular y retener la información, lo cual sugirió una relación entre obesidad y función ejecutiva deteriorada en adolescentes entre 12 y 16 años. Esto último se correlaciona con los hallazgos en adolescentes obesos y hospitalizados por 30 semanas que tuvieron afectaciones en la atención selectiva, en el sostenimiento de la atención y en la memoria a corto plazo, condiciones que mejoraban con la reducción del peso corporal (33). En esta misma línea, Pearce et al. (34) demostraron que en adolescentes humanos con obesidad las alteraciones neuronales funcionales se presentaban no sólo en regiones del hipocampo sino también en la corteza cerebral y sugieren que afectaría no sólo el rendimiento escolar y adaptativo, sino también el comportamiento alimentario.

Por otra parte, en relación con el tejido adiposo, en un estudio que evaluó la asociación de la grasa visceral con la cognición en adolescentes entre 12-18 años, Schwartz et al. (35) encontraron que a mayor grasa visceral se presentaba un menor rendimiento en el funcionamiento ejecutivo, en un mayor grado en mujeres. Así mismo, se ha evidenciado que con la adiposidad se ha predicho un mayor deterioro de la

memoria de trabajo y por consiguiente una mayor actividad inflamatoria en niños seguidos hasta la adolescencia (36).

### Estudios en ratas y ratones

En ratones adolescentes con dieta alta en grasas se determinaron alteraciones de la memoria cuatro semanas después de consumir este tipo de dieta, efectos que según los autores no estuvieron relacionados con la depresión ni ansiedad que se podrían presentar en la obesidad (37). Una dieta alta en grasas iniciada en ratones adolescentes y hasta por 12 semanas afectó la memoria flexible en ratones adultos (38). En la misma línea, se ha reportado menos eficiencia en las tareas de memoria espacial cuando iniciaban este tipo de dieta en la adolescencia (39); inclusive un tiempo corto de exposición por 7 a 9 días a este tipo de dieta en ratas macho desde el día postnatal 21 alteró las funciones del hipocampo, puesto que afectó la potenciación a largo plazo en CA1 y la memoria dependiente del hipocampo a largo plazo (40).

En otro estudio con ratones adolescentes, luego de 6 semanas de consumo de dieta alta en grasas, se presentó reducción del número de neuronas positivas para Nissl, disminución de la expresión del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, aumento de la expresión de caspasa-3 escindida, disminución de la regulación de p-CREB y BDNF, aumento de la expresión de citocinas proinflamatorias y disminución de la expresión de citocinas antiinflamatorias (41). Así se comprobó que este grupo etario también es vulnerable a estas alteraciones de aprendizaje y memoria a causa de la obesidad, demostrado especialmente en las alteraciones en la atención, memoria de trabajo y rendimiento escolar y en el aumento en la expresión de marcadores asociados a apoptosis y procesos inflamatorios y disminución de marcadores relacionados con la memoria.

## Efectos sobre la función cognitiva en adultos y adultos mayores

### Estudios en humanos

La población adulta ha sido más investigada en relación con la función cognitiva y la obesidad. Khade et al. (42) ratificaron que los adultos jóvenes entre 18 y 20 años con IMC más altos presentaron deterioro cognitivo, en mayor proporción en mujeres, aunque esto no fue estadísticamente significativo. Así mismo, Coppin et al. (43), al evaluar en adultos jóvenes el aprendizaje de asociación, el aprendizaje y la memoria explícita y la memoria de trabajo, hallaron déficits en la memoria de trabajo y en el aprendizaje de estímulo recompensa en los adultos obesos, por lo cual los autores sugieren que se les dificulta aprender a evitar resultados negativos.

Por su parte, Hartanto et al. (44) investigaron las relaciones bidireccionales entre obesidad, las funciones ejecutivas y la memoria episódica, encontrando que un aumento en la obesidad se asociaba con una disminución en la memoria episódica en adultos de mediana edad y que un aumento en la función ejecutiva se asociaba con una reducción en la obesidad en individuos relativamente más jóvenes. Lo anterior está en concordancia con otra investigación en hombres jóvenes donde se logró identificar que el estado de peso normal se asocia con una mejor función ejecutiva al compararse con los de peso no saludable, y que la memoria de trabajo se veía más afectada en peso bajo versus exceso de peso (45).

En el mismo sentido, Syan et al. (46) describieron déficits en la atención, la memoria y la función ejecutiva en adultos obesos, presentando un peor desempeño en las pruebas de flexibilidad cognitiva, impulsividad, memoria verbal, inteligencia fluida, comprensión del lenguaje y vocabulario y destreza psicomotora, así como en la memoria de trabajo (46). Igualmente, las

mujeres obesas parecen tener peor memoria de trabajo que las de peso normal (47) y adultos con IMC más alto y con menos educación tuvieron peores rendimientos en las pruebas de memoria de trabajo (48).

En un estudio con resonancia magnética, marcadores séricos y expresión génica en jóvenes con sobrepeso y obesidad, los autores encontraron que en adultos jóvenes con sobrepeso y obesidad la reducción de materia gris se correlacionaba con un aumento de los niveles séricos de enolasa específica de neuronas, un marcador de lesión neuronal en áreas hipocámpales bilaterales y áreas cerebelosas bilaterales, por lo que los autores especularon que el sobrepeso y la obesidad en una edad temprana podría contribuir a una mayor vulnerabilidad de las regiones cerebrales que albergan la función cognitiva (49).

Por otra parte, a partir de modelos estadísticos, Karlsson et al. (50) determinaron que a partir de los 50 años un mayor IMC predecía una decadencia más acentuada de las capacidades cognitivas, en mayor medida en el estado mental (memoria de trabajo, lenguaje y orientación); en los hombres en comparación con la memoria episódica y la cognición total y las mujeres, acorde con los test telefónicos realizados en el estudio a lo largo de varios años. Cherbuin et al. (51) establecieron en modelos estadísticos multinivel, a partir de imágenes de resonancia magnética, que la población estudiada de 60-64 años presentaba un menor volumen y atrofia del hipocampo proporcional a la severidad de sobrepeso y obesidad y a lo largo del tiempo.

