



Dieta ultraprocesada y riesgo de demencia: mecanismos neurometabólicos del deterioro cerebral

Ultraprocessed Diet and Dementia Risk: Neurometabolic Mechanisms of Brain Deterioration

FLORES Z, RENDÓN D, HERNÁNDEZ ME, CORIA GA, ROJAS F, ARANDA GE, MANZO J, TOLEDO R, HERRERA D

Zoraida Flores Serrano

Universidad Veracruzana, México
zS21023638@estudiantes.uv.mx
<https://orcid.org/0009-0000-2845-9639>

Daniela Rendón Coria

Universidad Veracruzana, México
zS21023635@estudiantes.uv.mx
<https://orcid.org/0009-0009-3802-325>

María Elena Hernández Aguilar

Universidad Veracruzana, México
elenahernandez@uv.mx
<https://orcid.org/0000-0002-1617-5636>

Genaro Alfonso Coria Avila

Universidad Veracruzana, México
gcoria@uv.mx
<https://orcid.org/0000-0003-1663-836X>

Fausto Rojas Durán

Universidad Veracruzana, México
frojas@uv.mx
<https://orcid.org/0000-0003-4497-0909>

Gonzalo Emiliano Aranda Abreu

Universidad Veracruzana, México
garanda@uv.mx
<https://orcid.org/0000-0001-8519-5473>

Jorge Manzo Denes

Universidad Veracruzana, México
jmanzo@uv.mx
<https://orcid.org/0000-0001-8659-4759>

Resumen

Las dietas tipo cafetería (CAF) o ultraprocesadas, con alto contenido en grasas saturadas, azúcares simples y aditivos, se asocian con alteraciones metabólicas y proinflamatorias que favorecen neurodegeneración. La evidencia indica que estas dietas inducen disfunciones sinápticas y metabólicas que favorecen el desarrollo en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer (EA). El objetivo de esta revisión, es analizar los mecanismos neurometabólicos mediante los cuales la dieta CAF se asocia con una mayor vulnerabilidad cerebral, deterioro cognitivo y riesgo de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer. Se realizó una revisión estructurada en forma de dominios temáticos. Se buscaron artículos en PubMed con los términos “cafeteria diet”, “brain”, “Alzheimer”, “metabolic syndrome” e “insulin resistance”, se seleccionaron estudios experimentales y clínicos publicados en los últimos diez años, con acceso abierto y disponibilidad de texto completo. La evidencia analizada indica que las dietas CAF se asocian con disbiosis intestinal, resistencia a la insulina cerebral, disfunción mitocondrial y neuroinflamación glial, con alteraciones concomitantes en la plasticidad sináptica, la señalización de BDNF y promoviendo la acumulación de β -amiloide y proteína tau. Los modelos preclínicos y clínicos coinciden en que la obesidad y el metabolismo alterado aceleran el envejecimiento cerebral y la vulnerabilidad cognitiva. En conjunto, la dieta ultraprocesada se perfila como un posible modulador neurometabólico que conecta obesidad, inflamación y procesos neurodegenerativos, lo que amplía las oportunidades preventivas frente a la demencia y respalda estrategias nutricionales dirigidas a la preservación de la salud cognitiva.

Rebeca Toledo Cardenas

Universidad Veracruzana, México

rtoledo@uv.mx

<https://orcid.org/0000-0003-1273-4944>**Deissy Herrera Covarrubias**

Universidad Veracruzana, México

dherrera@uv.mx

<https://orcid.org/0000-0001-5752-4700>**Correo de correspondencia:**

zS21023638@estudiantes.uv.mx

Fecha de recepción: 26/11/2025**Fecha de aceptación:** 20/01/2026**Financiación:** (SECIHTI)**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Licencia: este trabajo se comparte bajo la licencia de Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0): <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

© 2026 Flores Z, Rendón D, Hernández ME, Coria GA, Rojas F, Aranda GE, Manzo J, Toledo R, Herrera D

Citación: Flores Z, Rendón D, Hernández ME, Coria GA, Rojas F, Aranda GE, Manzo J, Toledo R, Herrera D. Dieta ultraprocesada y riesgo de demencia: mecanismos neurometabólicos del deterioro cerebral. *RevDisCliNeuro*. 2026; 14(1), x-xx. <https://doi.org/10.14198/DCN.31279>



Palabras clave: enfermedad de alzheimer; neuroinflamación; disbiosis intestinal; plasticidad sináptica; dieta ultraprocesada.

Abstract

Cafeteria-type (CAF) or ultra-processed diets, characterized by high contents of saturated fats, simple sugars, and additives, are associated with metabolic and pro-inflammatory alterations that favor neurodegeneration. Evidence indicates that these diets induce synaptic and metabolic dysfunctions that contribute to the early stages of Alzheimer's disease (AD). The objective of this review is to analyze the neurometabolic mechanisms through which a cafeteria-type diet is associated with increased cerebral vulnerability, cognitive decline, and the risk of dementia, including Alzheimer's disease. A structured review was conducted using a thematic-domain approach. Articles were searched in PubMed using the terms "cafeteria diet," "brain," "Alzheimer," "metabolic syndrome," and "insulin resistance," and experimental and clinical studies published over the last ten years with open access and full-text availability were selected. The evidence analyzed indicates that cafeteria-type diets are associated with gut dysbiosis, cerebral insulin resistance, mitochondrial dysfunction, and glial neuroinflammation, accompanied by alterations in synaptic plasticity, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) signaling, and the promotion of β -amyloid and tau protein accumulation. Both preclinical and clinical models consistently show that obesity and altered metabolic states accelerate brain aging and cognitive vulnerability. Taken together, ultra-processed diets emerge as potential neurometabolic modulators linking obesity, inflammation, and neurodegenerative processes, thereby expanding preventive opportunities against dementia and supporting nutritional strategies aimed at preserving cognitive health.

Keywords: cafeteria diet; alzheimer's disease; neuroinflammation; gut dysbiosis; synaptic plasticity; ultra-processed diet.

INTRODUCCIÓN

La dieta de cafetería, también denominada dieta tipo cafetería (CAF) por sus siglas en inglés, constituye un modelo experimental consolidado para el estudio de los efectos neurológicos y metabólicos de lo que implica el consumo de una alimentación hipercalórica y ultraprocesada, propia de los entornos urbanos modernos. Este tipo de dieta se ha utilizado en modelos preclínicos utilizando roedores de laboratorio. Consiste en ofrecer a estos animales una variedad rotativa de alimentos altamente palatables, como patatas fritas, galletas, embutidos, bebidas azucaradas y bocadillos dulces y salados, que reproducen fielmente la dieta occidental típica. Esta dieta es rica en grasas saturadas, azúcares simples y aditivos, y es administrada a libre demanda para mantener el interés y fomentar la sobreingesta [1]. A diferencia de otras dietas experimentales, la dieta CAF refleja con mayor precisión los hábitos alimentarios humanos. Esto la convierte en una herramienta desde la perspectiva traslacional relevante para explorar los mecanismos neurobiológicos que podrían alterar la transición desde el consumo hedónico hasta el deterioro cognitivo y la vulnerabilidad neurodegenerativa [1]. En este contexto, la expansión global de los patrones alimentarios occidentalizados ha emergido como un factor crítico en la epidemia de obesidad y enfermedades metabólicas. Más allá de su impacto somático, la dieta CAF induce adaptaciones neurobiológicas que comprometen circuitos centrales involucrados en la regulación de la recompensa, el control homeostático y la función cognitiva, posicionándose como un eje patogénico temprano en la progresión hacia el riesgo de demencia [2,3]. Desde la perspectiva de la neurociencia nutricional, esta dieta genera una activación intensa y sostenida de la vía dopaminérgica-mesolímbica, seguida de una desensibilización funcional del núcleo accumbens (NAc) y una reducción en la disponibilidad de receptores dopaminérgicos como los D2, que instauran un patrón de ingesta compulsiva y pérdida de sensibilidad a la saciedad [4]. Paralelamente, se observan alteraciones en la corteza prefrontal medial y el hipotálamo, con resistencia central a leptina e insulina, además de activación inflamatoria glial, lo cual promueve una disfunción neuroendocrina que compromete la regulación energética y motivacional [5].

Estudios sugieren que la dieta CAF deteriora la arquitectura y funcionalidad del sistema nervioso entérico y modifica la composición de la microbiota intestinal, generando disbiosis, aumento de Lipopolisacárido (LPS), activación de Toll-like (TLR4) y reducción de proteínas sinápticas en el hipocampo, como la sinaptofisina y la claudina-5 [6–8]. Estas alteraciones desencadenan una neuroinflamación crónica de bajo grado que alcanza regiones corticales y límbicas, incluyendo el hipocampo y la corteza prefrontal, con alteraciones gliales, disminución de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurogénesis, y compromiso de la plasticidad sináptica [9–11].

