



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.  
Departamento de Enseñanza**

---

---

Tesis para obtener el título de especialista en  
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica:

**“Volumen cerebral y lesiones en la sustancia blanca y  
su asociación con la obesidad.”**

**Presenta:** Dr. Diego Ernesto Reyes Vázquez.  
**Asesor de tesis:** Dra. Laura Margarita Sánchez García.

---

---

Ciudad de México, 2017.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Aquiles Ayala Ruiz  
Jefe de Enseñanza del Centro Médico ABC.

Dr. Marco Antonio Téliz Meneses.  
Profesor Titular del Curso de Especialización de  
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.  
Jefe del Departamento de Radiología e Imagen  
Campus Observatorio.

Dr. Manuel Guerrero Hernández.  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización de  
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Dr. Rafael Choza Chenhalls.  
Sinodal.  
Jefe del Departamento de Radiología e Imagen  
Campus Santa Fe.

Dra. Carla Ruby Moctezuma Velasco.  
Sinodal.  
Médico Adscrito de  
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Dr. Jonathan Rubalcava Ortega.  
Sinodal.  
Médico Adscrito de  
Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

## **Agradecimientos:**

A mis padres y hermano, Jesús Ernesto Reyes Sandoval, Norma Alicia Vazquez Ramírez y Luis Rubén Reyes Vazquez, pilares fundamentales de mi vida, su amor y comprensión han sido la energía esencial de mi formación como persona y profesional.

Mis abuelos, personas de integridad incorruptible y enorme humildad, seres sensibles y grandes ejemplos como seres humanos.

A Jonathan Salazar Segovia y Bianca Viridiana Granados Pinedo, amigos y hermanos.

A Dr. Manuel Guerrero Hernández y Dr. Marco Antonio Teliz Meneses, personas de integridad y ética profesional admirables, que a pesar de sus notables éxitos profesionales han permanecido siempre al alcance de sus estudiantes como grandes maestros en la ciencia de la Radiología y la vida.

A mi tutora de tesis, Laura Margarita Sánchez García, incansable profesional, su amistad y consejos siempre fortalecen y empujan mi persona al mejor camino posible.

A los doctores Carla Ruby Moctezuma Velazco, Rafael Choza Chenhalls y Jonathan Rubalcava Ortega médicos de intelecto envidiable, amplia visión y gran honestidad que considero como parte de mi familia y modelos de vida.

## ÍNDICE

	Página
I. Resumen .....	1
II. Marco Teórico .....	2
III. Planteamiento del problema .....	17
IV. Pregunta de investigación .....	17
V. Justificación .....	17
VI. Metodología .....	17
VII. Recursos .....	19
VIII. Consideraciones éticas .....	19
IX. Resultados .....	20
X. Discusión .....	26
XI. Conclusiones .....	27
XII. Referencias bibliográficas .....	28

## I. RESUMEN.

**Objetivo:** Describir los cambios involutivos cerebrales como los son la atrofia cerebral y la leucopatía, tratar de entender estos procesos en el cerebro humano y buscar su asociación con la obesidad.

**Pacientes y Método:** Se realizó un estudio retrospectivo evaluando imágenes de Resonancia Magnética para la estadificación en grados de afección por atrofia cerebral y leucopatía en grupos control y grupo con IMC corporal anormal alto.

**Resultados:** Se identifican cambios en los patrones de aparición de las dos variables. En pacientes con IMC normal, los cambios por leucopatía grado 2 y grado 3 muestran diferencia en su frecuencia en todos los grupos de edad, siendo la más significativa en el grupo de 70 a 79 años.

En el grupo de pacientes con IMC anormal alto el grado de leucopatía II tiene mayor frecuencia al comparar con grupo control normal, Se observan cambios grado II en el 1.3 % de pacientes de 30 a 39 años y 12.10% en el grupo de 70 a 79 años. La leucopatía grado III se identifica en el 1.3% de pacientes en el grupo de 50-59 años y en el 19 % de pacientes de 70 a 79 años.

Por grupo de edad, en pacientes con IMC normal se observan frecuencias de atrofia grado I del 0 a 15.8 %, atrofia grado II en el 0 a 15.8 % y atrofia grado III en el 0 a 10%. En pacientes con I.M.C anormal alto, el grado 2 de atrofia domina la frecuencia con porcentaje de hasta 20% en el grupo de 70 a 79 años.

**Conclusión:** Nuestro estudio reconoce a los cambios por atrofia cerebral y por leucopatía como asociados al envejecimiento, inmutables y considerados normales en grado leve y moderado de acuerdo al grupo de edad por la mayoría de la literatura internacional así como en nuestro centro, sin embargo, nuestros resultados sugieren una asociación entre el IMC anormal alto y el desarrollo a edades más tempranas de estos cambios así como la presentación de grados más avanzados al comparar con el grupo control.

## MARCO TEORICO.

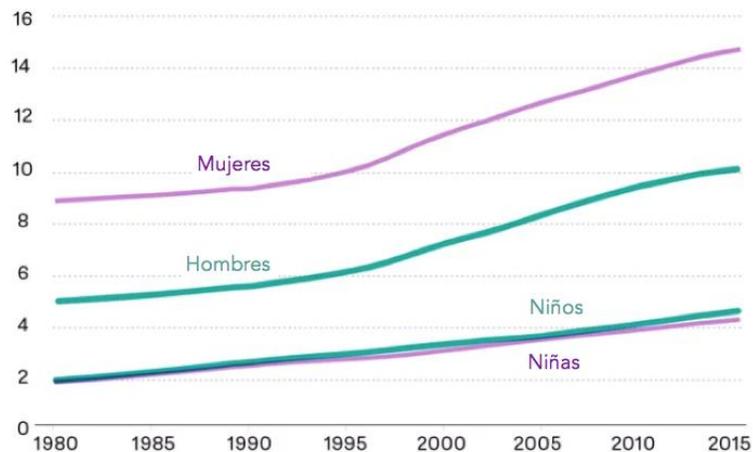
Obesidad y su panorama mundial.

De acuerdo con los datos de la asociación Internacional de Estudios de la Obesidad, se estima que, a nivel mundial, aproximadamente mil millones de adultos padecen actualmente sobrepeso y otros 475 millones son obesos<sup>i</sup>. Cada año mueren en el mundo 2.8 millones de personas debido al sobrepeso o la obesidad y es conocido que el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de padecer coronariopatía, accidentes cerebrovasculares isquémicos, diabetes mellitus tipo 2 y diversas formas de cáncer<sup>ii</sup>.

La obesidad actualmente mata más personas que los accidentes automovilísticos, ataques terroristas y el Alzheimer combinados.