### **Estudios en ratas y ratones**

Es pertinente mencionar a McLean et al. (52), quienes estudiaron los efectos de una dieta alta en grasas sobre la memoria en ratones de 12 semanas de edad y encontraron que este tipo de dieta genera un aumento de peso y masa grasa y provoca déficits rápidos evidenciados desde el día 1 en la memoria episódica, espacial

y contextual, sugiriendo posible disfunción cognitiva en el hipocampo y en las cortezas postrinal y entorrinal, mientras que no se afectó la memoria de objetos; así mismo, notaron que al retomar una dieta baja en grasas se invirtieron estos déficits y se disminuyó el peso corporal. Por su parte, Rendeiro et al. (53) estudiaron ratones que a partir de los 29 días postnatales se alimentaron por 11 semanas con dietas que remplazaban la sacarosa y el almidón de maíz con glucosa o fructosa y observaron que había un aumento de peso corporal mayor en la dieta de fructosa, pero que no había afectaciones cognitivas, contrario a lo que se ha visto con dietas altas en grasas.

Es preciso mencionar otras publicaciones científicas con tiempos largos de exposición a dietas altas en grasas como la de Toyama et al. (54), quienes describieron que en los ratones salvajes de dos meses de edad la alimentación con dieta alta en grasas por 17 y 24 meses ocasionó deterioro de la función cognitiva, particularmente en relación con la memoria de trabajo espacial, aprendizaje y memoria a largo plazo, evidenciando además lesiones en la sustancia blanca, como en humanos (49), disminución de la densidad capilar del hipocampo, pérdida de neuronas hipocámpales y deterioro del endotelio vascular, sin embargo, el peso corporal aumento sólo hasta los 15 meses y después se redujo. Así mismo, Feijo et al. (55) investigaron ratas Wistar de 3 meses que se alimentaron con dieta de cafetería sola o con sodas por 16 semanas y encontraron obesidad, un mayor aumento de tejido adiposo visceral y afectación de la memoria de reconocimiento, determinado por la composición de la dieta y Fernández-Felipe et al. (56) evaluaron ratones macho de 35 días posnatales a quienes se les brindó dieta enriquecida con grasa saturada e insaturada, logrando corroborar que estas dietas modulan la memoria de trabajo espacial y alteran este tipo de memoria a corto plazo dependiente del hipocampo.

Adicionalmente, la memoria episódica evaluada



en ratones con dieta alta en grasas registró un rápido déficit, así como la memoria espacial y contextual, efectos que fueron reversibles al cambiar a una dieta baja en grasas durante ocho días junto con una reducción de peso y masa grasa (52). Fernandes-Bondan et al. (57) hallaron déficits de memoria a corto y largo plazo, asociada a astrogliosis hipotalámica y a la del hipocampo en ratas con dieta hipercalórica de 60 días.

En machos de ratas Wistar alimentados durante 3 a 9 meses con dieta cetogénica, al realizarles pruebas de memoria en el laberinto radial de ocho brazos, demostraron tener mejor memoria que los alimentados con dieta normal, dado que los niveles elevados de cetonas se han correlacionado positivamente con el rendimiento de la memoria; así mismo, tuvieron mejores puntajes de comportamiento y un hipocampo más grande (58). Cuando se evaluaron diferentes dietas sobre la memoria dependiente del hipocampo en ratas macho, en aquellas que tuvieron una dieta alta en grasa y azúcares (dieta occidental) y glutamato monosódico se afectó la función del hipocampo en comparación con animales que recibían comida estándar del laboratorio (59).

También se han evaluado los mecanismos moleculares de la expresión génica diferencial inducida por la dieta occidental en la microvasculatura del hipocampo de ratones hembra. Nuthikattu et al. (60) encontraron que el consumo crónico de este tipo de dieta generó una regulación molecular integrada de múltiples niveles de la microvasculatura del hipocampo, lo cual podría proporcionar uno de los mecanismos subyacentes a la demencia vascular, al considerarse que los efectos metabólicos de la obesidad, probablemente contribuirían al deterioro cognitivo y la incidencia de la demencia, según lo describen estos autores.

Con relación a la memoria espacial, ratones expuestos a dieta alta en grasas durante 15

semanas, mostraron déficits severos en el aprendizaje y la consolidación de la memoria a largo plazo, los investigadores sugieren que la exposición temprana a la obesidad puede tener consecuencias en el cerebro a largo plazo (61). En el mismo sentido, De Luca et al. (62) demostraron que la sobrealimentación neonatal de ratas conducía a déficits cognitivos a largo plazo. Por otra parte, ratones alimentados por ocho semanas con dieta alta en grasas mostraron afectación del aprendizaje espacial, que según los autores, podría percibirse antes del desarrollo de alteraciones metabólicas por la obesidad (63). Sin embargo, contrario a estos resultados, una evaluación de la memoria espacial en ratas macho con ocho semanas de consumo de dieta alta en grasas no mostró alteración en este tipo de memoria, aunque si en el microbioma intestinal (64).

En otro estudio con ratas inducidas a obesidad por dieta alta en grasas en el que a algunas de estas se les mantuvo sedentarias y a otras se les realizó ejercicio, Woo et al. encontraron que las ratas obesas tuvieron niveles significativamente más bajos de expresión de proteínas relacionadas con la función cognitiva (NGF, BDNF, p38MAPK), pero el ejercicio y el cambio en la dieta tuvieron efectos sobre la pérdida de peso y mejoró la función cognitiva y la plasticidad sináptica (65). En otra investigación con ratones adultos, la dieta alta en grasa además de afectar la función cognitiva también generó una reducción en la neurogénesis y en los niveles de BDNF y el receptor quinasa B de tropomiosina (trkB), así como déficit en la señalización de insulina del hipocampo, la cual está relacionada con el proceso de neuroplasticidad (66). Igualmente, en ratas macho al exponerse a dieta alta en grasas también se evidenció reducción en los niveles de BDNF (67).

