



Fundació
La Marató de TV3

22è SIMPOSIUM
Diabetis i Obesitat



MALALTIA D'ALZHEIMER PRECLÍNICA, DIABETIS *MELLITUS* TIPUS 2 I OBESITAT. EFECTES DE LA CIRURGIA BARIÀTRICA: UN ESTUDI MULTIMODAL

Amanda Jiménez Pineda

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

Rafael Blesa González

IRHSP Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

1. Resum

L'obesitat, la diabetis de tipus 2 i la demència són malalties molt prevalents i amb una incidència creixent a escala mundial. En els darrers anys s'ha suggerit que existeix una relació entre la presència d'obesitat i un risc més alt de patir demència. La malaltia d'Alzheimer és la causa més freqüent de demència.

Els mecanismes a través dels quals l'obesitat i la diabetis de tipus 2 afavoririen els processos de neurodegeneració i el desenvolupament de demència no són coneguts. S'ha proposat que poden tenir un paper rellevant la resistència a la insulina i la inflamació perifèrica que acompanyen ambdues malalties.

La pèrdua de pes obtinguda a través d'una intervenció de cirurgia bariàtrica dona lloc a una millora o, fins i tot, a la normalització de les alteracions metabòliques que comunament acompanyen l'obesitat, incloent la resistència a la insulina i la inflamació. L'estudi de les relacions i els canvis pre- i postcirurgia en el rendiment cognitiu, en els biomarcadors bioquímics i de neuroimatge de la malaltia d'Alzheimer i de neurodegeneració pot proporcionar coneixements únics que permetin una millor comprensió dels efectes i mecanismes implicats en la relació entre obesitat, diabetis de tipus 2 i demència.

L'objectiu d'aquest projecte va ser explorar el paper de l'obesitat, la diabetis de tipus 2 i alteracions associades (inflamació i resistència a la insulina) en el rendiment cognitiu, els biomarcadors bioquímics de la malaltia d'Alzheimer i de neurodegeneració i els biomarcadors de neuroimatge. Així mateix, es va avaluar l'impacte de la pèrdua de pes, obtinguda mitjançant una intervenció de cirurgia bariàtrica, sobre aquestes alteracions.

2. Resultats

1. Les persones amb obesitat i amb o sense diabetis de tipus 2 presenten un pitjor rendiment cognitiu, nivells incrementats de biomarcadors de neurodegeneració en el líquid cefalorraquidi i anomalies en les proves de

neuroimatge. Aquestes alteracions són independents dels processos propis de la malaltia d'Alzheimer.

Es van avaluar un total de 60 persones amb obesitat (índex de massa corporal: $43,6 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$) i 43 controls amb pes normal ($24,4 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$) aparellats per edat, sexe i nivell educatiu. Les persones amb obesitat van presentar un rendiment mnèsic més baix, pitjor capacitat d'atenció i de visuopercepció espacial, i un rendiment més baix en les funcions executives.

El grup amb obesitat, en comparació amb el grup de control, va presentar un increment en els nivells de *neurofilament light* (Nfl) en líquid cefalorraquidi, però uns nivells similars de biomarcadors de la malaltia d'Alzheimer. Nfl és el component majoritari dels axons. Aquesta proteïna s'allibera al líquid cefalorraquidi i a la circulació sistèmica quan es produeixen fenòmens de neurodegeneració. Estudis longitudinals demostren que els nivells de Nfl tenen capacitat per predir el deteriorament cognitiu. Aquestes dades suggereixen que la presència d'obesitat s'associa a processos de neurodegeneració amiloide i tau-independents.

Finalment, es van observar alteracions en les proves de neuroimatge. El grup amb obesitat, en comparació amb el grup de control, presentava zones d'engruiximent cortical en àrees occipitals dels dos hemisferis i en àrees frontals de l'hemisferi esquerre. També en els pacients amb obesitat es va observar una disminució del gruix cortical en la zona temporal mitjana i superior.

2. Uns nivells més elevats d'inflamació sistèmica i una sensibilitat més baixa a la insulina es van associar a un pitjor rendiment mnèsic, nivells més elevats d'Nfl i anomalies en les proves de neuroimatge, però no amb biomarcadors de la malaltia d'Alzheimer.

En la nostre cohort es va observar una associació entre una resistència més alta a la insulina i un pitjor rendiment mnèsic i una captació més baixa de glucosa cerebral. Un grau més alt d'inflamació perifèrica també es va associar a un pitjor rendiment mnèsic, nivells més elevats d'Nfl ($r: 0,394, p = 0,06$) i un increment en la captació de glucosa cerebral. No vam observar cap associació entre la presència de resistència a la insulina o inflamació perifèrica i els nivells de biomarcadors de la malaltia d'Alzheimer.