No es difícil observar el gran problema en el que la obesidad se ha convertido, las personas se están volviendo obesas y están sufriendo por problemas asociados a la obesidad en una proporción nunca antes vista, incluso motivando a la política pública a tomar medidas como incremento de impuestos y el hacer mandatorio el acceso al público de la información nutrimental de los productos por mencionar algunos ejemplos. La obesidad es ahora un fenómeno en expansión presente en cada rincón del planeta afectando a países ricos y pobres por igual.

Este es el mensaje principal del estudio publicado por el New England Journal of Medicine, en la que un grupo internacional en asociación con la fundación Bill y Melinda Gates, han sacado a la luz el mejor estimado de la carga de obesidad mundial, donde el 10 % de la población mundial – 107.7 millones de adultos y 603.7 de adultos son ahora obesos.



Desde 1980 la prevalencia mundial se ha duplicado en más de 70 países - la mayoría de países de ingreso económico bajo- el estudio evaluó los datos obtenidos de bases de datos de 195 países. Estos son conclusiones.

1.- El mayor factor para el desarrollo de obesidad no es la falta de ejercicio.

La falta de ejercicio y la ingesta hipercalórica han sido calificados como factores de igual importancia y no deberían serlo según los autores. Según el estudio, los niveles de actividad física iniciaron su declive en la edad moderna antes de la elevación en la prevalencia de obesidad, lo que apunta al ambiente alimenticio como el culpable primario. Compañías de comida rápida o bebidas carbonatadas han impactado de manera determinante en la sociedad con sus productos baratos, calóricamente densos y nutricionalmente pobres, estos productos se han convertido en alternativas más accesibles que las opciones sanas, esto particularmente en las urbes.

Por otra parte, simplemente consumimos una mayor cantidad de calorías por persona que en el pasado. Las porciones han crecido, así como la cantidad de comidas que realizamos. La evidencia es clara, si bien el ejercicio es excelente para la salud, no se puede equiparar con la sobreingesta calórica de la sociedad moderna.

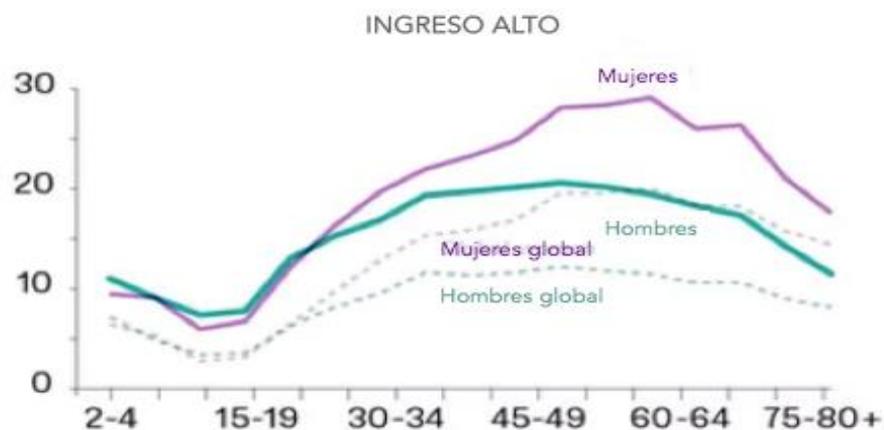
2.- La obesidad contribuyó con 7% de la mortalidad global en 2015.

El tener un peso corporal alto es ahora considerado un factor de riesgo para un grupo grande de enfermedades crónico-degenerativas que incluyen, Diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y un número de cánceres. En conjunto, los investigadores estiman que el sobrepeso contribuye con 4 millones de muertes globales, o 7% de muertes de cualquier causa.

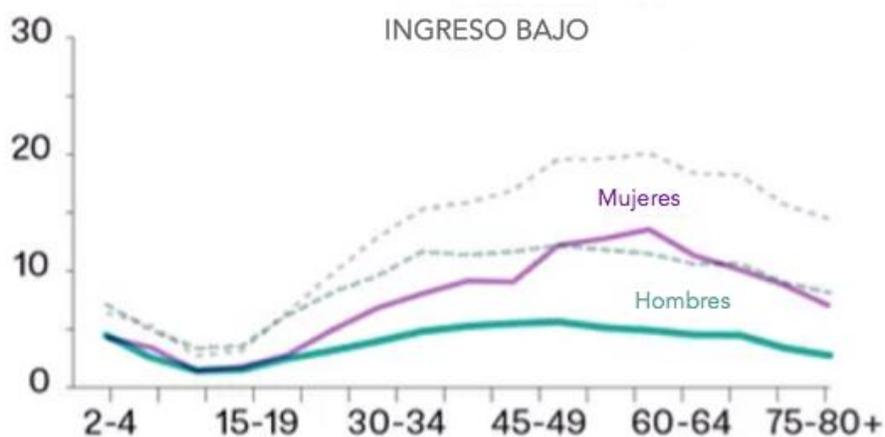


3.- Incluso los países mas pobres tienen incrementos rápidos en tasas de obesidad.

Si bien el mayor incremento se observa en países catalogados como de alto ingreso per cápita, como U.S.A, Canadá y Alemania, países de bajo ingreso sufren también incremento notables.



Países como Kenia, Nigeria , India, Mali, Burkina Faso y Guinea Bissau, presentan incremento en la prevalencia de obesidad poblacional. Las mujeres encabezan el grupo de mayor crecimiento.



4.- La obesidad infantil está creciendo más rápidamente que la obesidad en adultos.

Si bien la obesidad infantil es aun rara en comparación con la obesidad de adultos, la tasa de crecimiento en prevalencia es más rápida que la de adultos.

De los 20 países más grandes del planeta, los Estados Unidos de América tienen la más alta prevalencia con 13%. Además, se acumula evidencia que indica que el ser obeso en la adolescencia tiene repercusión significativa sobre la salud cardiovascular e incrementa el riesgo de muerte.

Asociación entre la obesidad y envejecimiento cerebral.

Si bien el impacto de la obesidad con enfermedades como el cáncer y enfermedad vascular han sido ampliamente estudiados, existe evidencia en formación de la asociación entre la obesidad y el declive cognitivo y la demencia <sup>iii, iv, v</sup>.

La asociación entre obesidad y la patología cerebral con déficit cognitivo parece ser independiente de otras comorbilidades cardiovasculares<sup>vi</sup>, como hipertensión arterial o hiperlipidemia, lo que condiciona a la obesidad como factor de riesgo independiente de deterioro neurológico o cognitivo.