Entre otros estudios en modelos murinos adultos se encuentran el de Davis et al. (68), en el cual lograron determinar que una dieta alta en grasas por 20 semanas en ratones macho incrementaba la grasa corporal y deterioro

de la memoria de trabajo y la potenciación a largo plazo en el hipocampo, específicamente por la noche, lo cual se podría revertir con una alimentación restringida en el tiempo. Así mismo, en ratas adultos machos a las cuales se les ofreció una dieta alta en grasas durante cuatro meses que les generó obesidad; Wahid et al. (69) evidenciaron deterioro de las capacidades de aprendizaje espacial, alteración en la retención de memoria en el sexto día de la prueba, disminución de la neuroplasticidad del hipocampo (niveles reducidos de ARNm de BDNF), defecto en la plasticidad sináptica, activación microglial y afectación de astrocitos y deterioro de la mielinización.

Por su parte, Leyh et al. (70) estudiaron ratones macho adultos jóvenes con dieta alta en grasas, encontrando que ésta genera un aumento significativo de peso que podría mejorar con el cambio a una dieta normal; así mismo y contrario a lo hallado en otros estudios, observaron que estos ratones obesos con dieta alta en grasas a largo plazo no presentaron alteraciones neuroanatómicas en el hipocampo ni a nivel de aprendizaje y memoria espacial. Mientras que McFadden et al. (71), quienes investigaron ratas macho de ocho semanas de edad que tuvieron una alimentación alta en grasas por seis semanas y generaron obesidad, notaron alteración en la memoria espacial y en la proteólisis en el hipocampo y Zanini et al. (72) evaluaron el efecto de dieta hipercalórica por 22 semanas en ratas Wistar hembras adultos, comprobando un aumento de peso significativo y afectación en la consolidación de la memoria al evaluar el reconocimiento de objetos, asociado posiblemente al aumento de peso y a la resistencia a la leptina, según afirman estos autores. En el mismo sentido, Heyward et al. (73) determinaron en su estudio de ratones macho alimentados con dieta alta en grasas que ésta induce obesidad y que esta condición de malnutrición está muy relacionada con la alteración de la memoria y Boitard et al. (74) evidenciaron que se presenta un aumento de la memoria aversiva en ratones alimentados

con dieta alta en grasas desde el destete hasta la adultez, pero no se presenta si sólo tuvo esta dieta cuando eran adultos.

En el mismo grupo etario, ratones alimentados con dieta alta en grasas experimentaron cambios en proteínas del hipocampo que pueden ser reversibles parcialmente al cambiar la dieta, como la proteína 2 asociada a los microtúbulos (MAP2), la estamina y las proteínas que regulan la actina (fascina y proteína 3 relacionada con la actina), las cuales se relacionan con la memoria y otras funciones; por lo tanto sugieren que este tipo de dieta afecta la sinaptogénesis, cognición y memoria (75). Al considerar que este tipo de dieta puede generar una disminución de ácido eicosapentaenoico (EPA) en el cerebro, debido a una baja disponibilidad o conversión a otros ácidos grasos, se podría afectar la memoria dado que en algunos estudios se ha demostrado que el EPA mejora la memoria espacial en ratas envejecidas y restaura la potenciación a largo plazo (76). Por su parte, Hao et al. (77) hallaron que la obesidad por dieta alta en grasa deterioró la memoria dependiente del hipocampo y redujo la potenciación a largo plazo y la expresión inducida del marcador de activación del complejo principal de histocompatibilidad II (MHCII) en la microglía del hipocampo, por lo cual aseguran estos investigadores, que la obesidad por esta dieta deteriora la función del hipocampo de forma reversible. Contrariamente, independientemente de la dieta se presentaron déficits cognitivos espaciales en ratones obesos envejecidos (78). Es interesante anotar que de manera similar a los resultados obtenidos con modelos murinos, también en un experimento con el pez cebra (*Danio rerio*), el consumo de una dieta alta en grasas ocasionó deterioro en la función cognitiva (79) y específicamente en la formación de la memoria (80).

Estos resultados en adultos jóvenes y mayores mostraron afectación en neuroplasticidad, memoria espacial, memoria episódica, memoria contextual y memoria a largo plazo, alteraciones que algunos autores refieren como reversibles

con un cambio de dieta y reducción de peso corporal.

## Discusión

La obesidad es un problema de salud pública multicausal, donde la exposición a factores genéticos y factores ambientales relacionados con la alimentación juega un papel fundamental. Dada la alta disponibilidad y accesibilidad a alimentos ricos en carbohidratos y grasas saturadas, se ha tendido a la adopción de dietas altas en grasas o carbohidratos que pueden inducir obesidad, la cual se ha asociado con un estado de inflamación por la hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos (81,82).

Los estudios analizados en esta revisión temática lograron identificar algún grado de alteración en la función cognitiva a causa de la obesidad inducida por dietas altas en grasas o carbohidratos, coincidiendo en un mayor impacto y efectos a largo plazo, así como predisponibilidad a estas afecciones cuando los individuos se exponen tempranamente a una inadecuada alimentación; por ello, se ha afirmado que los descendientes de madres con dietas altas en grasas tendrían un mayor riesgo de desarrollar déficits cognitivos que terminarían afectando los procesos de aprendizaje y memoria en la edad adulta (20).

Esta epidemia se considera una condición patológica que puede generar neuroinflamación por aumento de citocinas proinflamatorias, remodelación sináptica, deterioro de la neurogénesis por reducción del BDNF y apoptosis neuronal al afectar la barrera hematoencefálica y generarse un metabolismo energético disfuncional que termina resultando en la disminución del flujo sanguíneo y alteración de la función cognitiva (81,82), condiciones que sustentan los hallazgos resumidos en este artículo.

En relación con el aumento de citocinas

proinflamatorias, en los estudios que evaluaron marcadores de inflamación se corroboró un aumento en su expresión adolescente (41) (36).