Los efectos sinápticos y metabólicos de la dieta CAF provocan un hipometabolismo cerebral caracterizado por disfunción mitocondrial, alteración de la señalización de insulina y acumulación de Placa beta amiloide (A β) y proteína tau, con patrones neuroanatómicos que mimetizan los observados en la EA [12–14]. Este deterioro silencioso, inducido por mecanismos neuroinflamatorios-metabólicos, constituye una vía fisiopatológica plausible entre estilos de vida obesogénicos y riesgo neurodegenerativo [15,16].

A pesar de todo esto, existen datos que demuestran una reversibilidad parcial mediante intervenciones como la pérdida de peso, el ejercicio aeróbico personalizado así como la

modulación farmacológica y nutricional con agonistas del Receptor del Péptido similar al Glucagón-1 (GLP-1R), omega-3, zinc y alimentos funcionales ricos en compuestos fenólicos como la miel de malicia [6,17–19]. Estas estrategias modulan la inflamación, parámetros sinápticos y metabólicos, y podrían mitigar la progresión hacia la demencia cuando se aplican en etapas subclínicas.

En conjunto, esta revisión integrativa tiene como objetivo clarificar las vías neurometabólicas implicadas en el deterioro cerebral asociado al consumo de dietas CAF, aportando un marco conceptual que sitúe a la nutrición y al metabolismo como ejes centrales en la prevención de la neurodegeneración y en la reducción del riesgo de desarrollo de demencia, entre ellas, a la EA.

METODOLOGÍA

Criterios de búsqueda

Dado que la búsqueda específica con los términos “cafeteria diet”[Title/Abstract] AND “alzheimer”[Title/Abstract] en PubMed (consultada el 22 de mayo de 2025) arrojó un único resultado relevante —el artículo “A unifying hypothesis of Alzheimer’s disease. III. Risk factors” [20]— se optó por una revisión narrativa, estructurada por dominios temáticos. El objetivo fue explorar de forma integrada la evidencia sobre los efectos de la dieta tipo cafetería sobre el cerebro y su potencial vínculo fisiopatológico con la EA, a través de dos estrategias de búsqueda complementarias.

Efectos de la dieta tipo cafetería sobre el cerebro

Se realizó una búsqueda en PubMed con los términos “cafeteria diet”[Title/Abstract] AND “brain”[Title/Abstract], aplicando los siguientes filtros: artículos publicados en los últimos 10 años, texto completo de acceso libre. Esta estrategia arrojó un total de 21 estudios. Se incluyeron investigaciones experimentales en modelos animales que utilizaron dietas hipercalóricas caracterizadas por alto contenido en grasas y azúcares, comúnmente denominadas “cafeteria diet”, y que reportaron efectos estructurales, funcionales o moleculares en el cerebro.

Asociación entre EA y condiciones metabólicas asociadas a la dieta de cafetería

Para evaluar el vínculo entre EA y alteraciones metabólicas potencialmente inducidas por la dieta CAF, se realizó una búsqueda adicional con los términos:

“alzheimer”[Title/Abstract] AND (“obesity”[Title/Abstract] OR “metabolic syndrome”[Title/Abstract] OR “insulin resistant”[Title/Abstract] OR “high fat high sugar diets”[Title/Abstract]). Se aplicaron los siguientes filtros: últimos 10 años, texto completo de acceso libre, y los siguientes tipos de estudio: ensayo clínico adaptativo, estudio clínico, ensayo clínico controlado, estudio observacional, ensayo clínico aleatorizado y estudios

clínicos veterinarios. Esta búsqueda resultó en 25 artículos, incluyendo estudios tanto en humanos como en modelos animales.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios en inglés, publicados en la última década, de acceso libre y que abordaran de forma directa los efectos de la dieta CAF sobre el cerebro, o la relación entre EA y condiciones metabólicas asociadas (obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico). Se excluyeron revisiones narrativas o sistemáticas, estudios con acceso restringido y aquellos que no reportaran resultados relevantes al objetivo de la revisión.

Todos los artículos identificados fueron evaluados en texto completo, se valoró la relevancia temática, el rigor metodológico y la aplicabilidad de los resultados al objetivo general del estudio. Se seleccionaron únicamente aquellos trabajos que presentaban datos primarios, incluyendo estudios preclínicos en roedores y ensayos clínicos u observacionales en humanos.

DESARROLLO

Impacto de la dieta CAF en el cerebro: evidencia de modelos preclínicos

Numerosos estudios en modelos preclínicos han demostrado de manera consistente que la exposición prolongada a dietas CAF produce alteraciones estructurales, moleculares y funcionales en el cerebro. En ratas y ratones, la dieta CAF induce obesidad y síndrome metabólico, acompañados de cambios en la morfología cerebral y en el rendimiento cognitivo. Se ha reportado que ratones jóvenes alimentados con dieta CAF durante 9 semanas presentan modificaciones volumétricas en el hipocampo, junto con déficits sutiles en memoria a largo plazo. Específicamente, estos autores observaron un aumento paradójico del volumen de sustancia gris en el hipocampo (CA1-CA3) en los animales con dieta CAF sedentarios (posiblemente por gliosis o cambios vasculares), sin cambios iniciales en la neurogénesis adulta medida por células que expresan Doublecortin, una proteína que es ampliamente utilizada como marcador de neurogénesis (DCX positivas). Conductualmente, solo se detectaron déficits leves de memoria de referencia mediante Puzzle box test, (la cual es una prueba empleada en modelos preclínicos para estudiar el aprendizaje, la memoria y la resolución de problemas) en los grupos con dieta CAF, mientras que la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva se conservaron [14]. Estos hallazgos sugieren que incluso exposiciones tempranas de corta duración (4 a 9 semanas) a una dieta obesogénica pueden iniciar alteraciones en la plasticidad cerebral y cognitiva, aunque de magnitud moderada, reforzando la analogía entre los efectos de la dieta CAF y los estadios tempranos de la EA [21].

Con un consumo de dieta CAF más prolongada, se ha reportado que las consecuencias neurocognitivas se vuelven más pronunciadas. Estudios de 20 semanas o más de dieta CAF en roedores encuentran un deterioro significativo de la memoria y la flexibilidad cognitiva, correlacionado con cambios neuropatológicos. Por ejemplo, se ha descrito [9]

en ratas Sprague-Dawley hembra que una dieta CAF constante y ad libitum durante 6–7 semanas deteriora marcadamente la memoria espacial del hipocampo, mientras que un régimen de dieta CAF intermitente (3 días a la semana) el deterioro cognitivo es menor. Por ejemplo, las ratas con acceso continuo a dieta CAF no reconocían eficientemente la ubicación novedosa en una prueba de reconocimiento de lugar novedoso (NPR), en contraste con las alimentadas intermitentemente, destacando que no solo la composición sino también la periodicidad de la dieta obesogénica influye en el daño cognitivo. En el hipocampo de las ratas con dieta CAF continua se detectó una sobreexpresión de genes proinflamatorios Interleucina-1 beta (IL-1 β), Interleucina-6 (IL-6) y de activación glial, como Proteína Ácida Fibrilar Glial (GFAP), y la proteína marcadora de microglia (AIF1), junto con menor diversidad de la microbiota intestinal, hallazgos no observados en el grupo con dieta CAF intermitente. Este estudio sugiere que la inflamación neuroinmune y la disbiosis intestinal podrían mediar el déficit de memoria inducido por la dieta CAF, y destaca que intervenciones dietéticas intermitentes o con pausas pueden mitigar parcialmente los efectos adversos en el cerebro.

Del mismo modo, otros trabajos en roedores han vinculado a la dieta CAF con alteraciones sinápticas y de neurogénesis. Por ejemplo, en un estudio reciente, se expusieron ratas adolescentes a una dieta CAF por 12 semanas y hallaron una reducción en subpoblaciones de interneuronas inhibitorias del hipocampo (neuronas positivas para parvalbúmina y neuropéptido Y), con signos de astrogliosis reactiva en el giro dentado [10]. Además, redujo la expresión hipocámpal de la reelina (glicoproteína importante en el desarrollo del cerebro), factor crucial para la plasticidad sináptica, lo que sugiere un impacto específico de la dieta obesogénica en la maduración de circuitos neuronales. Tales cambios neuroanatómicos y gliales, independientes de la ganancia de peso *per se*, podrían progresar a déficits cognitivos sutiles en modelos de dieta CAF. Asimismo, la neurogénesis adulta se ve comprometida bajo estados obesogénicos: se ha reportado que la obesidad inducida por dieta CAF desde la adolescencia reduce la neurogénesis en el hipocampo adulto y produce rigidez o dificultad de aprendizaje en ratas, efectos parcialmente revertidos tras una posterior pérdida de peso [12]. La evidencia preclínica demuestra que la dieta CAF puede atrofiar circuitos cerebrales (especialmente en el hipocampo y cortezas frontotemporales), disminuir marcadores de neuroplasticidad (neurogénesis, sinapsinas e interneuronas) y provocar déficits cognitivos en memoria y aprendizaje, particularmente bajo exposiciones prolongadas o durante ventanas de desarrollo crítico. Estos hallazgos en animales proveen mecanismos causales que vinculan la sobrealimentación crónica con un estado cerebral pro-degenerativo similar al envejecimiento acelerado o etapas iniciales del riesgo de demencia. A continuación, revisamos cómo estos efectos están mediados por alteraciones sistemáticas en la microbiota intestinal, la inflamación y el metabolismo energético.