Parece ser que esta causalidad respecto a la obesidad como factor de riesgo esta determinada por la adiposidad visceral. La grasa visceral funciona como un órgano endocrino que secreta adipocitoquinas como son las interleucinas que pueden exacerbar la inflamación y deteriorar la función vascular.

La grasa visceral es el culpable mas probable en las observaciones que relacionan el índice de masa corporal alto durante la etapa media de la vida con el riesgo incrementado de demencia en la edad adulta <sup>vii</sup>.

Investigaciones recientes han relacionado procesos biológicos que ocurren en la obesidad con cambios asociados al envejecimiento normal. Por ejemplo, al igual que con el envejecimiento normal, la obesidad incrementa el estrés oxidativo <sup>viii</sup> lo que promueve la inflamación a través de la producción de citoquinas que se producen en el tejido adiposo. Estas citoquinas y otros marcadores de inflamación como la interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa han sido ligados al deterioro cognitivo además de estar regulados a la alta en regiones que sufren neurodegeneración<sup>ix</sup>.

Los estudios a cargo de Jefferson y colaboradores han asociado estos factores proinflamatorios con mayor atrofia cerebral, la cual es un marcador común del envejecimiento cerebral<sup>x</sup>.

Los niveles elevados de ácidos grasos libres circulantes han sido establecidos como causantes de varios efectos deletreos, incluyendo inflamación crónica de bajo grado.

Los ácidos grasos libres han sido demostrados como estimulantes en la formación de filamentos amiloides y TAU in vitro. Estos estudios sugieren fuertemente que los ácidos grasos estimulan directamente la activación glial y esto puede ser uno de los mecanismos por los que la obesidad causa deterioro cognoscitivo.

Este cuerpo de literatura que relaciona marcadores comunes de envejecimiento a aquellos observados en la obesidad apoya la hipótesis que la obesidad pudiera acelerar el envejecimiento cerebral, sin embargo, estudios directos que la avalen son escasos y contradictorios. Por ejemplo, mientras varios estudios han reportado una relación entre el índice de masa corporal y el declive de la función cognitiva, así como mayor riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer<sup>xi, xii</sup>, otros contradicen estos hallazgos e incluso sugieren que índices de masa corporal bajos en lugar de altos pueden ser predictivos para el desarrollo de Alzheimer<sup>xiii</sup>.

Estudio del Sistema nervioso central.

El sistema nervioso central ha sido dividido para su estudio en sustancias gris y blanca basado en su apariencia tisular macroscópica.

La sustancia gris es compuesta mayormente por cuerpos neuronales, dendritas, axones y celular gliales que procesan las señales eléctricas y químicas con el propósito de la interacción o comunicación interneuronal. La sustancia blanca se compone en su mayoría de axones mielinizados y no mielinizados y células gliales productoras de mielina entre otras células gliales. El volumen de sustancia blanca ha tenido una expansión a la par con la evolución humana, de manera que esta sustancia ocupa casi el 50% del volumen cerebral total en el humano<sup>xiv</sup> y el 87% de esta sustancia blanca se compone por axones mielinizados.

Esta sustancia blanca es esencial para la transmisión eléctrica de señales a través de diferentes regiones cerebrales, de modo que el deterioro o malfuncionamiento de esta deriva en declive cognitivo y del comportamiento<sup>xv</sup>.

Como sucede en otros órganos, el cerebro pasa por una serie de cambios estructuras y funcionales durante el proceso de envejecimiento. Diferentes estudios longitudinales y transversales han reportado menores volúmenes cerebrales<sup>xvi, xvii</sup>, menor grosor cortical<sup>xviii</sup> y expansión del sistema ventricular en adultos mayores<sup>xix</sup>. Otras patologías como lesiones de sustancia blanca, zonas de infarto y microsangrado cerebral son más comunes en cerebros de sujetos de mayor edad.

Debido a que la estructura anatómica del sistema nervioso refleja su función fisiológica, es de esperar que una variedad de funciones cerebrales se vea afectadas también por el proceso de envejecimiento, por ejemplo, el decaimiento de las habilidades motoras, la función sensitiva y aspectos cognitivos. A la par del deterioro de estas funciones cerebrales, se ha observado la disminución de sustancias neurotransmisoras como dopamina, acetilcolina, serotonina y norepinefrina, así como factores neurotróficos como el BDNF o factor neurotrófico cerebral.

Aunque varios cambios relacionados con la edad han sido identificados, determinar su papel relacionado a las alteraciones de función permanece controversial. Previamente se había determinado que el declive de función en cerebros en involución era asociado con pérdida neuronal progresiva y significativa (Colon 1972), sin embargo, esta visión ha sido refutada por Pakkensen y Gundersen <sup>xx</sup>, quienes con un método tridimensional estimaron el número de neuronas corticales más preciso, ellos reportan una pérdida de tan solo 10% del total de neuronas de la corteza en ambos sexos desde los 20 a los 90 años. Estudios subsecuentes han confirmado que el declive de la función asociado a la edad no es acompañado por pérdida marcada de neuronas. Por otro lado, el envejecimiento normal se asocia a una reducción del volumen de sustancia blanca hasta en el 28% según estos autores.

Cambios de la sustancia gris con el envejecimiento.

Se han descrito varios cambios de la sustancia gris con el envejecimiento con gran heterogeneidad entre estos, por ejemplo, aunque se observa reducción de volumen global de sustancia gris, este no es uniforme, con algunas regiones presentando reducción de 1% por año y otras manteniéndose relativamente estables hasta el final de la vida.

Utilizando técnicas de volumetría multivoxel Bartzokis y cols. <sup>xxi</sup> han descrito en sus investigaciones reducciones de volumen de la sustancia gris entre la adultez y la vejez, además, describe áreas especialmente vulnerables a estas pérdidas relacionadas con la edad como la corteza insular y el giro parietal superior.

Esta pérdida de volumen ocurre con mayor rapidez en las primeras seis décadas de la vida y se observa en lóbulos frontales y parietales tanto en superficies interhemisférica como laterales. Vale la pena mencionar que áreas como el giro cingulado y la corteza occipital parecen exentas de estos cambios<sup>xxii</sup>.

Durante esta pérdida de tejido cerebral el volumen del líquido cefalorraquídeo interventricular y del espacio subaracnoideo se expande para compensar el espacio perdido dentro el volumen fijo determinado por el cráneo. Estos cambios ocurren tanto en el envejecimiento normal como en el déficit cognitivo leve y el Alzheimer, sin embargo, estos cambios dinámicos han mostrado ser biomarcadores de gran utilidad para medir la progresión de estas enfermedades.