El BDNF es una proteína importante en la supervivencia y diferenciación neuronal durante el desarrollo y en el adulto sus niveles se mantienen altos para regular la transmisión sináptica y la plasticidad. Los mayores niveles se han reportado en el hipocampo y se ha sugerido que las experiencias ambientales influirían en los niveles BDNF maduros (83). De ahí que en los estudios revisados se encontró una expresión disminuida de este marcador en adolescentes y adultos evaluada en hipocampo y correlacionada con estilos de vida, específicamente consumo de dieta alta en grasas y carbohidratos (22,23,41,65-67,69).

Esta proteína en su forma madura se une a receptores tirosina quinasa (TrKB) para promover la supervivencia celular, aumentar la complejidad espinal y facilitar la potenciación a largo plazo (LTP), funciones que lo han asociado con el aprendizaje y la memoria al considerar que aumenta el almacenamiento de la memoria al favorecer cambios en la morfología de las espinas que conducen a la estabilización de la LTP, aumenta la neurogénesis a través de cambios en la supervivencia celular y la proliferación y los cambios en las conexiones sinápticas favorecen el almacenamiento de la memoria, asociándolo con memoria a largo plazo, memoria espacial y reconocimiento (83). Por tanto, es posible que los hallazgos en la disminución de la expresión de esta proteína y de TrKB reportados por los autores (66) puedan atribuirse a alteraciones de este mecanismo celular que podría haber afectado: arborización dendrítica en el hipocampo (23), potenciación a largo plazo en el hipocampo (40,68,77), neuroplasticidad (66,69), aprendizaje o la memoria espacial (22,23,40,54,61,69,71), consolidación de la memoria (22,69,72), memoria a largo plazo (16,18,40,54,57,61,75,77) u ocasionado una pérdida de neuronas (41,54).

En concordancia con las vías fisiológicas involucradas en la memoria, el almacenamiento a largo plazo de la memoria implícita depende de la vía AMPc-PKA-MAPK-CREB (84), de ahí que se vea afectada la expresión de p-CREB (41) y de MAPK y p38MAPK (16,65). En este mismo sentido, teniendo en cuenta que la serotonina continúa estimulando sus receptores y aumentando el AMPc, que activa la proteína-kinasa - PKA, se transloca al núcleo y promueve factores de transcripción tempranos como el CREB, induciendo síntesis de nuevas proteínas (85) para la consolidación de la memoria, en la revisión se encontró disminución en el receptor de 5-HT1A (41).

Por otra parte, en relación con la alteración de las estructuras cerebrales asociadas con la memoria ejecutiva y memoria a corto plazo se presentan porque la materia gris, la materia blanca y el hipocampo son sensibles al aumento de esas proteínas inflamatorias, a las alteraciones metabólicas y al estrés (81,82).

Una gran parte de los avances científicos en obesidad y función cognitiva se han desarrollado en modelos murinos y humanos, evaluando principalmente desarrollo cognitivo y psicomotor a partir de pruebas comportamentales, escalas de desarrollo y de inteligencia y modelos prospectivos de regresión lineal. Los resultados presentados no esclarecen la asociación entre la obesidad materna pre-gestacional y gestacional y la cognición infantil, aunque sí evidencian alteraciones en diferentes tipos de memoria. Casas et al. (16) afirman que el estudio paralelo de marcadores que se asocien con la adiposidad materna podrían diferenciar el efecto intrauterino y que la edad en la que se realicen las pruebas de desarrollo cognitivo podrían afectar los resultados, por la exposición o no a nuevos hábitos alimentarios u otros factores ambientales. También se ha propuesto que los deterioros cognitivos observados podrían ser consecuencia de una mayor predisposición a la obesidad (20) y que estos déficits podrían suceder en varias generaciones mediados por

el linaje paterno (21).

La inclusión de evaluaciones neuroquímicas permitió explicar la posible causa de los déficits cognitivos en ratones descendientes de madres con dietas altas en grasa, debido a los niveles reducidos de aspartato, taurina y glicina en las regiones hipocámpal y prefrontal de la descendencia y a los cambios estructurales y la conectividad funcional anormal en el cuerpo estriado, corteza prefrontal medial e hipocampo como consecuencia de niveles reducidos de glutamato y GABA, lo cual se podría correlacionar con déficits de aprendizaje y memoria (20,21).

En los adolescentes, autores indican que se requeriría una mayor afectación metabólica para que se generen cambios estructurales, advirtiendo que las anomalías estructurales del cerebro son reversibles con la pérdida de peso significativo (86). Sin embargo, las especificidades de esta afectación aún no se han esclarecido, considerando que se han encontrado diversos resultados en los estudios revisados que refieren déficits o no en la memoria de trabajo, memoria espacial, aprendizaje, rendimiento escolar y atención. Estas diferencias podrían explicarse por la población objeto de estudio (humano o modelo murino), el tiempo de exposición a dieta alta en grasas o a la obesidad (22), a la edad de aplicación de las pruebas que puede evidenciar un mayor impacto sobre la cognición en determinados grupos etarios (25) y a las escalas de desarrollo cognitivo, usadas (16) al no utilizar pruebas que correspondan adecuadamente a los procesos cognitivos afectados por la obesidad (25). También influye la inclusión o no de variables socioeconómicas (30) y de estilos de vida, el ambiente embrionario, fetal y postnatal temprano (22) y las evaluaciones moleculares, neuroquímicas (21), morfológicas y genéticas, así como las áreas encefálicas estudiadas.

Por otra parte, de acuerdo con las funciones de señalización de la insulina, su posible



alteración con la obesidad y su participación en la modulación de funciones cognitivas, al considerar que el rendimiento de la memoria espacial mediada por el hipocampo está limitado por la disponibilidad de la glucosa (87), se le ha atribuido una afectación por una mala salud metabólica, inclusive de por vida (29) y una posible solución con su administración en el hipocampo está limitado por la disponibilidad de la glucosa (87).