En conjunto, estos estudios en roedores demuestran que la exposición prolongada a la dieta CAF produce alteraciones estructurales, moleculares y conductuales, consistentes con un fenotipo neurodegenerativo temprano. A continuación, para facilitar la comparación entre modelos y visualizar los patrones similares, se presentan los principales estudios preclínicos con dieta CAF, ordenados con base en algunas variables analizadas para el desarrollo de esta revisión (ver Tabla 1).

Tabla 1. Evidencia preclínica del impacto de la dieta de cafetería (CAF) sobre la estructura y función cerebral

Referencia	3
Cepa	Rata Wistar
Tipo de estudio	Preclínico
Sexo	Machos
Edad inicial	Adultos - jóvenes
Características de la dieta	CAF variada
Condiciones de oferta	Continua ad libitum, intermitente y restringida
Duración	8 semanas
Hallazgos principales	↓ activación c-Fos en NAc shell tras recompensa en todos regímenes CAF; hiporreactividad vía recompensa incluso sin obesidad severa

Referencia	4
Cepa	Rata Wistar
Tipo de estudio	Preclínico
Sexo	Machos
Edad inicial	Adultos - jóvenes
Características de la dieta	CAF
Condiciones de oferta	Ad libitum; grupo control con restricción calórica
Duración	16 semanas
Hallazgos principales	CAF: ↑ dopamina en NAc y estriado, ↑ receptores D1/D2 estriado e hipotálamo, cambios dopaminérgicos en tejido adiposo; correlación dopamina NAc-resistencia insulina

Referencia	6
Cepa	Rata Wistar
Tipo de estudio	Preclínico
Sexo	Machos
Edad inicial	Adultos
Características de la dieta	CAF
Condiciones de oferta	Ad libitum; grupo intervención con suplemento ω -3
Duración	20 semanas
Hallazgos principales	↑ LPS plasmático, ↑ TLR4 en corteza, ↓ claudina-5 hipocampo; ω -3 redujo endotoxemia, sin normalizar neuroinflamación

Referencia	8
Cepa	Rata Wistar
Tipo de estudio	Preclínico
Sexo	Machos
Edad inicial	3 meses
Características de la dieta	CAF
Condiciones de oferta	Ad libitum + dieta estándar
Duración	20 semanas
Hallazgos principales	Obesidad, disbiosis, ↑ permeabilidad intestinal, ↓ claudina-5 en corteza, ↓ sinaptofisina en hipocampo; entorno proinflamatorio

Referencia	9
Cepa	Rata Sprague-Dawley
Tipo de estudio	Preclínico
Sexo	Hembras
Edad inicial	5 semanas
Características de la dieta	CAF (snacks procesados)
Condiciones de oferta	Ad libitum continua vs intermitente (3 días/sem)
Duración	6–7 semanas
Hallazgos principales	CAF continua: déficits memoria espacial (NPR), ↑ IL-1β/IL-6, GFAP, Aif1; ↓ diversidad microbiota. Intermitente con menor impacto

Referencia	10
Cepa	Rata Wistar
Tipo de estudio	Preclínico
Sexo	Machos
Edad inicial	Adolescentes (DPN 28)
Características de la dieta	CAF
Condiciones de oferta	Ad libitum
Duración	12 semanas
Hallazgos principales	↓ interneuronas inhibitorias (NPY+) en hipocampo, astrogliosis en giro dentado, ↓ reelina; afecta maduración de circuitos y plasticidad sináptica

Referencia	12
Cepa	Rata Wistar
Tipo de estudio	Preclínico
Sexo	Machos
Edad inicial	Postdestete (DPN 21)
Características de la dieta	Estándar + CAF
Condiciones de oferta	Ad libitum
Duración	12 semanas
Hallazgos principales	Obesidad con ↓ neurogénesis, ↑ NF-κB hipocampo, disfunción mitocondrial; déficit cognitivo; mejora parcial tras pérdida de peso

Referencia	14
Cepa	Ratón C57BL/6N
Tipo de estudio	Preclínico
Sexo	Machos
Edad inicial	Adultos jóvenes (6 semanas)
Características de la dieta	CAF rica en grasas saturadas y azúcares + estándar
Condiciones de oferta	Ad libitum; grupos sedentarios vs actividad física
Duración	9–10 semanas
Hallazgos principales	↑ volumen sustancia gris en hipocampo (CA1–CA3); sin cambios neurogénesis (DCX+); déficits leves memoria de referencia

Referencia	24
Cepa	Ratón C57BL/6J
Tipo de estudio	Preclínico
Sexo	Machos
Edad inicial	Adolescentes (DPN 28)
Características de la dieta	CAF + HFD
Condiciones de oferta	Ad libitum (adolescencia) Estándar (adultos)
Duración	3 semanas
Hallazgos principales	Alteraciones persistentes en microbiota intestinal y genes neuroinmunes en amígdala, sin déficits conductuales

Nota. CAF, dieta tipo cafetería; NAc, núcleo accumbens; LPS, lipopolisacárido; TLR4, receptor tipo Toll 4; ω-3, ácidos grasos omega-3; IL-1β, interleucina-1 beta; IL-6, interleucina-6; GFAP, proteína ácida fibrilar glial; NPY, neuropéptido Y; NF-κB, factor nuclear kappa B; DCX, doublecortin (doblecortina).

Fuente: elaboración propia

Alteraciones intestinales, inflamación sistémica y eje intestino-cerebro

Una de las primeras vías afectadas por la dieta CAF es el microbioma intestinal. La microbiota intestinal actúa como un importante modulador del eje intestino-cerebro, influyendo sobre la inflamación, el metabolismo y eventualmente la función neurológica. Evidencias experimentales indican que la dieta CAF induce una disbiosis caracterizada por cambios rápidos y profundos en la composición microbiana. Un grupo de expertos en el área mostraron en ratones alimentados durante 2 semanas de dieta CAF se altera significativamente el microbioma: observándose un incremento de bacterias de los *phyla* *Clostridia* y *Proteobacteria*, seguido de una proliferación de *Bacteroides* y *Actinobacteria* hacia la semana 8. Estos cambios microbianos se asociaron con modificaciones patológicas en el sistema nervioso entérico (SNE) de los animales, debido a que las neuronas mientéricas presentaron reducción de tamaño somático, aumento de densidad celular (posible respuesta proliferativa/gliótica) y disminución de su excitabilidad eléctrica [7]. Consecuentemente, la motilidad gastrointestinal resultó comprometida (contracciones colónicas más lentas y de menor amplitud en el íleon), simulando un fenotipo de tránsito intestinal lento asociado a obesidad. Este estudio integral, combinó análisis microbianos, electrofisiología entérica e histología, que nos sugiere una secuencia causal; la dieta CAF desencadena disbiosis intestinal, que a su vez induce inflamación intestinal de bajo grado (elevación de citocinas como IL-6, Interleucina-22 (IL-22) y Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) en colon y esta respuesta inflamatoria local promueve la remodelación del SNE y la dismotilidad, lo cual es clave para comprender cómo una dieta obesogénica puede perturbar el eje intestino-cerebro desde la periferia, iniciando en el intestino un proceso inflamatorio-neuronal que potencialmente señala al sistema nervioso central.

Los cambios en la microbiota intestinal bajo una dieta CAF conllevan repercusiones sistémicas, en parte mediadas por metabolitos y componentes bacterianos. Varios estudios han detectado endotoxemia metabólica en modelos de dieta CAF, es decir, aumentos en los niveles circulantes de lipopolisacáridos (LPS) derivados de bacterias Gram negativas intestinales. Por ejemplo, se ha documentado que ratas con 20 semanas de dieta CAF exhibieron niveles elevados de LPS plasmático, acompañados de mayor expresión de receptores proinflamatorios TLR4 en la corteza cerebral [6]. Esto sugiere que la permeabilidad intestinal aumentada (posiblemente por reducción en proteínas de unión intercelular, como la claudina-5 que efectivamente, se encontró disminuida en el hipocampo de esas ratas) permite la translocación de endotoxinas al torrente sanguíneo, activando vías inmunitarias tanto periféricas como en el cerebro. De hecho, la dieta CAF suele asociarse con un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado, evidenciado por incremento de citocinas proinflamatorias circulantes (p. ej., TNF- α , IL-1 β , IL-6) y activación de células inmunitarias. En un estudio preclínico, la administración de un suplemento antiinflamatorio (ácidos grasos omega-3) logró reducir parcialmente los niveles de LPS y revertir algunas alteraciones de la microbiota intestinal (disminuyendo la abundancia de *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*), aunque no alcanzó a normalizar del todo la diversidad microbiana ni a eliminar las señales neuroinflamatorias centrales [6]. Esto enfatiza la influencia de la dieta para establecer una inflamación neuroinmunológica difícil de revertir en etapas avanzadas de obesidad.

