

Undervægt øger ikke risiko for Alzheimers sygdom

Kan en slank figur øge risikoen for at udvikle Alzheimers sygdom – eller er vægttab en indikator på, at man er ved at udvikle sygdommen? En sammenhæng mellem undervægt og Alzheimer er påvist i nogle undersøgelser, men spørgsmålet om årsag og virkning er omdiskuteret. Resultater fra et nyt dansk studie underminerer, at undervægt skulle kunne være årsag til Alzheimers sygdom. Det er snarere omvendt: Alzheimer kan forårsage vægttab mange år før sygdommen bryder ud.

En sammenhæng mellem fedme midt i livet og risiko for Alzheimers sygdom er påvist i mange befolkningsundersøgelser.

Betydningen af undervægt er derimod omdiskuteret. I 2015 påviste en stor britisk befolkningsundersøgelse med ikke mindre end to millioner deltagere, at også lav kropsvægt er associeret med øget risiko for Alzheimer.

Nu har en gruppe forskere fra Rigshospitalet og Herlev hospital undersøgt sammenhængen mellem kropsvægt og risiko for Alzheimers sygdom ved hjælp af to typer af studier.

For det første har de analyseret data fra en befolkningsundersøgelse af, med henblik på at afklare hvorvidt et lavt BMI (*body mass index*) på langt sigt er associeret med risiko for Alzheimer. For det andet har de undersøgt om genetiske varianter, der forårsager et lavt BMI, også øger risikoen for Alzheimers sygdom.

Mendelsk randomisering

Studiedesignet, der kaldes mendelsk randomisering, udnytter at fordelingen af gener er tilfældig ved befrugtningen. Genetiske markører, som er knyttet til en given risikofaktor (fx undervægt), anvendes som 'instrumenter' for den livslange eksponering for pågældende risikofaktor.

Målet er at efterligne et randomiseret forsøg og dermed minimere risikoen for omvendt årsagssammenhæng og såkaldt *confounding*, hvor en eventuel sammenhæng skyldes 'skjulte', ikke erkendte faktorer.

Herlev/Østerbrounderøgelsen

Første skridt bestod i en retrospektiv analyse af data vedrørende godt 95.000 deltagere fra Herlev/Østerbrounderøgelsen (*the Copenhagen General Population Study*). Deltagernes BMI var blevet målt ved studiets start (*baseline*) og i løbet af de op til 37 år, som deltagerne var blevet fulgt, blev 645 diagnosticeret med Alzheimers sygdom.

Ved opdeling af deltagerne med Alzheimer efter BMI sås umiddelbart samme association som i den britiske befolkningsundersøgelse: den fjerdedel (kvartil) af deltagere med det laveste BMI havde cirka dobbelt så høj risiko for Alzheimer som den bedst polstrede fjerdedel.

Men en statistisk signifikant sammenhæng er ikke nødvendigvis udtryk for en årsagssammenhæng.

Gener for lavt BMI

I det mendelske randomiseringsstudie fokuserede forskerne på fem specifikke gener, der disponerer for et lavt BMI gennem livet igennem.

I modstrid med observationsstudierne sås ingen sammenhæng mellem gener for lavt BMI og risiko for Alzheimer.

Forskerne foretog yderligere analyser, hvor de så på sammenhængen mellem 32 gener associeret med lavt BMI og risiko for Alzheimers sygdom i to store internationale databaser med genetiske oplysninger på mere end 300.000 personer: *the Genetic Investigation of Anthropometric Traits* (GIANT) og *the International Genomics of Alzheimer's Project* (IGAP).

Heller ikke disse analyser viste nogen sammenhæng mellem gener for en slank figur og risiko for Alzheimer.

Omvendt kausalitet

Men hvis et lavt BMI livet igennem ikke har nogen indflydelse på risikoen for Alzheimers sygdom, hvorfor får relativt flere personer med et lavt BMI så en Alzheimerdiagnose?

Forskerne peger på to mulige forklaringer: omvendt kausalitet eller *confounding*.

Til støtte for forklaringen om omvendt kausalitet peger de på, at den tidlige, prækliniske fase af Alzheimer kan være præget af nedsat initiativ, nedsat lugtesans og ændringer i spisevaner og appetit. Ændringerne kan medføre nedsat kalorieindtagelse og dermed vægttab.

Arvelig Alzheimers sygdom

Flere andre studier har på det seneste set på sammenhængen mellem ændringer i kropsvægt og udvikling af Alzheimers sygdom.

Et tysk studie fra 2017 analyserede tværsnitsdata fra *the Dominantly Inherited Alzheimer Network* (DIAN) vedrørende 120 kognitivt intakte personer, der er bærere af en mutation for familiær Alzheimer, og 110 personer uden pågældende mutation.

De tyske forskere fandt, at genbærere havde lavere BMI end ikke-bærere i op til 18 år før symptomer på Alzheimers sygdom debuterede. Jo tættere genbærerne kom på symptomdebut, jo større var forskellen i BMI sammenlignet med ikke-bærere. Fra 11 år før symptomdebut og fremover var forskellen i BMI signifikant.

Vægttab øger risiko

Tilsvarende fandt et norsk studie fra 2017, at vægttab midt i livet er associeret med øget risiko for at dø af demens op til 35 år senere.

Derimod var et stabilt BMI – uanset om det var over eller under middel – ikke associeret med øget risiko for demensrelateret mortalitet.

BAGGRUND

[Nordestgaard LT, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Body Mass Index and Risk of Alzheimer Disease: a Mendelian Randomization Study of 399,536 Individuals. J Clin Endocrinol Metab. 2017. \[Epub ahead of print\]](#)

[Muller S, Preische O, Sohrabi HR, Graber S, Jucker M, Dietzsch J, et al. Decreased body mass index in the preclinical stage of autosomal dominant Alzheimer's disease. Sci Rep. 2017;7\(1\):1225.](#)

[Strand BH, Wills AK, Langballe EM, Rosness TA, Engedal K, Bjertness E. Weight Change in Midlife and Risk of Mortality From Dementia up to 35 Years Later. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017;72\(6\):855-60](#)

[No, Being Thin Does Not Lead to Alzheimer's Disease. Alzforum 16. maj 2017](#)

Oprettet: 05. juli 2017