Es así como a pesar de que la expansión ventricular no está relacionada directamente con las alteraciones cognitivas, sí puede asociarse con el adelgazamiento de sustancia gris blanca cortical de regiones frontal, temporal y parietal. En resumen, la expansión ventricular refleja atrofia cortical y se ha convertido en un biomarcador útil en ensayos clínicos que intervienen o buscan frenar la progresión de estas patologías<sup>xxiii</sup>.

Aunque existe atrofia diseminada asociada a la edad avanzada sin deterioro cognitivo, la atrofia de regiones específicas especialmente en la sustancia gris es particularmente acelerada en individuos que han desarrollado déficit cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer <sup>xxiv</sup>. Se ha observado en estudios patológicos y por imagen de RM que el hipocampo y de la corteza entorinal exhiben los cambios más tempranos asociados al

Alzheimer. De hecho, la atrofia hipocampal es considerada un biomarcador en los nuevos criterios para el diagnóstico del déficit cognitivo leve y AD.

Cambios de sustancia gris.

Gracias a los avances en metodología de técnicas de mapeo como grosor cortical y de surcos cerebrales es ahora posible medir la atrofia cerebral. Un gran número de estudios apoya el patrón estereotípico de degeneración cortical que afecta de manera temprana en la corteza el lóbulo temporal medial, la corteza entorinal e hipocampos para después extenderse a la corteza restante en un patrón temporal-parietal-frontal. Esta progresión topográfica correlaciona con la severidad de la enfermedad y la aparición de síntomas.

Este patrón de atrofia es diferente en el envejecimiento normal y en enfermedad de Alzheimer, si bien, los cambios por la edad pueden ser tan severos como en AD se observan predominantemente en la corteza sensorial y motora y visual.

Sustancia gris y ejercicio.

Se calcula que un adulto sano pierde aproximadamente 15% de tejido cortical entre la edad de 30 y 90 años <sup>xxv</sup>, con pérdidas desproporcionadas en regiones específicas como la corteza prefrontal por mencionar una. Estas pérdidas de volumen comúnmente preceden al deterioro de la función ejecutiva.

Este panorama puede parecer desalentador sin embargo se han desarrollado estudios que sugieren que esta pérdida de volumen no es del todo inmutable, por ejemplo, la actividad física y los niveles de acondicionamiento cardiorrespiratorio han sido asociados constantemente con el mantenimiento de la función cognitiva lo largo de la vida incluido un riesgo reducido para el desarrollo de enfermedad Alzheimer y una progresión disminuida de problemas cognitivos en el adulto mayor<sup>xxvi</sup>.

Los metaanálisis llevados a cabo por Colcombe y Kramer 2003 sugieren que los efectos del ejercicio sobre el cerebro no son uniformes y que actúan especialmente en aquellas áreas que intervienen en funciones de ejecución. Otros estudios de tipo semi meta análisis revelaron que los efectos del ejercicio aeróbico en adultos mayores sobre la función cognitiva son tanto generales como específicos para áreas determinadas, parece que los efectos pueden ser generales en el sentido que afectan diferentes dominios cognitivos que han visto mejoría, pero específicos en modo que las funciones ejecutivas son mejor preservadas que estos dominios cognitivos,

Este razonamiento encaja en la línea de pensamiento acerca de que algunas regiones pueden ser más sensibles a los efectos del envejecimiento que otras.

Dicho de otra manera, los resultados de estos metaanálisis sugieren que las áreas más sensibles a los efectos del envejecimiento y que muestran mayores pérdidas asociadas a la edad son también las áreas más sensibles a la protección otorgada por un estilo de vida activo.

Aunque estos análisis han enfatizado en el efecto preservador del ejercicio sobre las funciones ejecutivas, existe evidencia epidemiológica que sugiere que la actividad física y el ejercicio pueden reducir el riesgo de enfermedad de Alzheimer <sup>xxvii</sup>, la cual está caracterizada por deterioro de memoria con pérdida volumétrica del hipocampo.

En acuerdo con esto y después de décadas de estudio con roedores de laboratorio, se ha mostrado la influencia positiva del ejercicio sobre la morfología y función del hipocampo<sup>xxviii</sup>.

Otros estudios han replicado la asociación entre niveles altos de acondicionamiento físico con mayores volúmenes hipocampales y niveles de cognición. Por ejemplo, Bugg y cols. <sup>xxix</sup> reportaron que, en 19 adultos obesos entre 65 y 75 años, mejores niveles de acondicionamiento se asocian a mayores volúmenes del hipocampo, mejor función ejecutiva y mejor rapidez de procesamiento.

Definiendo la normalidad en el envejecimiento normal.

De acuerdo con el Instituto Nacional del envejecimiento, el envejecimiento normal se define como todos los cambios que ocurren en la vida de una persona sana y son dramáticamente diferentes entre individuos. La mayoría de las teorías comunes para explicar el envejecimiento normal hacen referencia a incrementos o sumatoria en el daño de ADN, que con el tiempo llevan a disminución progresiva de la calidad proteica y pérdida del potencial regenerativo de células germinales.

En términos de salud cerebral el envejecimiento normal usualmente es acompañado por cierto declive en las funciones cognitivas, por ejemplo, la velocidad respuesta y el razonamiento cuantitativo los cuales pueden ser asociados con pérdida del volumen de sustancia blanca y la integridad de múltiples áreas como la corteza prefrontal <sup>xxx</sup>

La reducción de habilidades cognitivas específicas como la velocidad mental, la función de ejecución y la memoria episódica son comúnmente experimentadas con el envejecimiento mientras que otras como las habilidades verbales y el conocimiento general típicamente se mantienen.

El mayor factor de riesgo para enfermedades de tipo demencial incluida la enfermedad de Alzheimer es la edad con un marcado incremento posterior a los 60 años de vida. Esto ha inspirado a varios investigadores a tratar responder a la interrogante siguiente, porque es el cerebro envejecido tan susceptible a estas enfermedades especialmente el Alzheimer.

Un estudio particularmente interesante llevado a cabo durante 15 años con más de 1500 participantes y utilizando un modelo aleatorizado permitió a los autores dividir a los participantes en tres grupos respecto a sus cambios en términos de memoria, el primer grupo de memoria estable 18%, un segundo grupo, aquellos que mostraban un declive típico y esperado para el edad 68% y un tercer grupo con un marcado declive no atribuible al envejecimiento 13%. Actividad física, sexo femenino y el tener un

compañero en casa incrementa la probabilidad de tener una memoria estable, mientras que un menor grado académico, estar desempleado y ser varón incrementaban la probabilidad de tener un declive no asociado a la edad.

Estudio del envejecimiento en la práctica médica.