En conclusión, los estudios revisados mostraron afectaciones en menor grado en la memoria a corto plazo y en mayor magnitud en la memoria a largo plazo, aunque contradictorias en algunos casos y en la reversión de las alteraciones con cambios en la dieta y se estudiaron principalmente en la edad adulta. Se encontraron abordajes para realizar seguimiento al desarrollo cognitivo de manera predictiva, sin embargo, en un mismo estudio controlado no incluyeron diferentes áreas encefálicas relacionadas con memoria y aprendizaje para evaluar diferentes tipos de memoria, el grado de afectación teniendo en cuenta diseño experimental con precisión en tipo de dieta, tiempo, control con y sin la dieta tratamiento, pruebas comportamentales, marcadores de expresión de proteínas relacionadas con estos procesos, con inflamación y los implicados en los procesos de equilibrio energético, así como análisis comparativos por sexo y grupos etarios, variables que podrían afectar el resultado de la alteración de la función cognitiva a causa

de la obesidad y que finalmente, permitirían identificar biomarcadores potenciales para la prevención y tratamiento de la obesidad y sus efectos en el aprendizaje y la memoria.

Se requiere generar conocimiento para desarrollar estrategias integrales e interdisciplinarias para prevenir o mitigar los efectos de la obesidad en el desarrollo social y académico del preescolar, escolar y adolescente, grupos etarios que marcan hábitos, comportamientos y el estado de salud en la adultez; así como motivar la vivencia diaria y permanente de estilos de vida saludable en los adultos y adultos mayores.

Ahora existen nuevas evidencias sobre la influencia genética y el desequilibrio neuroendocrino de la obesidad y por ello el modelo a estudiar con esta patología inducida por dieta debe ser holístico, en el cual todos los factores de riesgo interaccionen y se logre también una comprensión del balance energético.

## Financiación

Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Proyecto CEMIN 14 de 2023.

## Conflicto de interés

Ninguno declarado

## Referencias bibliográficas

1. Greydanus DE, Agana M, Kamboj MK, Shebrain S, Soares N, Eke R, et al. Pediatric obesity: Current concepts. *Dis Mon.* 2018; 64:98-156. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.12.001>
2. Cediél-Giraldo G, Castaño-Moreno E, Gaitán-Charry D. Doble carga de malnutrición durante el crecimiento: ¿una realidad latente en Colombia? *Rev Salud Pública.* 2016; 18(4):656-68. <http://dx.doi.org/10.15446/rsap.v18n4.47769>
3. Aranceta-Bartrina J. Public health and the prevention of obesity: failure or success. *Nutr Hosp.* 2013; 28(5):128-37. <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.sup5.6928>
4. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos. Guía No. 52. 2016.

5. Organización Panamericana de la Salud. Prevención de la Obesidad.
6. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Plan de acción para la prevención de la obesidad en la niñez y en la adolescencia. 2015.
7. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Ministerio de Salud y Protección Social. Instituto Nacional de Salud. Departamento Administrativo para la Prosperidad Social. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional. ENSIN 2015. [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 4]. p. 336.
8. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud [Internet]. [cited 2020 Jan 4].
9. Hernández-Jiménez S. Fisiopatología de la obesidad. *Gac Méd Méx.* 2004; 140 (Suplemento No. 2): S-27 S-32.
10. González-Jiménez E. Obesidad: análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinol y Nutr.* 2013; 60(1):17-24. 10.1016/j.endonu.2012.03.006.
11. Morgado-Bernal I. Psicobiología del aprendizaje y la memoria. *CIC Cuad Inf y Comun* [Internet]. 2005; (10):221-33.
12. Londoño-Ocampo LP. ¿Es lo mismo el aprendizaje y la memoria? Hacia una amplia conceptualización. *Pensando Psicol.* 2008; 4(6-7).
13. García-Lázaro HG, Ramirez-Carmona R, Lara-Romero R, Roldan-Valadez E. Neuroanatomy of episodic and semantic memory in humans: A brief review of neuroimaging studies. *Neurol India.* 2012; 60(6):613-7. 10.4103/0028-3886.105196.
14. De Luca SN, Miller AA, Sominsky L, Spencer SJ. Microglial regulation of satiety and cognition. *J Neuroendocr.* 2020; 32:e12838. 10.1111/jne.12838.
15. Piñero-Lamas R, Fernández-Britto Rodríguez J, Ferrer-Arrocha M. Factores de riesgo ateroesclerótico en el niño y adolescente obeso que pueden causar alteraciones del aprendizaje. *Rev Cuba Pediatr.* 2010; 82(4):89-97.
16. Casas M, Chatzi L, Carsin A-E, Amiano P, Guxens M, Kogevinas M, et al. Maternal pre-pregnancy overweight and obesity, and child neuropsychological development: two Southern European birth cohort studies. *Int J Epidemiol.* 2013; 42:506-17. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt002>.
17. Monthé-Drèze C, Rifas-Shiman SL, Gold DR, Oken E, Sen S. Maternal obesity and offspring cognition: the role of inflammation. *Pediatr Res.* 2019 May; 85(6):799-806. 10.1038/s41390-018-0229-z.
18. Liu X, Li X, Xia B, Jin X, Zou Q, Zeng Z, et al. High-fiber diet mitigates maternal obesity-induced cognitive and social dysfunction in the offspring via gut-brain axis. *Cell Metab.* 2021 May; 33(5):923-938.e6. 10.1016/j.cmet.2021.02.002.
19. Mucellini AB, Laureano DP, Silveira PP, Sanvitto GL. Maternal and post-natal obesity alters long-term memory and hippocampal molecular signaling of male rat. *Brain Res.* 2019 Apr; 1708:138-45. 10.1016/j.brainres.2018.12.021.
20. Wolfrum C, Peleg-Raibstein D. Maternal overnutrition leads to cognitive and neurochemical abnormalities in C57BL/6 mice. *Nutr Neurosci.* 2019;22(1):688-99. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2018.1432096>.
21. Sarker G, Peleg-Raibstein D. Maternal Overnutrition Induces Long-Term Cognitive Deficits across Several Generations. *Nutrients.* 2019; 11(7):119. <https://doi.org/10.3390/nu11010007>.
22. Page KC, Jones KC, Anday EK. Maternal and postweaning high-fat diets disturb hippocampal gene expression, learning, and memory function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014; 306:527-37. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00319.2013>.
23. Tozuka Y, Kumon M, Wada E, Onodera M, Mochizuki H, Wada K. Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochem Int* [Internet]. 2010; 57(3):235-47.
24. Sanguinetti E, Guzzardi MA, Tripodi M, Panetta D, Selma-Royo M, Zega A, et al. Microbiota signatures relating to reduced memory and exploratory behaviour in the offspring of overweight mothers in a murine model. *Sci Rep* [Internet]. 2019; 9(1):12609. 10.1038/s41598-019-48090-8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48090-8>
25. Martin A, Booth JN, Young D, Revie M, Boyter AC, Johnston B, et al. Associations between Obesity and Cognition in the Pre-School Years. *Obesity.* 2016; 24(1):207-214. <https://doi.org/10.1002/oby.21329>.
26. Almusalam S, Asdaq SMB, Almazial N, Alsomali N, Alqahtani N, Mohammed R, et al. Examining the Relationship between Obesity and Memory Function in Female School Children of Riyadh, Saudi Arabia. *J King Saud Univ - Sci* [Internet]. 2021; 33(8):101663. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2021.101663>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1018364721003256>
27. Hjorth MF, Sørensen LB, Andersen R, Dyssegaard CB, Ritz C, Tetens I, et al. Normal weight children