En este mismo sentido, la neuroinflamación resultante es un puente crucial hacia el daño cerebral. Los productos bacterianos y citocinas proinflamatorias pueden activar cé-

lulas de la microglía en el cerebro y comprometer la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE). Existe evidencia de que la dieta CAF no solo altera la microbiota (reduciendo bacterias beneficiosas como los *Lactobacillus* e incrementando las bacterias patógenas como *Proteobacteria* y *Blautia*), sino que también disminuye la expresión de proteínas de unión estrecha en la BHE, como la claudina-5, en la corteza cerebral [8]. Asimismo, observaron que los animales obesos por dieta CAF presentaban menor concentración de butirato intestinal (un ácido graso de cadena corta neuroprotector) y reducción en la expresión de sinaptofisina en el hipocampo (indicador de densidad sináptica), además, los ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, ejercen efectos directos sobre la BHE favoreciendo una atenuación neuroinmune, el desequilibrio provoca una disbiosis producida por la dieta que puede traducirse en sinaptopatía [22].

En población humana y modelos traslacionales la obesidad se asocia con disfunción de la BHE por vías inflamatorio-metabólicas, fortaleciendo la relación negativa entre dieta CAF-BHE-neurodegeneración [23]. Estos cambios sugieren que la dieta obesogénica propicia un entorno proinflamatorio y metabólicamente hostil que debilita barreras protectoras e impacta la conectividad sináptica. En estudios de cohorte humana, se ha observado un paralelo: individuos con altos índices de riesgo cardiometabólico (como el índice CAIDE, la cual es una herramienta clínica diseñada para estimar el riesgo a largo plazo de desarrollar demencia, especialmente EA, que integra obesidad e hipertensión) exhiben menor volumen de sustancia gris en hipocampo y cortezas asociativas, mediando un peor desempeño cognitivo. Esto coincide con la idea de que la inflamación sistémica y los factores metabólicos adversos, iniciados quizás en la microbiota-intestino, aceleran la atrofia cerebral típica del envejecimiento y del riesgo al desarrollo de demencia.

Un aspecto interesante es que la respuesta neuroinflamatoria a la dieta puede manifestarse, incluso sin un fenotipo conductual evidente de inicio. Intervenciones dietéticas transitorias en ratones adolescentes (4 semanas de dieta alta en grasa o dieta CAF, seguidas de retorno a dieta estándar) indujeron alteraciones persistentes en el microbioma intestinal y la expresión génica neuroinmune en el cerebro, sin cambios conductuales aparentes en la adultez [24]. En esos animales jóvenes expuestos brevemente a una dieta obesogénica, la diversidad microbiana permaneció reducida semanas después y la amígdala cerebral mostró sobreexpresión de genes asociados a neuroinflamación (IL-1 β , C1qa, que es una glicoproteína esencial del sistema del complemento,) e integridad de BHE (occludina), pese a que pruebas de ansiedad, memoria y aprendizaje no detectaron diferencias. Este resultado sugiere que la “huella” proinflamatoria de la dieta puede establecerse a nivel molecular antes de que se manifiesten déficits cognitivos, reflejando una vulnerabilidad latente. Así, el eje intestino-cerebro emerge como un mediador temprano: la dieta CAF altera la comunicación entérica y el perfil microbiano, generando señales inflamatorias (como LPS y citocinas) que viajan al cerebro, donde promueven la microgliosis, disrupción de la BHE y cambios en la expresión génica neuronal, cimentando un terreno propicio para la neurodegeneración. En suma, la dieta CAF compromete la homeostasis del intestino y el sistema inmune, y a través de esta interacción intestino-cerebro iniciaría cascadas de daño neuroinflamatorio que aumentan la vulnerabilidad del cerebro a desarrollar demencia.

Metabolismo energético cerebral e insulinoresistencia: el cerebro en estado obesogénico

Más allá de la inflamación, las dietas CAF crónicas impactan sobre los circuitos metabólicos centrales, generando un estado de desequilibrio energético en el cerebro. Un concepto prominente es la llamada “diabetes tipo 3” o resistencia cerebral a la insulina en la EA: cerebros de pacientes con EA exhiben utilización deficiente de glucosa y señales de insulinoresistencia central. La obesidad inducida por dieta parece replicar aspectos de esta disfunción. Por un lado, la hiperinsulinemia crónica y la elevación de ácidos grasos libres en la obesidad conducen a una señalización insulínica aberrante en tejidos periféricos y también en el cerebro, en parte mediada por inflamación. Se ha observado en modelos animales que dietas ricas en grasas generan resistencia a la insulina neuronal y reducen el transporte de glucosa al cerebro, contribuyendo a un hipometabolismo cerebral semejante al de etapas preclínicas de EA. Estudios clínicos en curso, como ensayos con cetonas exógenas o análogos de GLP-1, parten de la premisa de que potenciar el metabolismo energético cerebral puede contrarrestar déficits cognitivos en personas con síndrome metabólico, justamente al aliviar ese estado de “combustible cerebral bajo” que caracteriza tanto a la obesidad como a la EA incipiente.

En animales de laboratorio, la dieta CAF provoca alteraciones en enzimas y organelos involucrados en la producción de energía neuronal. Se ha identificado disfunción mitocondrial en el hipocampo de ratas obesas por dieta CAF, evidenciada por cambios en la proteómica: se halló un aumento de la enzima citrato sintasa (indicativo de estrés metabólico compensatorio) y una disminución de adenosin trifosfato (ATP) sintasa, sugiriendo menor eficiencia en la fosforilación oxidativa. Esta disfunción energética se acompañó de neuroinflamación vía factor nuclear kappa B (NF- κ B), y se correlacionó con peor desempeño cognitivo, apuntando a las mitocondrias como diana vulnerable de la dieta obesogénica. Al restablecer un peso saludable, dichas alteraciones mitocondriales y cognitivas mejoraron parcialmente, aunque no por completo, lo que indica que ciertos daños neurometabólicos podrían persistir a pesar de la reversión ponderal, posiblemente debido a cambios epigenéticos o pérdida neuronal que no se recupera [12].

Otro eje metabólico afectado es el manejo de neurotransmisores energéticamente costosos. En particular, el sistema dopaminérgico (que regula tanto funciones motoras y cognitivas como las conductas de recompensa alimentaria), sufre adaptaciones bajo la influencia de la obesidad. Estudios han mostrado que la obesidad inducida por dieta altera la síntesis, liberación y la capacidad receptora de dopamina en diversas regiones cerebrales. En ratas obesas por dieta CAF *versus* ratas con restricción calórica, encontraron modulaciones opuestas en las vías dopaminérgicas centrales: las ratas obesas presentaron niveles elevados de dopamina en el núcleo accumbens y cuerpo estriado, junto con incremento en la densidad de receptores D1/D2 en circuitos córtico-estriales, mientras que la restricción calórica aumentó la reutilización de dopamina más que los niveles basales [4]. Además, en el hipotálamo de ratas alimentadas con dieta CAF se observó sobreexpresión específica de receptores D2, alineado con un estado hiperfágico, y en tejido adiposo de animales obesos se detectaron cambios en la expresión de receptores dopaminérgicos (disminución de D1 e incremento de D2), concomitantes con signos de disfunción simpática (tirosina hidroxilasa reducida). Estos hallazgos apuntan a que la obesidad conlleva una “reprogramación dopaminérgica” tanto en el sistema nervioso central como en la periferia, vinculada al

balance energético alterado. Incluso en muestras de tejido adiposo humano se corroboró una mayor expresión de receptores D1 y D2 en individuos obesos, lo cual sugiere que la señalización dopaminérgica periférica (que interviene en la lipólisis y metabolismo) responde al estado nutricional de manera adaptativa. Relevante al riesgo de EA, la dopamina en la parte central del núcleo accumbens de estas ratas obesas se correlacionó positivamente con índices de resistencia a la insulina, indicando un posible vínculo entre el circuito de recompensa y la homeostasis glucémica cerebral. Dado que la señalización insulina-dopamina en el cerebro participa en la cognición (por ejemplo, la insulina modula la liberación de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios), su desregulación podría contribuir tanto a déficits cognitivos como a reforzar comportamientos alimentarios compulsivos. En suma, la dieta CAF instala en el cerebro un estado de estrés metabólico caracterizado por baja eficiencia energética (hipometabolismo glucídico, disfunción mitocondrial) y alteraciones en vías neuroendocrinas (resistencia a insulina, cambios dopaminérgicos), condiciones que reflejan componentes tempranos de la fisiopatología de EA (a menudo descrita como encefalopatía insulinoresistente con disrupción de neurotransmisores).