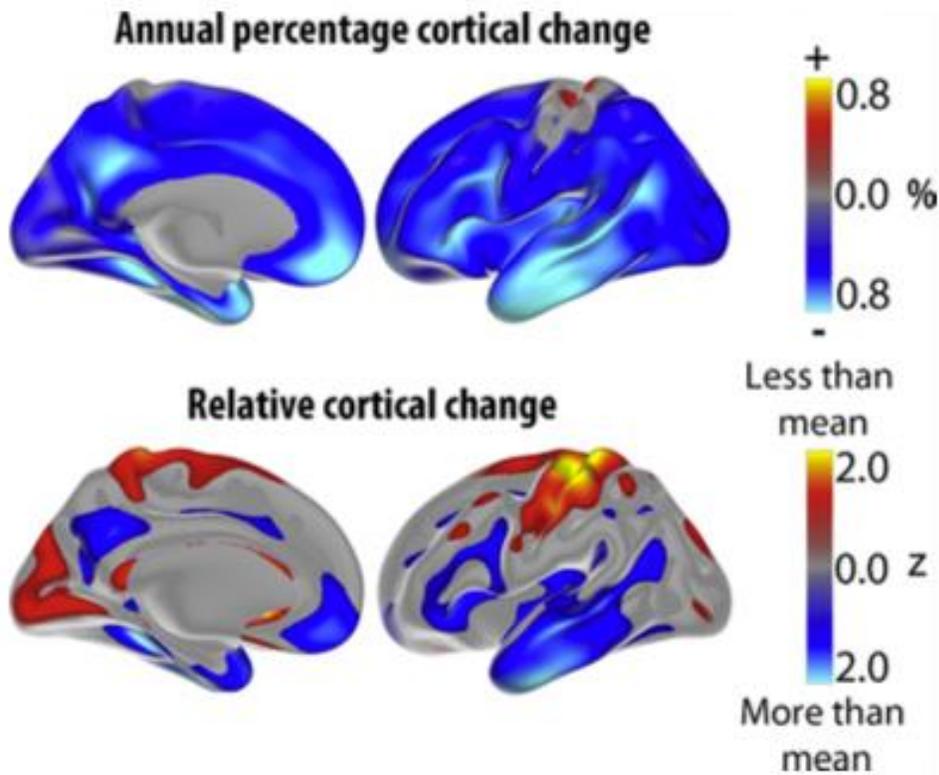
Los métodos tradicionales para el estudio incluyen secuencias T1 y T2, las imágenes ponderadas en T1 son utilizadas para adquirir imágenes de gran resolución estructural de la anatomía cerebral, que típicamente magnifican el contraste entre corteza, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo, por lo tanto son óptimas para mediciones de estructuras corticales y subcorticales.

En contraste, las imágenes T2 son útiles en la identificación de lesiones patológicas, como daño de sustancia blanca. Por ejemplo, el edema acompaña frecuentemente a las lesiones patológicas y se presenta como hiperseñal T2. La secuencia FLAIR o Inversión Recuperación Inversión de Líquido, se define como imágenes ponderadas en T2 en la que la señal del líquido cefalorraquídeo es suprimida y distinguir edema tisular del líquido normal, gracias a este avance, FLAIR es ampliamente usada para detectar anomalías de sustancia blanca incluyendo hiperintensidades y lesiones.

Las imágenes de resonancia funcional son otro tipo de imágenes ponderadas en T2 que son sensibles a la diferencia o radio de hemoglobina oxigenada contra desoxigenada en sangre, este radio se asocia fuertemente con la actividad neuronal. Así la resonancia funcional es de extrema utilidad en el reporte de actividad neuronal, incluyendo estudios de conectividad neuronal entre diferentes regiones anatómicas..

Los estudios de Resonancia Magnética se han convertido en una herramienta invaluable en el estudio de los cambios cerebrales con grandes ventajas como lo son los cortos tiempos de intervalo entre estudios, la ausencia de radiación ionizante así como la gran resolución espacial, esto ha llevado a los investigadores a determinar ciertos patrones de pérdida de volumen.

La figura cinco ilustra los cambios relacionados a la edad respecto al volumen cortical a razón de cambios porcentuales en una población de adultos mayores, participantes del estudio de la iniciativa para la neuroimagen en enfermedad de Alzheimer. Estos participantes permanecen libres de déficit cognitivo o diagnóstico de Alzheimer durante los siguientes tres años del escaneo inicial. Como se puede observar, el volumen cortical tiene reducción en la mayor parte de la superficie cerebral con reducciones anuales calculadas en 0.5%.



### Cambios normales de la sustancia blanca.

Una variedad de cambios macroestructurales de la sustancia blanca asociados a la edad incluidos la pérdida de volumen, las lesiones o zonas de leucopatía y la interrupción de la integridad de tractos con la consecuente desconexión cortical han sido observados en cerebros con procesos de envejecimiento considerados normales <sup>xxx</sup>. Remarcablemente el volumen de sustancia blanca se incrementa los 40 primeros años de vida con un pico a los 50 años para disminuir de una manera acelerada de los 60 años en adelante.

Incluso con el envejecimiento normal, las lesiones de sustancia blanca conocidas se encuentran presentes como hiperintensidades T2 FLAIR por lo que estos cambios pueden ser considerados normales o asociados al envejecimiento de una persona sana. Las lesiones de sustancia blanca de diversas localizaciones anatómicas son responsables de distintos tipos de deterioro funcional por ejemplo, las lesiones de del lóbulo frontal son responsables de un número de alteraciones cognitivas en la velocidad de procesamiento de información función visual motora, fluencia verbal, clasificación y secuencias mentales <sup>xxxii</sup>. Las lesiones de sustancia blanca subcortical son relacionadas con depresión en el anciano mientras que las lesiones periventriculares han sido asociadas a declive cognitivo <sup>xxxiii</sup>