- have higher cognitive performance – Independent of physical activity, sleep, and diet. *Physiol Behav.* 2016; 165:398–404. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.08.021>.
28. Julvez J, López-Vicente M, Warembourg C, Maitre L, Philippat C, Gützkow KB, et al. Early life multiple exposures and child cognitive function: A multi-centric birth cohort study in six European countries. *Environ Pollut.* 2021 Sep; 284:117404. [10.1016/j.envpol.2021.117404](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117404).
29. Shapiro ALB, Wilkening G, Aalborg J, Ringham BM, Glueck DH, Tregellas JR, et al. Childhood Metabolic Biomarkers Are Associated with Performance on Cognitive Tasks in Young Children. *J Pediatr.* 2019; 211:92-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.03.043>.
30. Zhu Z, Chang S, Cheng Y, Qi Q, Li S, Elhoumed M, et al. Early life cognitive development trajectories and intelligence quotient in middle childhood and early adolescence in rural western China. *Sci Rep.* 2019; 9:1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54755-1>.
31. Yau PL, Kang EH, Javier DC, Convit A. Preliminary evidence of cognitive and brain abnormalities in uncomplicated adolescent obesity. *Obesity.* 2014; 22:1865-71. <https://doi.org/10.1002/oby.20801>.
32. Tee JYH, Gan WY, Tan K-A, Chin YS. Obesity and unhealthy lifestyle associated with poor executive function among Malaysian adolescents. *PLoS One.* 2018; 13(4):1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195934>.
33. Vantieghem S, Bautmans I, De Guchteneere A, Tanghe A, Provyn S. Improved cognitive functioning in obese adolescents after a 30-week inpatient weight loss program. *Pediatr Res.* 2018; 84:267-71. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0047-3>.
34. Pearce AL, Mackey E, Cherry JB c., Olson A, You X, Nadler EP, et al. Altered neural correlates of episodic memory in adolescents with severe obesity. *Dev Cogn Neurosci.* 2019; 40:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100727>.
35. Schwartz DH, Leonard G, Perron M, Richer L, Syme C, Veillette S, et al. Visceral fat is associated with lower executive functioning in adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2013 Oct; 37(10):1336-43. [10.1038/ijo.2013.104](https://doi.org/10.1038/ijo.2013.104).
36. Shields GS, Deer LK, Hastings PD, Hostinar CE. Adiposity, Inflammation, and Working Memory: Evidence for a Vicious Cycle. *Brain, Behav Immun - Heal.* 2021 May; 13. [10.1016/j.bbih.2021.100202](https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100202).
37. Del Rio D, Morales L, Ruiz-Gayo M, Del Olmo N. Effect of high-fat diets on mood and learning performance in adolescent mice. *Behav Brain Res.* 2016; 311:167-72. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.04.052>.
38. Klein C, Jonas W, Iggena D, Empl L, Rivalan M, Wiedmer P, et al. Exercise prevents high-fat diet-induced impairment of flexible memory expression in the water maze and modulates adult hippocampal neurogenesis in mice. *Neurobiol Learn Mem.* 2016; 131:26-35. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.03.002>.
39. Valladolid-Acebes I, Fole A, Martín M, Morales L, Cano MV, Ruiz-Gayo M, et al. Spatial memory impairment and changes in hippocampal morphology are triggered by high-fat diets in adolescent mice. Is there a role of leptin? *Neurobiol Learn Mem.* 2013; 106:18-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2013.06.012>.
40. Khazen T, Hatoum OA, Ferreira G, Maroun M. Acute exposure to a highfat diet in juvenile male rats disrupts hippocampal-dependent memory and plasticity through glucocorticoids. *Sci Rep.* 2019; 9:1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48800-2>.
41. Wu H, Liu Q, Kalavagunta PK, Huang Q, Lv W, An X, et al. Normal diet Vs High fat diet - A comparative study: Behavioral and neuroimmunological changes in adolescent male mice. *Metab Brain Dis.* 2018; 33:177-90. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0140-z>.
42. Khade Y, Kumar AVS, Maruthy KN, Sasikala P. Does body mass index influence cognitive functions among young medical students? *Clin Epidemiol Glob Heal [Internet].* 2021; 12:100874. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100874>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213398421001822>
43. Coppin G, Nolan-Poupart S, Jones-Gotman M, Small DM. Working memory and reward association learning impairments in obesity. *Neuropsychologia [Internet].* 2014; 65:146-55.
44. Hartanto A, Yong JC, Toh WX. Bidirectional Associations between Obesity and Cognitive Function in Midlife Adults: A Longitudinal Study. *Nutrients.* 2019; 11(10):1-13. <https://doi.org/10.3390/nu11102343>.
45. Narimani, Mohammad. Esmaeilzadeh, Samad. Azevedo LB, Moradi A, Heidari B, Kashfi-Moghadam M. Association between Weight Status and Executive Function in Young Adults. *Med.* 2019; 55:1-14. <https://doi.org/10.3390/medicina55070363>.
46. Syan SK, Owens MM, Goodman B, Epstein LH, Meyree D, Sweet LH, et al. Deficits in executive function