Vías de recompensa dopaminérgica y vulnerabilidad neurodegenerativa

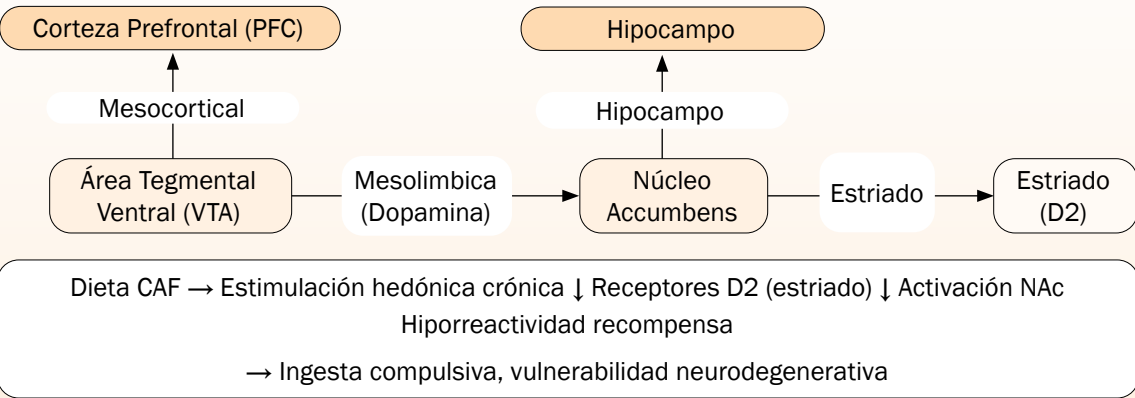
Además de los cambios metabólicos, la dieta CAF impacta los circuitos de recompensa del cerebro, principalmente aquellos modulados por dopamina en el sistema mesolímbico. Una característica de las dietas hiperpalatables es que pueden producir una estimulación hedónica crónica semejante a la de sustancias adictivas, llevando a adaptaciones neuroplásticas maladaptativas. Las dietas ricas en grasa y azúcar activan inicialmente de forma exuberante la vía mesolímbica (área tegmental ventral, núcleo accumbens y córtex prefrontal), pero con el tiempo generan una desensibilización del circuito de recompensa [2]. Los modelos murinos mostraron que la sobreexposición a alimentos altamente palatables induce una reducción en la disponibilidad de receptores dopaminérgicos D2 en el estriado y una respuesta dopaminérgica atenuada, análoga a la observada en la dependencia a drogas. (Ver Figura 1). Este síndrome de deficiencia de recompensa se manifiesta conductualmente como una ingesta compulsiva: al disminuir la sensibilidad a la recompensa, el individuo requiere consumir más estímulo (comida) para lograr la misma satisfacción, perpetuando la sobrealimentación. Tal ciclo podría aumentar la vulnerabilidad neurodegenerativa de varias maneras. Primero, el mantenimiento de un estado obesogénico por compulsión alimentaria prolonga la exposición del cerebro a todos los factores nocivos ya descritos (inflamación, estrés oxidativo o hiperglucemia.). Segundo, las alteraciones dopaminérgicas en sí podrían interferir con procesos cognitivos; por ejemplo, niveles sinápticos subóptimos de dopamina en corteza prefrontal e hipocampo impactan funciones ejecutivas y de memoria. Algunos estudios en humanos han encontrado asociación entre obesidad y menor respuesta neuronal a recompensas monetarias o alimentarias en el estriado, lo cual podría correlacionarse con disminuciones en la actividad dopaminérgica. Existe evidencia experimental directa de la desensibilización de la recompensa por la dieta. Estos investigadores evaluaron la activación neuronal inducida por un estímulo placentero tras diferentes regímenes de dieta CAF en ratas, midiendo la expresión de la proteína *c-Fos* como marcador de actividad. Encontraron que, tanto ratas con acceso crónico ad libitum a dieta CAF, como ratas con acceso intermitente o restringido a la misma, mostraron una reducción significativa de la activación neuronal en la corteza del NAc en respuesta a una recompensa aguda, en comparación con controles con dieta estándar [3]. Es notable que

incluso las ratas expuestas intermitentemente a la dieta obesogénica (solo algunos días a la semana) presentaron este efecto de hiporreactividad de la vía de recompensa, pese a no haber desarrollado obesidad severa. Esto sugiere que breves incursiones en patrones de alimentación hedónica pueden reconfigurar la sensibilidad del circuito mesolímbico, potencialmente reduciendo la motivación por otros reforzadores (p. ej., interacción social o exploración cognitiva) y exacerbando la dependencia del estímulo alimentario.

La implicación de estas alteraciones en la vulnerabilidad a la demencia es un campo de investigación emergente. Por un lado, la disfunción del sistema de recompensa podría contribuir a síntomas neuropsiquiátricos precursores de la demencia (apetito anormal, anhedonia y depresión), los cuales se consideran factores de riesgo para la progresión a demencia. Por otro lado, estudios evidencian que los cambios dopaminérgicos en obesidad están ligados a la señalización periférica y a la insulinoresistencia. Dado que la dopamina modula también la plasticidad sináptica y el flujo sanguíneo cerebral, su perturbación crónica puede facilitar condiciones neurodegenerativas [4]. En síntesis, la dieta CAF perpetúa un círculo vicioso en el cual la alteración de las vías de recompensa favorece la sobrealimentación y la obesidad, y esta a su vez propaga desbalances neuroquímicos y metabólicos que terminan en daño cerebral. La conexión intestino-cerebro-recompensa actúa aquí como un eje integrador: los cambios de la microbiota intestinal e inflamatorios pueden influir en el estado anímico y de saciedad (vía nervio vago, producción de neurotransmisores intestinales), mientras que los cambios en dopamina central pueden afectar el eje hipotálamo-intestino (modulando inervación autónoma del tracto gastrointestinal). Así, las vías de recompensa dopaminérgica, normalmente adaptativas para motivar la búsqueda de comida, bajo dietas obesogénicas prolongadas se tornan disfuncionales y terminan por aumentar la carga neuropatológica que aproxima el cerebro obeso al fenotipo de demencia, precediendo el desarrollo de diversas demencias, siendo la EA la más común.

Estos hallazgos se sintetizan en la Figura 1, donde se esquematiza cómo la dieta CAF activa inicialmente la vía mesolímbica-dopaminérgica (VTA-NAc-PFC/Hipocampo), pero con el tiempo conduce una sensibilización del circuito de recompensa, reducción de receptores D2 y una hiporreactividad en el NAc.

Figura 1. El esquema ilustra el impacto de la dieta de cafetería (CAF) sobre las vías dopaminérgicas de recompensa



Fuente: elaboración propia

La activación inicial de la vía mesolímbica (proyecciones del área tegmental ventral hacia el núcleo accumbens, corteza prefrontal e hipocampo) genera una estimulación hedónica intensa similar a la inducida por drogas adictivas. Sin embargo, la exposición crónica a dietas hipercalóricas induce adaptaciones maladaptativas: reducción de receptores D2 en el estriado, hiporreactividad de la corteza del NAc y disminución de la señal dopaminérgica en corteza prefrontal e hipocampo. Estas modificaciones derivan en un síndrome de deficiencia de recompensa, caracterizado por ingesta compulsiva y menor motivación hacia otros estímulos. A largo plazo, este estado de híper estimulación y desensibilización dopaminérgica favorece un entorno cerebral vulnerable a la neurodegeneración, enlazando obesidad, adicción alimentaria y riesgo de demencia, siendo la más frecuente la EA. [2,3,14]

Convergencias entre modelos preclínicos y evidencia en humanos

Los hallazgos derivados de modelos animales de dieta obesogénica encuentran cada vez más apoyo en estudios en seres humanos, aunque con matices propios de la complejidad clínica. En investigación preclínica, la dieta CAF permite aislar efectos causales de la sobrealimentación poco saludable sobre el cerebro. En humanos, en cambio, la asociación entre dieta, obesidad y deterioro cerebral proviene principalmente de estudios observacionales y ensayos de intervención en estilo de vida. Aun así, las similitudes son notables.

En cuanto a estructura cerebral, múltiples cohortes han revelado que la obesidad se asocia con reducciones en el volumen cerebral y el grosor cortical en regiones críticas para la cognición. Un análisis integrando más de 20,000 individuos [13], confirmó patrones de atrofia en corteza temporal, parietal y frontal en personas con Índice de Masa Corporal (IMC) y el índice cintura-cadera (ICC) elevadas, replicando en humanos la distribución de daño vista en roedores obesos. Además, en ese estudio la atrofia cerebral medió parcialmente la relación entre obesidad y rendimiento cognitivo más bajo, sugiriendo que la carga de adiposidad impacta la cognición a través del daño neuroanatómico [25] which is often associated with neurostructural alterations. Yet, the effects of obesity on brain structure in BD are under-researched. We obtained MRI-derived brain subcortical volumes and body mass index (BMI. De modo consistente, en un estudio en adultos de mediana edad, perfiles metabólicos adversos caracterizados por alto riesgo CAIDE, hipertensión y sobrepeso, tenían hipocampos más pequeños y cortezas más delgadas, diferencias sutiles pero significativas que correlacionaron con menor memoria y función ejecutiva [16]. Esto subraya que el cerebro humano es dinámicamente sensible a los factores metabólicos, apoyando la noción de un envejecimiento cerebral acelerado por la obesidad, confirmando que el estilo de vida puede ser un predictor determinante del deterioro cognitivo y la neurodegeneración incluido el riesgo del desarrollo de demencia [26].