## Cambios vasculares asociados a la edad.

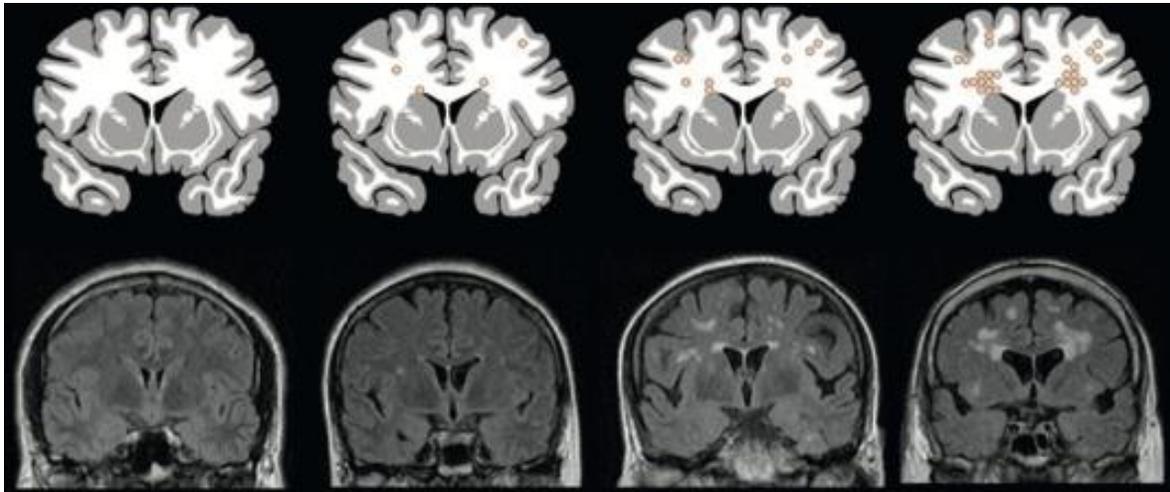
Diferentes alteraciones vasculares asociadas a la edad probablemente contribuyen al aumento de la vulnerabilidad de la sustancia blanca a la hipoperfusión. Es importante recalcar primero que la sustancia blanca es intrínsecamente más vulnerable a la hipoperfusión debido a que la mayor fuente de irrigación proviene de largas arteriolas con origen en zonas de frontera entre la arteria cerebral media y la arteria cerebral anterior, estas arteriolas largas significan una mayor área propensa a los cambios arterioscleróticos y el consecuente daño<sup>xxxiv</sup>. Segundo, es conocido que con el tiempo estas arteriolas adoptan una morfología tortuosa y en espiral, lo que contribuye a la hipoperfusión por pérdida de energía cinética con la que el flujo sanguíneo avanza en estos vasos de mayor longitud. Tercero, se deposita un colágeno excesivo en las paredes de venas y vénulas de la sustancia blanca profunda del cerebro envejecido lo que deriva en la disminución del área vascular y el acumulo de toxinas como resultado de estos cambios en el sistema venoso<sup>xxxv</sup>.

## Hiperintensidades de sustancia blanca.

¿Cómo interpretar las hiperintensidades de sustancia blanca? La presencia en imágenes de resonancia magnética de una pequeña cantidad de hiperintensidades puntiformes de la sustancia blanca cerebral se puede considerar un hallazgo intrascendente, como ya comentado anteriormente corresponden a pequeños focos glióticos o isquémicos considerados normales del envejecimiento.

Estudios que correlacionan la neuropatología con imágenes de RM, particularmente con técnicas de transferencia magnética indican que con el envejecimiento se establecen defectos en la membrana del epéndimo lo cual permite una filtración de líquido cefalorraquídeo lo que condición gliosis y desmielinización focal del parénquima.

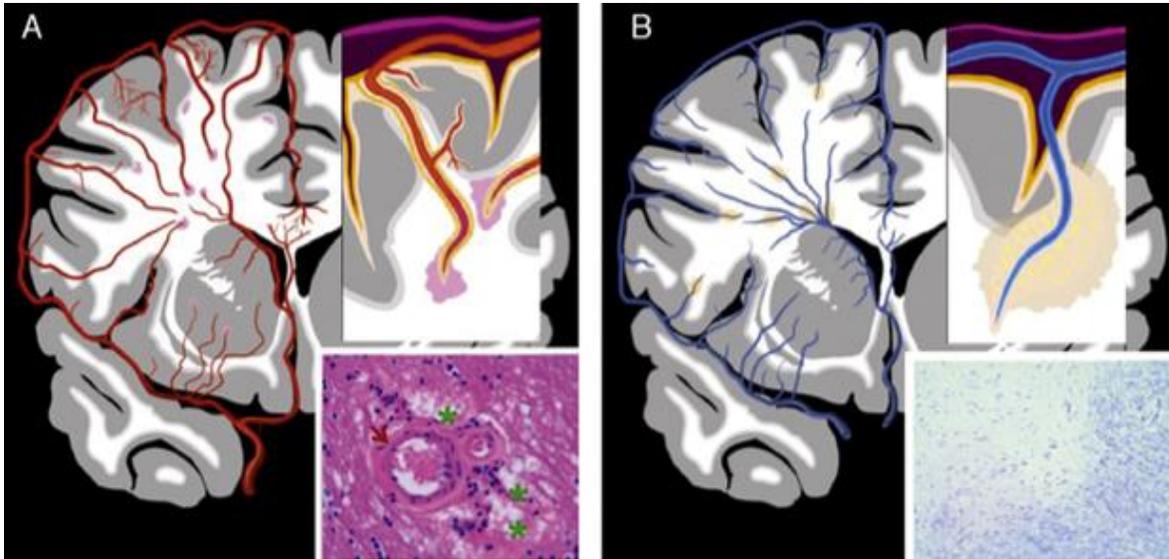
El 95% de adultos mayores de 65 años presenta este tipo de lesiones y existen varias escalas visuales que permiten valorarlas. La más conocida fue desarrollada por Fazekas e incluye 4 grados, la ausencia de las mismas corresponde a un grado 0, la presencia lesiones focales no confluentes a grado 1, lesiones inicialmente confluentes corresponden a grado 2 y la afectación difusa y confluyente a grado 3. ( FIG 1) A partir de esta escala se ha tratado de limitar la normalidad atribuible al envejecimiento normal, de manera que se considera el grado 1 normal de la vejez, el grado dos es patológico en menores de 75 años y el grado III patológico en todos los casos.



0	1	2	3
Sin puntos (Normal)	Escasos puntos (Normal > 65 a)	Confluencia incipiente (Anormal < 75 a.)	Confluencia importante (Nunca normal)