- and suppression of default mode network in obesity. *Neuroimage Clin.* 2019; 24:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102015>.
47. Yang Y, Shields GS, Wu Q, Liu Y, Guo C. Obesity is associated with poor working memory in women, not men: Findings from a nationally representative dataset of U.S. adults. *Eat Behav.* 2019; 35:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2019.101338>.
48. De Wit L, Kirton JW, O'Shea DM, Szymkowicz SM, McLaren ME, Dotson VM. Effects of body mass index and education on verbal and nonverbal memory. *Aging, Neuropsychol Cogn.* 2017; 24(3):256-63. <https://doi.org/10.1080/13825585.2016.1194366>.
49. Mueller K, Sacher J, Arelin K, Holiga S, Kratzsch J, Villringer A, et al. Overweight and obesity are associated with neuronal injury in the human cerebellum and hippocampus in young adults: a combined MRI, serum marker and gene expression study. *Transl Psychiatry.* 2012; 2:1-7. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.121>.
50. Karlsson IK, Gatz M, Arpawong TE, Dahl Aslan AK, Reynolds CA. The dynamic association between body mass index and cognition from midlife through late-life, and the effect of sex and genetic influences. *Sci Rep.* 2021 Mar; 11(1):7206. [10.1038/s41598-021-86667-4](https://doi.org/10.1038/s41598-021-86667-4).
51. Cherbuin N, Sargent-Cox K, Fraser M, Sachdev P, Anstey KJ. Being overweight is associated with hippocampal atrophy: the PATH Through Life Study. *Int J Obes (Lond).* 2015 Oct; 39(10):1509-14. [10.1038/ijo.2015.106](https://doi.org/10.1038/ijo.2015.106).
52. McLean FH, Grant C, Morris AC, Horgan GW, Polanski AJ, Allan K, et al. Rapid and reversible impairment of episodic memory by a high-fat diet in mice. *Sci Rep.* 2018 Aug; 8(1):11976. [10.1038/s41598-018-30265-4](https://doi.org/10.1038/s41598-018-30265-4).
53. Rendeiro C, Masnik AM, Mun JG, Du K, Clark D, Dilger RN, et al. Fructose decreases physical activity and increases body fat without affecting hippocampal neurogenesis and learning relative to an isocaloric glucose diet. *Sci Rep.* 2015 Apr; 5:9589. [10.1038/srep09589](https://doi.org/10.1038/srep09589).
54. Toyama K, Koibuchi N, Hasegawa Y, Uekawa K, Yasuda O, Sueta D, et al. ASK1 is involved in cognitive impairment caused by long-term high-fat diet feeding in mice. *Sci Rep [Internet].* 2015; 5(1):10844. [10.1038/srep10844](https://doi.org/10.1038/srep10844). Available from: <https://doi.org/10.1038/srep10844>
55. Feijó GDS, de Oliveira S, Thoen R, Schaab EE, de Moura AC, Franco F, et al. Food Selection of Cafeteria Diet Affects Memory Dysfunction Related to Obesity. *Neurochem Res [Internet].* 2019; 44(8):1869-77.
56. Fernández-Felipe J, Merino B, Sanz-Martos AB, Plaza A, Contreras A, Naranjo V, et al. Saturated and unsaturated fat diets impair hippocampal glutamatergic transmission in adolescent mice. *Psychoneuroendocrinology [Internet].* 2021; 133:105429. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105429>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453021003036>
57. Fernandes-Bondan E, Vieira-Cardoso C, Monteiro-Martins M de F, Otton R. Memory impairments and increased GFAP expression in hippocampal astrocytes following hypercaloric diet in rats. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019; 77(9):601-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30265-4>.
58. Setkowicz Z, Gałdzińska A, Osoba JJ, Karwowska K, Majka P, Orzeł J, et al. Does Long-Term High Fat Diet Always Lead to Smaller Hippocampi Volumes, Metabolite Concentrations, and Worse Learning and Memory? A Magnetic Resonance and Behavioral Study in Wistar Rats. *PLoS One.* 2015; 10:1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139987>.
59. Holton KF, Hargrave SL, Davidson TL. Differential Effects of Dietary MSG on Hippocampal Dependent Memory Are Mediated by Diet. *Front Neurosci.* 2019; 13:1-11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00968>.
60. Nuthikattu S, Milenkovic D, Rutledge J, Villablanca A. The Western Diet Regulates Hippocampal Microvascular Gene Expression: An Integrated Genomic Analyses in Female Mice. *Sci Rep.* 2019; 9:1-19. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55533-9>.
61. Wang J, Freire D, Knable L, Zhao W, Gong B, Mazzola P, et al. Childhood and Adolescent Obesity and Long-Term Cognitive Consequences During Aging. *J Comp Neurol.* 2015; 523:757-768. <https://doi.org/10.1002/cne.23708>.
62. De Luca SN, Ziko I, Sominsky L, Nguyen JCD, Dinan T, Miller AA, et al. Early life overfeeding impairs spatial memory performance by reducing microglial sensitivity to learning. *J Neuroinflammation.* 2016; 13(112):1-15. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0578-7>.
63. Valladolid-Acebes I, Stucchi P, Cano V, Fernández-Alfonso MS, Merino B, Gil-Ortega M, et al. High-fat diets impair spatial learning in the radial-arm maze in mice. *Neurobiol Learn Mem.* 2011; 95:80-5. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.11.007>.
64. Deshpande NG, Saxena J, Pesaresi TG, Carrell CD, Ashby GB, Liao M-K, et al. High fat diet alters gut