En cuanto a marcadores moleculares, emergen paralelismos entre los aspectos neuro-inmune-metabólicos de modelos de dieta CAF y de poblaciones clínicas. Por ejemplo, la elevación periférica de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) y de marcadores gliales, como la proteína fibrilar ácida glial, (GFAP) se ha reportado tanto en animales obesos como en humanos con síndrome metabólico. Un estudio con 1,200 adultos mayores con diabetes tipo 2 y obesidad [27] halló que niveles plasmáticos elevados de pTau-181 (un biomarcador de patología Alzheimer) y la proteína GFAP se asociaban con peores pun-

tuaciones cognitivas globales en esta población de riesgo, incluso tras ajustar por otras variables. Esto sugiere que la activación astrogliar periférica y la carga de tau fosforilada (indicadoras de neurodegeneración incipiente) ya impactan la cognición cuando coexisten trastornos metabólicos, alineándose con la idea de una interacción sinérgica entre patología de EA y metabolismo disfuncional. Se ha demostrado que la capacidad pronóstica de la cadena ligera de neurofilamento (NfL) plasmática para predecir atrofia cerebral y deterioro cognitivo era dependiente del contexto metabólico: solo en individuos con positividad amiloide (PET) y presencia de factores de riesgo cardiometabólico, niveles altos de NfL anticipaban un declive cognitivo acelerado; en sujetos sin factores metabólicos, el NfL elevado no tuvo valor predictivo. Dicho de otro modo, la neurodegeneración subclínica (reflejada en NfL) progresa más rápidamente hacia deterioro cuando hay presencia de obesidad, hipertensión o resistencia a la insulina [15]. Esta interacción reproduce en humanos lo observado en animales: la combinación de una lesión neuropatológica (por ejemplo, depósitos de amiloide en modelos transgénicos de EA con una dieta obesogénica) resulta en fenotipos cognitivos más severos, comparado con cada factor por separado.

Asimismo, estudios con neuroimagen funcional señalan que personas con obesidad exhiben disminución en la conectividad de la red neuronal por defecto (DMN) y otras redes cognitivo-emocionales, similar a cambios en EA. En adultos sanos con niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), se ha descrito menor conectividad en la DMN independiente de síntomas depresivos, y parte de esta relación fue mediada por el IMC, lo cual refleja que la inflamación metabólica impacta circuitos funcionales del cerebro de forma análoga a la patología neurodegenerativa temprana [28]. En población con síndrome de Down (condición con riesgo genético alto de EA), se ha observado que la obesidad compromete parámetros fisiológicos (como la aptitud cardiovascular) sin un efecto cognitivo detectable a corto plazo, posiblemente debido a reservas cognitivas diferentes; no obstante, esa misma población con obesidad podría enfrentar un “doble riesgo” a largo plazo dada la suma de predisposición genética y estrés metabólico [29,30]. triplicated in Down Syndrome, contains several genes that are thought to play a critical role in the development of AD neuropathology. The overexpression of the gene for the amyloid precursor protein (APP.

En cuanto a función cognitiva, los datos en humanos corroboran que la obesidad y sus comorbilidades se asocian con un mayor riesgo de deterioro cognitivo leve y demencia, asociándose con incremento del riesgo de demencia en la vejez [26]. Los ensayos de intervención ofrecen un atisbo optimista: el estudio FINGER y adaptaciones como LatAm-FINGERS en América Latina integran dieta saludable, ejercicio, control vascular y estimulación cognitiva, demostrando que abordar factores de riesgo metabólico puede ralentizar el declive cognitivo en adultos mayores en riesgo. En línea, un ensayo aleatorizado de 18 meses [18] reveló mejoras en la velocidad de procesamiento cerebral tras una reducción de peso significativa, indicando cierta reversibilidad de los cambios neurometabólicos asociados a la obesidad. No obstante, los beneficios cognitivos de perder peso o mejorar la dieta pueden depender de la edad y del grado de daño existente; si la neurodegeneración está en marcha (por ejemplo, depósitos amiloides ya presentes), la mitigación metabólica podría no revertir totalmente el curso.

En conjunto, la evidencia clínica respalda los mecanismos propuestos en modelos animales: la dieta y el metabolismo ejercen influencia directa sobre la salud cerebral. Tanto en ratas como en humanos, la obesidad se acompaña de inflamación crónica, disbiosis

intestinal, resistencia a insulina y alteraciones neuroquímicas que desencadenan en atrofia cerebral y disfunción cognitiva. Los modelos animales ofrecen la ventaja de demostrar causalidad (p. ej. una dieta CAF causa deterioro de memoria en ratas), mientras que en humanos la relación es principalmente correlacional; sin embargo, la consistencia entre ambas líneas sugiere un auténtico vínculo biológico. Quedan diferencias, desde luego: los roedores suelen desarrollar obesidad extrema en poco tiempo con dietas CAF, mientras que en humanos es más lenta y modulada por factores genéticos, socioeconómicos y de estilo de vida. Además, ciertas compensaciones observadas en animales jóvenes (como la presencia de cambios moleculares persistentes, sin manifestaciones conductuales evidentes) podrían no tener paralelo directo en humanos adultos mayores con historia prolongada de obesidad. Aun cuando se aborda condiciones como EA o trastornos metabólicos, la evidencia indica que no son procesos completamente independientes: ya que afectan circuitos cerebrales comunes y comparten mecanismos de daño [24]. Por eso, la línea que los separa no es tan clara como parecía.

DISCUSIÓN

La evidencia recopilada apunta sólidamente a que las dietas CAF y la obesidad actúan como aceleradores de alteraciones neurodegenerativas, que pueden conducir a la aparición de demencia, como precedente del desarrollo de EA [13,26]. Sin embargo, surgen varias consideraciones críticas. Los hallazgos permiten inferir que la magnitud del daño cerebral inducido por la dieta CAF dependen tanto del tiempo de exposición como de las características de la dieta (continua o intermitente), lo que sugiere una relación dosis-tiempo con implicaciones traslacionales relevantes, sin embargo, la temporalidad y reversibilidad de estos cambios requieren mayor clarificación. Estudios en modelos animales sugieren que intervenciones tempranas (p. ej., ejercicio físico frecuente con dieta CAF, o interrupción de la dieta obesogénica) pueden mitigar o incluso normalizar algunos marcadores cerebrales. No obstante, en humanos es difícil implementar diseños causales; los ensayos aleatorizados de largo plazo son escasos y costosos. El ensayo finlandés FINGER [31] y sus replicaciones proveen evidencia de que mejoras en estilo de vida global (incluyendo dieta) benefician la función cognitiva, pero no aíslan el efecto específico de la dieta. Es éticamente complejo exponer individuos a una “dieta CAF” deliberada, por lo que dependemos de estudios observacionales donde la adherencia dietética se mide por cuestionarios y puede haber factores de confusión (educación, genética, etc.). A pesar de ello, la consistencia de resultados como; obesidad e inflamación correlacionan con atrofia cerebral e hipometabolismo, sugiere un vínculo complejo [13,26,28].

Otro punto a discutir es la heterogeneidad individual. No todas las personas obesas desarrollarán deterioro cognitivo, y no todos los pacientes con EA tienen historial metabólico adverso. Por ejemplo, en personas con síndrome de Down, la relación obesidad-cognición pareció atenuada, posiblemente por factores neurodesarrollativos únicos. Lo que refuerza la noción de que la susceptibilidad al impacto neurometabólico de la dieta varía según la dotación genética (p.ej., Portadores de Apolipoproteína E (APOE-ε4) podrían ser más vulnerables a efectos de obesidad) [26], y otros factores (p. ej., la reserva cognitiva o el nivel educativo). Los modelos animales, siendo genéticamente homogéneos, no reflejan esta variabilidad, por lo que futuros estudios deberán identificar biomarcadores que diferencien

qué individuos obesos están en trayectoria de deterioro neurológico. La evidencia disponible enfatiza que la combinación de múltiples factores patológicos (amiloide + riesgo vascular) es la fórmula más perniciosa. Esto sugiere un modelo de “múltiples factores” de la EA: la patología cerebral silenciosa (amiloide, tau) podría progresar más rápidamente si coexiste un estado proinflamatorio metabólico; aislar uno de los componentes quizá no sea suficiente para prevenir la demencia, pero intervenir sobre ambos (p. ej., mediante control estricto de factores metabólicos en personas con biomarcadores de EA) podría tener efecto sinérgico en reducir riesgo [15].