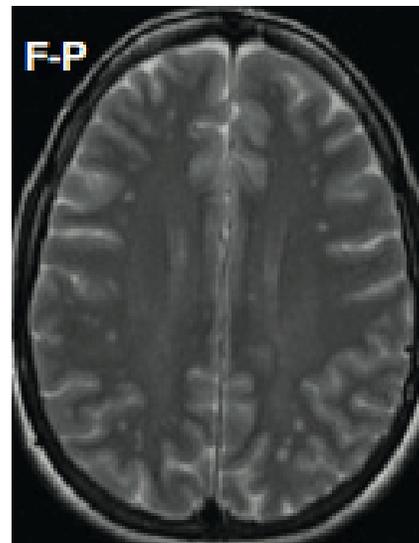
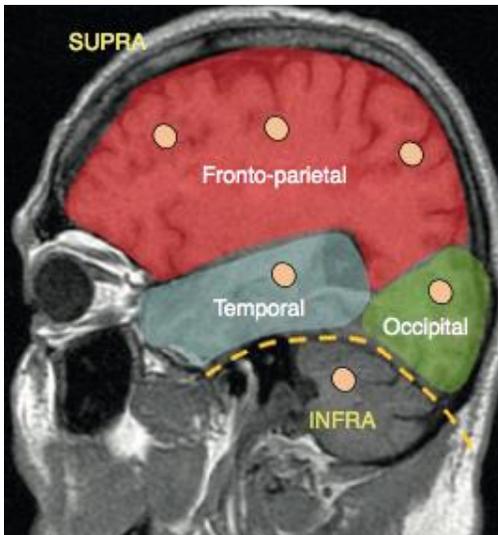
Claro que existen múltiples causas no normales o no relacionadas al envejecimiento de estas hiperintensidades, como son las enfermedades desmielinizantes autoinmunes, procesos infecciosos, proceso de tipo vasculitis o eventos isquémicos agudos. Por esta razón se han determinado patrones específicos de distribución, localización y morfología, así como su realce tras la aplicación de material de contraste para poder clasificarlas.

- Patrón vascular o microvascular, que suele ser debido a una lesión arteriolar o microangiopática. Es el más prevalente (fig. 2A).
- Patrón perivascular que suele ser debido a una inflamación perivascular, entre otras causas menos frecuentes. Este patrón es típico de Esclerosis Múltiple, en la que se ha descrito una inflamación perivenular de origen autoinmune ( fig. 2B).
- Patrón inespecífico en los casos en que no se identifica ninguno de los dos anteriores y que suele ser debido a enfermedad microvascular.



**Figura 2**A) fisiopatología del patrón vascular. El esquema representa la lesión microvascular mural y/o endoluminal que conduce a la lesión isquémica del parénquima. Obsérvese la hialinización mural por arteriopatía hipertensiva (flecha) y la vacuolización isquémica adyacente (\*); B) fisiopatología del patrón perivascular. El esquema representa un proceso patológico perivascular y la lesión parenquimatosa adyacente. Placa desmielinizante por inflamación perivenular en un paciente con esclerosis múltiple.

Podemos lograr clasificar las lesiones dentro de uno de estos tres grupos de acuerdo a su distribución. En general la presencia de lesiones de predominio supratentorial nos indica en primer lugar enfermedad de pequeño vaso asociada a la vejez, el hecho de que además se distribuyan preferentemente en regiones frontoparietales



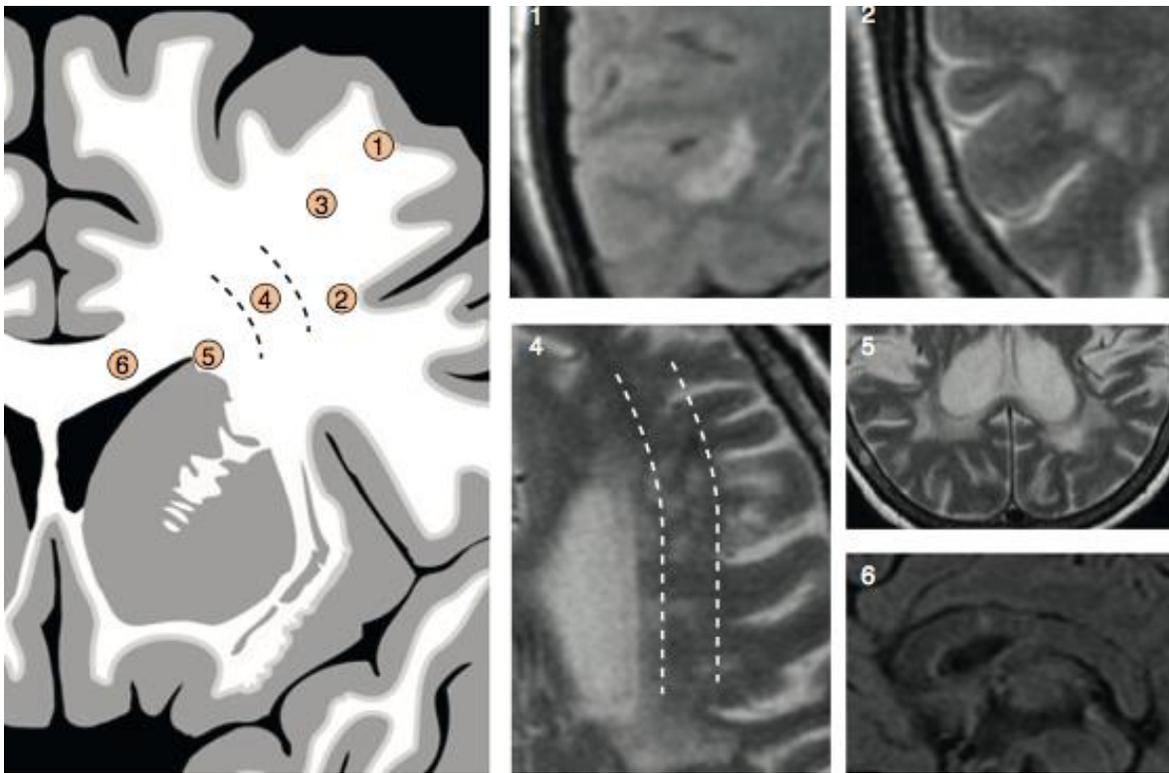
Dentro de la distribución supratentorial se pueden definir cuatro principales, subcortical, periventricular, sustancia profunda y en el cuerpo calloso.

Si una lesión es subcortical puede situarse en contacto íntimo con la corteza cerebral afectando a las fibras U, por el contrario de no encontrarse en contacto íntimo se le llamará o clasificará como una lesión sub U la importancia de esto radica en que las lesiones de fibras U son asociadas a enfermedades de patrón perivascular típicamente esclerosis múltiple mientras que lesiones sub U son consideradas microangiopatía .

Una lesión se considera periventricular cuando se sitúa en contacto o prácticamente en contacto con la superficie del epéndimo. Esta distribución se puede presenten en lesiones perivasculares así como microvasculares, morfología es el elemento que nos ayuda para diferenciarla.