- microbiota but not spatial working memory in early middle-aged Sprague Dawley rats. *PLoS One*. 2019; 14(5):1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217553>.
65. Woo J, Shin KO, Park SY, Kang KS, Jang S. Effects of exercise and diet change on cognition function and synaptic plasticity in high fat diet induced obese rats. *Lipids Heal Dis*. 2013; 12:1-10. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-12-144>.
66. Park H-S, Park S-S, Kim C-J, Shin M-S, Kim T-W. Exercise Alleviates Cognitive Functions by Enhancing Hippocampal Insulin Signaling and Neuroplasticity in High-Fat Diet-Induced Obesity. *Nutrients*. 2019; 11:1-13. <https://doi.org/10.3390/nu11071603>.
67. Arcego DM, Krolow R, Lampert C, Toniazzo AP, Berlitz C, Lazzaretti C, et al. Early life adversities or high fat diet intake reduce cognitive function and alter BDNF signaling in adult rats: Interplay of these factors changes these effects. *Int J Dev Neurosci*. 2016; 50:16-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2016.03.001>.
68. Davis JA, Paul JR, Yates SD, Cutts EJ, McMahon LL, Pollock JS, et al. Time-restricted feeding rescues high-fat-diet-induced hippocampal impairment. *iScience*. 2021 Jun; 24(6):102532. 10.1016/j.isci.2021.102532.
69. Wahid RM, Samy W, El-sayed SF. Cognitive impairment in obese rat model: role of glial cells. *Int J Obes [Internet]*. 2021; 45(10):2191-6. 10.1038/s41366-021-00880-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00880-9>
70. Leyh J, Winter K, Reinicke M, Ceglarek U, Bechmann I, Landmann J. Long-term diet-induced obesity does not lead to learning and memory impairment in adult mice. *PLoS One*. 2021; 16(9):e0257921. 10.1371/journal.pone.0257921.
71. McFadden T, Musaus M, Nelsen JL, Martin K, Jones N, Smith P, et al. Dysregulation of protein degradation in the hippocampus is associated with impaired spatial memory during the development of obesity. *Behav Brain Res*. 2020 Sep; 393:112787. 10.1016/j.bbr.2020.112787.
72. Zanini P, Arbo BD, Niches G, Czarnabay D, Benetti F, Ribeiro MF, et al. Diet-induced obesity alters memory consolidation in female rats. *Physiol Behav*. 2107; 180:91-7. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.08.011>.
73. Heyward FD, Gilliam D, Coleman MA, Gavin CF, Wang J, Kaas G, et al. Obesity Weighs down Memory through a Mechanism Involving the Neuroepigenetic Dysregulation of Sirt1. *J Neurosci [Internet]*. 2016; 36(4):1324-35.
74. Boitard C, Maroun M, Tantot F, Cavaroc A, Sauvart J, Marchand A, et al. Juvenile obesity enhances emotional memory and amygdala plasticity through glucocorticoids. *J Neurosci [Internet]*. 2015; 35(9):4092-103.
75. McLean FH, Campbell FM, Sergi D, Grant C, Morris AC, Hay EA, et al. Early and reversible changes to the hippocampal proteome in mice on a high-fat diet. *Nutr Metab*. 2019; 16(57):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0387-y>.
76. Pakiet A, Jakubiak A, Czumaj A, Sledzinski T, Mika A. The effect of western diet on mice brain lipid composition. *Nutr Metab*. 2019; 16(81):1-10. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0401-4>.
77. Hao S, Dey A, Yu X, Stranahan AM. Dietary obesity reversibly induces synaptic stripping by microglia and impairs hippocampal plasticity. *Brain Behav Immun*. 2016;51:230-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.08.023>.
78. Kesby JP, Kim JJ, Scadeng M, Woods G, Kado DM, Olefsky JM, et al. Spatial Cognition in Adult and Aged Mice Exposed to High-Fat Diet. *PLoS One*. 2015; 10(10):1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140034>.
79. Meguro S, Hosoi S, Hasumura T. High-fat diet impairs cognitive function of zebrafish. *Sci Rep*. 2019; 9:1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53634-z>.
80. Picolo VL, Quadros VA, Canzian J, Grisolia CK, Goulart JT, Pantoja C, et al. Short-term high-fat diet induces cognitive decline, aggression, and anxiety-like behavior in adult zebrafish. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry [Internet]*. 2021;110:110288. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110288>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584621000476>
81. Davidson T, Hargrave S, Swithers S, Sample C, Fu X, Kinzig K, et al. Interrelationships among diet, obesity and hippocampal-dependent cognitive function. *Neuroscience*. 2013; 253:110-22. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.08.044>.
82. Miller A, Spencer S. Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun*. 2014; 42:10-21. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.001>.
83. Miranda M, Morici JF, Zaroni MB, Bekinshtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule

- for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci*. 2019; 13:363. 10.3389/fncel.2019.00363.
84. Ortega Loubon C, Franco JC. Neurofisiología del aprendizaje y la memoria. *Plasticidad Neuronal*. Arch Med [Internet]. 2010; 6(1:2). 10.3823/048. Available from: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/neurofisiologia-del-aprendizaje-y-la-memoria-plasticidad-neuronal.pdf>
85. Pérez-García G, Liy-Salmerón G, Meneses A. Receptores serotoninérgicos y memoria. *Rev Mex Análisis la Conduct* [Internet]. 2006; 32(2):241-69.
86. Yau PL, Castro MG, Tagani A, Tsui WH, Convit A. Obesity and Metabolic Syndrome and Functional and Structural Brain Impairments in Adolescence. *Pediatrics*. 2012; 130(4):856-64. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0324>.
87. McNay EC, Ong CT, McCrimmon RJ, Cresswell J, Bogan JS, Sherwin RS. Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiol Learn Mem*. 2010; 93:546-53. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.02.002>.