Un debate relacionado es si la neurodegeneración asociada a obesidad representa realmente un indicio de EA o una entidad distinta. Los estudios de neuroimagen sugieren un solapamiento topográfico importante, pero también podrían existir diferencias cualitativas. Posiblemente ambas convergen: por ejemplo, la obesidad podría exacerbar la fosforilación de tau mediante estrés inflamatorio y oxidativo, o reducir el aclaramiento de β -amiloide por disfunción glial (microglía e insulinoresistencia cerebral). Modelos transgénicos de Alzheimer alimentados con dietas grasas muestran acumulación acelerada de placas y ovillos, apoyando esta sinergia. Por ende, más que ver a la obesidad como causante de novo de EA, podríamos conceptualizarla como un facilitador o amplificador de patologías latentes [26].

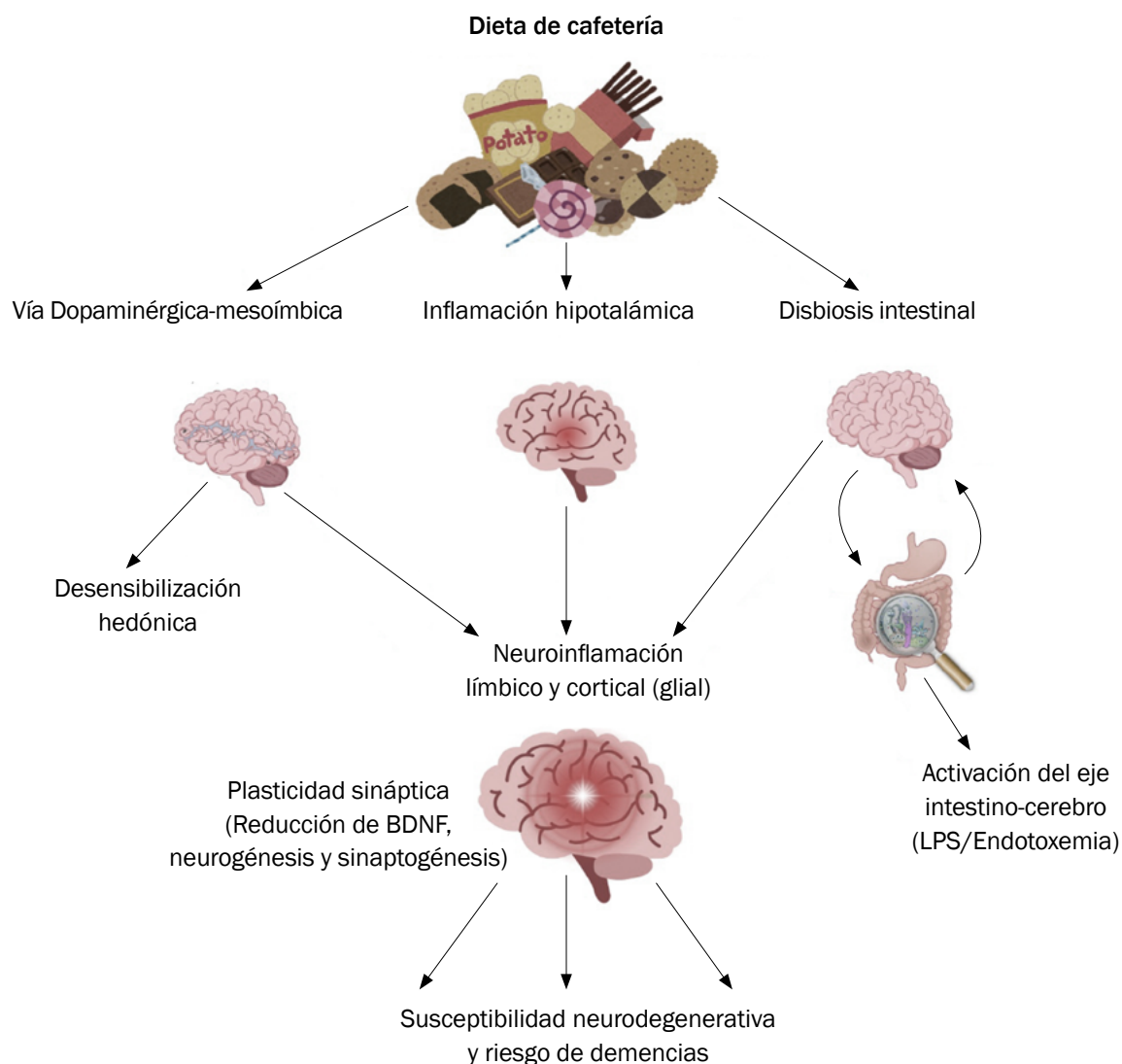
Desde una perspectiva translacional, los hallazgos revisados impulsan un cambio de paradigma en prevención de demencia hacia la medicina de estilo de vida. Si la obesidad y sus secuelas desencadenan un estado EA, entonces las intervenciones sobre hábitos alimenticios no solo mejorarían la salud cardiovascular, sino que potencialmente preservarían la reserva cognitiva y retrasarían la aparición de demencia. No es coincidencia que fármacos originalmente antidiabéticos, como los agonistas GLP-1 (p. ej., liraglutida, semaglutida), se estén probando actualmente en ensayos clínicos de EA temprana, buscando aprovechar sus efectos antiinflamatorios e insulinosensibilizantes en el cerebro. Aunque nuestra revisión se centra en la patogénesis y deliberadamente no incluye propuestas terapéuticas, cabe notar que los ensayos clínicos en fase II y III doble ciego y controlados *Evoke/Evoke+* con semaglutida (que evalúan el uso de semaglutida en Alzheimer temprano) y *ELAD* (*Evaluating Liraglutide in Alzheimer's Disease* con liraglutida en alzheimer leve) surgen precisamente de esta intersección entre metabolismo y neurodegeneración. Los resultados de dichas investigaciones aclararán si modificar agresivamente el entorno metabólico en pacientes con EA puede cambiar el curso de la enfermedad.

Finalmente, es crítico reconocer que la dieta CAF es un factor parte de un conjunto más amplio de influencias del estilo de vida. En la vida cotidiana, la alimentación poco saludable suele acompañarse de sedentarismo, privación de sueño y estrés crónico, que también son factores de riesgo para deterioro cognitivo. Muchos de los estudios incluidos controlaron esta variable, por ejemplo, se ajustó por nivel de actividad física [28], pero en la realidad están interrelacionadas. Por tanto, si bien hemos aislado el papel de la dieta CAF, la vulnerabilidad neurodegenerativa probablemente resulte de la suma de insultos: dieta desequilibrada + inactividad + carga genética [26,28,31]. Esta complejidad no resta importancia a la dieta, sino que la sitúa dentro de un marco multifactorial donde puede ser uno de los más modificables.

En síntesis, los hallazgos revisados permiten delinear un eje fisiopatológico común en que la dieta CAF actúa como detonante neuro-metabólico. La activación crónica de

circuitos de recompensa, la inflamación hipotalámica y límbico-cortical y la disbiosis intestinal con activación del eje intestino-cerebro que impactan en la pérdida de plasticidad sináptica y en un estado cerebral vulnerable al riesgo del desarrollo de demencia como antecesor de EA (Ver Figura 2).

Figura 2. Modelo integrador del deterioro neuro-metabólico inducido por dieta tipo cafetería



Fuente: figura creada con Canva.com

Esquema de los mecanismos mediante los cuales la dieta CAF favorece la susceptibilidad a demencias. La interacción entre la activación dopaminérgica, inflamación hipotalámica, disbiosis intestinal y pérdida de plasticidad sináptica que conlleva a un entorno neurodegenerativo.

CONCLUSIONES

La evidencia actual, derivada de modelos animales y estudios en humanos, converge en que la exposición crónica a dietas CAF u otros patrones hipercalóricos y proinflamatorios ejerce efectos perjudiciales en el cerebro que aumentan la vulnerabilidad a padecer demencia. En conclusión, las dietas CAF representan más que un riesgo cardiovascular: constituyen un riesgo neurodegenerativo. Reconocer la alimentación hipercalórica y obesogénica como un factor modulador del curso del envejecimiento cerebral amplía las oportunidades preventivas. Esta revisión enfatiza que lo que es dañino para el metabolismo es dañino para el cerebro. Reducir la prevalencia de obesidad y mejorar la calidad de la dieta no solo impactará enfermedades endocrino-metabólicas, sino que posiblemente retrasará la aparición de patologías que involucren la susceptibilidad al desarrollo de demencias, incluida la EA en la población. Futuros estudios, incluyendo ensayos clínicos multifactoriales, deberán afinar cuánto de la carga de demencia podría aliviarse mediante intervenciones nutricionales y metabólicas. Mientras tanto, los profesionales de la salud deben considerar al estado metabólico y dietético del paciente como parte integral de la evaluación del riesgo cognitivo. La lucha contra la epidemia de obesidad podría también ser una lucha por prevenir la próxima generación en desarrollo de EA.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación de México (SECIHTI) el apoyo financiero brindado mediante una beca a ZFS.