3. La pèrdua de pes en persones amb obesitat s'associa a una millora de la sensibilitat a la insulina i de la inflamació, i té un impacte positiu sobre el rendiment cognitiu.

Un any després de la intervenció de cirurgia bariàtrica, es va observar una marcada reducció de l'índex de massa corporal (precirurgia: $43,4 \pm 4,5$ vs. postcirurgia: $24,9 \pm 4,5$, $p < 0,001$), i una marcada millora en la sensibilitat a la insulina i els nivells d'inflamació perifèrica.

A més, es va poder objectivar una millora significativa en el rendiment cognitiu en tests de memòria, atenció i funcions executives.

L'anàlisi de les dades relatives als biomarcadors bioquímics i de neuroimatge encara està en curs. Tot i això, en una anàlisi exploratòria, la pèrdua de pes i millores metabòliques no van tenir impacte sobre els nivells de biomarcadors de la malaltia d'Alzheimer, però sí que es van associar a canvis en l'estructura i el metabolisme cerebral.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Aquest projecte té implicacions clíniques i obre la porta a futures línies d'investigació.

- Les nostres dades demostren que la presència d'obesitat té un impacte negatiu sobre múltiples dominis cognitius, incloent-hi l'atenció, la memòria i les funcions executives, i que aquestes alteracions poden millorar amb la pèrdua de pes. Aquesta evidència s'ha de tenir en compte i s'ha de comunicar als pacients, que sovint manifesten preocupació en forma de queixes sobre la memòria o dificultats de concentració. L'evidència generada sobre els beneficis de la pèrdua de pes sobre aquestes alteracions és un missatge d'interès clínic i pot ser motivador i tranquil·litzador per als pacients.
- L'anàlisi combinada dels diferents biomarcadors aplicats en aquest estudi assenyalava la resistència a la insulina i la inflamació perifèrica com a mediadors importants de les alteracions observades en el sistema nerviós central de les persones amb obesitat. L'associació entre resistència a la insulina, alteracions cognitives i del metabolisme

cerebral no s'havia descrit fins ara. Tampoc l'associació entre inflamació perifèrica, alteracions mnèsiques, nivells incrementats de marcadors de neurodegeneració i alteracions de metabolisme cerebral. Aquestes troballes posicionen les dues alteracions com a possibles dianes terapèutiques en el tractament i prevenció del deteriorament cognitiu associat o no associat a la presència d'obesitat.

- D'altra banda, l'anàlisi de les dades d'aquest estudi posa en evidència l'existència de relacions complexes entre les malalties metabòliques i el sistema nerviós central que requeriran una avaluació més profunda, incloent-hi investigacions dirigides a establir la història natural d'aquestes relacions al llarg de la vida, estudis confirmatoris del paper de la inflamació perifèrica com a promotor de fenòmens de neuroinflamació mitjançant tècniques de neuroimatge i estudis d'intervenció amb fàrmacs amb efectes moduladors de la sensibilitat a la insulina i inflamació.

4. Bibliografia científica generada

Els resultats corresponents a la cohort estudiada en el decurs d'aquest projecte estan en fase de redacció.

Tot i que els articles ressenyats a continuació no s'han elaborat amb les dades corresponents a la cohort d'estudi, per fer-los ha estat fonamental el suport de La Marató de TV3 (anàlisi de les dades).

Pegueroles J, Pané A, Vilaplana E, Montal V, Bejanin A, Videla L, Carmona-Iragui M, Barroeta I, Ibarzábal A, Casajoana A, Alcolea D, Valldeneu S, Altuna M, Hollanda A, Vidal J, Ortega E, Osorio R, Convit A, Blesa R, Lleó A, Fortea J, Jiménez A.

Obesity impacts brain metabolism and structure independently of amyloid and tau pathology in healthy elderly.

Alzheimers Dement (Amst). 2020 Jul 28;12(1):e12052. doi: 10.1002/dad2.12052. eCollection 2020.

Pegueroles J, Jiménez A, Vilaplana E, Montal V, Carmona-Iragui M, Pané A, Alcolea D, Videla L, Casajoana A, Clarimón J, Ortega E, Vidal J, Blesa R, Lleó A, Fortea J.

Obesity and Alzheimer's disease, does the obesity paradox really exist? A magnetic resonance imaging study.

Oncotarget. Vol. 9, (No. 78), pp: 34691-34698.

Jiménez A, Pegueroles J, Carmona-Iragui M, Vilaplana E, Montal V, Alcolea D, Videla L, Illán-Gala I, Pané A, Casajoana A, Belbin O, Clarimón J, Moizé V, Vidal J, Lleó A, Fortea J, Blesa R; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

Weight loss in the healthy elderly might be a non-cognitive sign of preclinical Alzheimer's disease.

Oncotarget. 2017 Oct 31;8(62):104706-104716.