REFERENCIAS

1. Lalanza JF, Snoeren EMS. The cafeteria diet: A standardized protocol and its effects on behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2021;122:92–119. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.003>.
2. De Macedo IC, De Freitas JS, Da Silva Torres IL. The Influence of Palatable Diets in Reward System Activation: A Mini Review. *Advances in Pharmacological Sciences* 2016;2016:1–7. <https://doi.org/10.1155/2016/7238679>.
3. Heijkoop R, Lalanza JF, Solanas M, Álvarez-Monell A, Subias-Gusils A, Escorihuela RM, et al. Changes in reward-induced neural activity upon Cafeteria Diet consumption. *Physiology & Behavior* 2024;276:114478. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2024.114478>.
4. Hukema FW, Hetty S, Kagios C, Zellerroth S, Fanni G, Pereira MJ, et al. Abundance of dopamine and its receptors in the brain and adipose tissue following diet-induced obesity or caloric restriction. *Translational Research* 2025;280:41–54. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2025.05.001>.
5. Winkler M, Schuchard J, Stölting I, Vogt FM, Barkhausen J, Thorns C, et al. The brain

- renin-angiotensin system plays a crucial role in regulating body weight in diet-induced obesity in rats. *British J Pharmacology* 2016;173:1602–17. <https://doi.org/10.1111/bph.13461>.
6. Neto J, Jantsch J, Rodrigues F, Squizani S, Eller S, Oliveira TF, et al. Impact of cafeteria diet and n3 supplementation on the intestinal microbiota, fatty acids levels, neuroinflammatory markers and social memory in male rats. *Physiology & Behavior* 2023;260:114068. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.114068>.
 7. Ramírez-Maldonado LM, Guerrero-Castro J, Rodríguez-Mejía JL, Cárdenas-Conejo Y, Bonales-Alatorre EO, Valencia-Cruz G, et al. Obesogenic cafeteria diet induces dynamic changes in gut microbiota, reduces myenteric neuron excitability, and impairs gut contraction in mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2025;328:G32–48. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00198.2024>.
 8. Squizani S, Jantsch J, Rodrigues FDS, Braga MF, Eller S, De Oliveira TF, et al. Zinc Supplementation Partially Decreases the Harmful Effects of a Cafeteria Diet in Rats but Does Not Prevent Intestinal Dysbiosis. *Nutrients* 2022;14:3921. <https://doi.org/10.3390/nu14193921>.
 9. Leigh S-J, Kaakoush NO, Bertoldo MJ, Westbrook RF, Morris MJ. Intermittent cafeteria diet identifies fecal microbiome changes as a predictor of spatial recognition memory impairment in female rats. *Transl Psychiatry* 2020;10. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0734-9>.
 10. Mota B, Brás AR, Araújo-Andrade L, Silva A, Pereira PA, Madeira MD, et al. High-Caloric Diets in Adolescence Impair Specific GABAergic Subpopulations, Neurogenesis, and Alter Astrocyte Morphology. *IJMS* 2024;25:5524. <https://doi.org/10.3390/ijms25105524>.
 11. Trujillo-Villarreal LA, Romero-Díaz VJ, Marino-Martínez IA, Fuentes-Mera L, Ponce-Camacho MA, Devenyi GA, et al. Maternal cafeteria diet exposure primes depression-like behavior in the offspring evoking lower brain volume related to changes in synaptic terminals and gliosis. *Transl Psychiatry* 2021;11. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01157-x>.
 12. Liśkiewicz AD, Liśkiewicz D, Marczak Ł, Przybyła M, Grabowska K, Student S, et al. Obesity-associated deterioration of the hippocampus is partially restored after weight loss. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021;96:212–26. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.05.030>.
 13. Morys F, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Potvin O, Zeighami Y, Vogel J, Lamontagne-Caron R, et al. Obesity-Associated Neurodegeneration Pattern Mimics Alzheimer's Disease in an Observational Cohort Study. *JAD* 2023;91:1059–71. <https://doi.org/10.3233/jad-220535>.
 14. Sack M, Lenz JN, Jakovcevski M, Biedermann SV, Falfán-Melgoza C, Deussing J, et al. Early effects of a high-caloric diet and physical exercise on brain volumetry and

- behavior: a combined MRI and histology study in mice. *Brain Imaging and Behavior* 2017;11:1385–96. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9638-y>.
15. Kim KY, Kim E, Lee J-Y, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Weiner M, Aisen P, et al. Impact of amyloid and cardiometabolic risk factors on prognostic capacity of plasma neurofilament light chain for neurodegeneration. *Alz Res Therapy* 2024;16. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01564-y>.
 16. Suzuki H, Venkataraman AV, Bai W, Guitton F, Guo Y, Dehghan A, et al. Associations of Regional Brain Structural Differences With Aging, Modifiable Risk Factors for Dementia, and Cognitive Performance. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1917257. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.17257>.
 17. Cummings JL, Atri A, Feldman HH, Hansson O, Sano M, Knop FK, et al. evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy* 2025;17. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01666-7>.
 18. Levakov G, Kaplan A, Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, et al. The effect of weight loss following 18 months of lifestyle intervention on brain age assessed with resting-state functional connectivity. *eLife* 2023;12. <https://doi.org/10.7554/elife.83604>.
 19. Luiza Rolim Bezerra M, Gouveia-Nhanca M, D' Angelo Da Silva Andrade A, Oliveira Pinheiro R, Francisco Alves A, Carolina De Paiva Sousa M, et al. Malicia honey (*Mimosa quadrivalvis* L.) produced by the jandaíra bee (*Melipona subnitida* D.) improves depressive-like behaviour, somatic, biochemical and inflammatory parameters of obese rats. *Food Research International* 2023;164:112391. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.112391>.
 20. Heininger K. A unifying hypothesis of Alzheimer's disease. III. Risk factors. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2000;15:1–70. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1077\(200001\)15:1<1::AID-HUP153>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1077(200001)15:1<1::AID-HUP153>3.0.CO;2-1).
 21. Hayes AMR, Lauer LT, Kao AE, Sun S, Klug ME, Tsan L, et al. Western diet consumption impairs memory function via dysregulated hippocampus acetylcholine signaling. *Brain, Behavior, and Immunity* 2024;118:408–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.03.015>.
 22. Fock E, Parnova R. Mechanisms of Blood–Brain Barrier Protection by Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids. *Cells* 2023;12:657. <https://doi.org/10.3390/cells12040657>.
 23. Feng Z, Fang C, Ma Y, Chang J. Obesity-induced blood-brain barrier dysfunction: phenotypes and mechanisms. *J Neuroinflammation* 2024;21:110. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03104-9>.
 24. Fülling C, Lach G, Bastiaanssen TFS, Fouhy F, O'Donovan AN, Ventura-Silva A-P, et al. Adolescent dietary manipulations differentially affect gut microbiota composition and

- amygdala neuroimmune gene expression in male mice in adulthood. *Brain, Behavior, and Immunity* 2020;87:666–78. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.02.013>.
25. McWhinney SR, Abé C, Alda M, Benedetti F, Bøen E, Del Mar Bonnin C, et al. Association between body mass index and subcortical brain volumes in bipolar disorders–ENIGMA study in 2735 individuals. *Mol Psychiatry* 2021;26:6806–19. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01098-x>.
26. Patel V, Edison P. Cardiometabolic risk factors and neurodegeneration: a review of the mechanisms underlying diabetes, obesity and hypertension in Alzheimer’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024;95:581–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2023-332661>.
27. Mielke MM, Evans JK, Neiberg RH, Molina-Henry DP, Marcovina SM, Johnson KC, et al. Alzheimer Disease Blood Biomarkers and Cognition Among Individuals With Diabetes and Overweight or Obesity. *JAMA Netw Open* 2025;8:e2458149. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.58149>.
28. Corlier F, Hafzalla G, Faskowitz J, Kuller LH, Becker JT, Lopez OL, et al. Systemic inflammation as a predictor of brain aging: Contributions of physical activity, metabolic risk, and genetic risk. *NeuroImage* 2018;172:118–29. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.027>.
29. Head E, T. Lott I, M. Wilcock D, A. Lemere C. Aging in Down Syndrome and the Development of Alzheimer’s Disease Neuropathology. *CAR* 2015;13:18–29. <https://doi.org/10.2174/1567205012666151020114607>.
30. Sordo L, Du A, Sandadi V, Dustagheer FB, Pascual J, Ngo P, et al. Leptin levels are associated with body mass index and Alzheimer’s disease in Down syndrome. *Alzheimer’s & Dementia* 2025;21:e70448. <https://doi.org/10.1002/alz.70448>.
31. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2015;385:2255–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5).