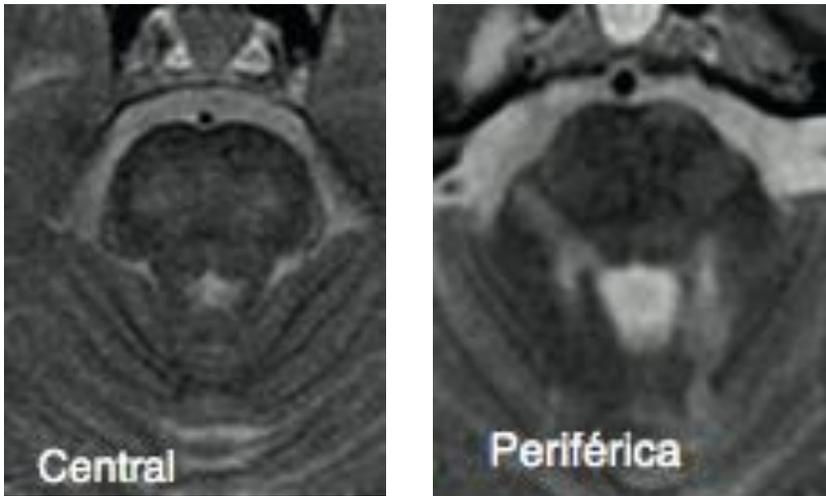
Entre la sustancia blanca subcortical y la periventricular encontramos la sustancia profunda, la cual suele ser inespecífica en el diagnostico etiológico.

Por ultimo el cuerpo calloso constituye una localización especial ya que enfermedades como la esclerosis múltiple y el síndrome de SUSAC que pertenecen al patrón perivascular presentan lesiones en esta localización.



Finalmente, las lesiones infratentoriales puede mostrar una localización periférica en

contacto con la superficie externa del parénquima soluciones son comunes en esclerosis múltiple, mientras que lesiones más centrales son propias de lesiones de la microvasculatura.



Respecto a su forma podemos distinguir varios tipos de lesiones, las puntiformes, redondeadas y amorfas son inespecíficas, mientras que las ovaladas o fusiformes suelen tener una distribución paralela a la microcirculación cerebral por lo que corresponde a los trayectos perivasculares compatibles con esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes relacionados.

Lesiones periventriculares de forma ovalada o fusiforme con disposición radial, perpendicular al eje longitudinal de los ventrículos laterales son bastantes características de esclerosis múltiple y se les conoce como dedos de Dawson.

En el estudio de la demencia y enfermedades asociadas al deterioro cognitivo, se han identificado marcadores por imágenes de resonancia magnética que pueden ayudar en el diagnóstico y evaluación de este tipo de enfermedades.

Obesidad y envejecimiento cerebral.

Descifrar la asociación entre estos parámetros de RM con la obesidad es importante para optimizar el diseño de intervenciones preventivas y mejorar nuestro entendimiento futuro de los mecanismos que relacionan el sobrepeso con la demencia y los cambios asociados al envejecimiento cerebral.

En conclusión, según estudios recientes, se sugiere la asociación entre obesidad y tejido adiposo visceral con menores volúmenes cerebrales total como regional <sup>xxxvi</sup>, <sup>xxxvii</sup>, <sup>xxxviii</sup>. Asimismo, se asocia la obesidad con la leucopatía vascular, con estudios que identifican una asociación significativa entre marcadores de obesidad y la presencia de mayor carga de lesión de sustancia blanca <sup>xxxix</sup>.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Si bien los efectos de la obesidad respecto al riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular y cáncer es ampliamente estudiado, poco se conoce su efecto sobre la salud cerebral y su probable riesgo para el desarrollo de enfermedades del declive cognitivo.

## **III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Se presentan a una edad más temprana y en mayor frecuencia los cambios por atrofia y leucopatía en pacientes con IMC anormal alto en comparación con pacientes con IMC normal?

## **IV. JUSTIFICACIÓN.**

Determinar si existe una relación entre la obesidad y la aparición a edades tempranas los cambios por atrofia cerebral y leucopatía, en caso de existir difundir estos hallazgos en búsqueda de expandir el conocimiento en relación a los efectos deletéreos de la obesidad sobre la salud cerebral para intensificar las estrategias de prevención, control y tratamiento.

## **V. METODOLOGÍA.**

### **VI.i. Diseño.**

Estudio observacional, retrospectivo y transversal.

### **VI.ii. Universo.**

Pacientes en los cuales se ha realizado al menos un estudio de Resonancia Magnética de encéfalo en el Centro Médico A.B.C. con las secuencias necesarias para la valoración de volumen cerebral y presencia de leucopatía.

### **VI.iii. Lugar.**

Centro Médico ABC sede Hospital Observatorio, Cd. De México.

#### **VI.iv. Criterios de selección:**

##### **Criterios de inclusión.**

- Paciente con rango de edad de 30 a 100 años.
- Pacientes en los que se haya realizado estudio de Resonancia Magnética de Encéfalo en el centro ABC campus Observatorio.
- Estudios de Resonancia Magnética almacenados en sistema PACS del hospital ABC campus Observatorio.

##### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes cuya patología pueda alterar las mediciones de volumen y lesiones de sustancia blanca como neoplasias, enfermedad desmielinizante de tipo tóxico, infecciosas y osmótica.
- Pacientes con alteraciones estructurales como consecuencia de patología hereditaria o adquirida como anomalías del desarrollo cortical o evento isquémico agudo.

##### **Criterios de eliminación.**

- Incapacidad de adquirir información de parámetros clínicos.

#### **VI.v. Tamaño de muestra**

- Estudios realizados entre Mayo del 2016 y Mayo del 2017.
- 261 pacientes.

#### **VI.vi. Variables.**

- Edad. Numérica. Discreta.
- Sexo. Nominal. Dicotómica.
- Peso. Numérica. Continua.
- Talla. Numérica. Continua.

- I.M.C. Se dividen dos grupos de pacientes, Grupo de I.M.C. anormal alto e I.M.C. normal-
- Grado de atrofia cerebral. 4 Grados estadificados de acuerdo a la escala de dilatación de espacio subaracnoideo sulcal y expansión de sistema ventricular supratentorial.
- Grado de leucopatía. 4 Grados de acuerdo a la escala de Fazekas.

#### **VI.vii. Plan de análisis.**

- Con estadística descriptiva para variables cualitativas. Chi2.
- Un valor de P menor de 0.05 se consideró indicativo de significancia estadística.
- Los cálculos se realizaron utilizando el software STATA versión 12 para IOS.

#### **VI. RECURSOS:**

Sistema de archivo digital tipo PACS© (por sus siglas en inglés Picture archiving and communication system) para la obtención de imágenes de Resonancia Magnética.

#### **VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Por tratarse de un estudio sin riesgo no se requirió de consentimiento informado. Se aseguro la privacidad y protección de los datos personales de los pacientes mediante el anonimato de pacientes en la base de datos.

## VIII. RESULTADOS.

Leucopatía.

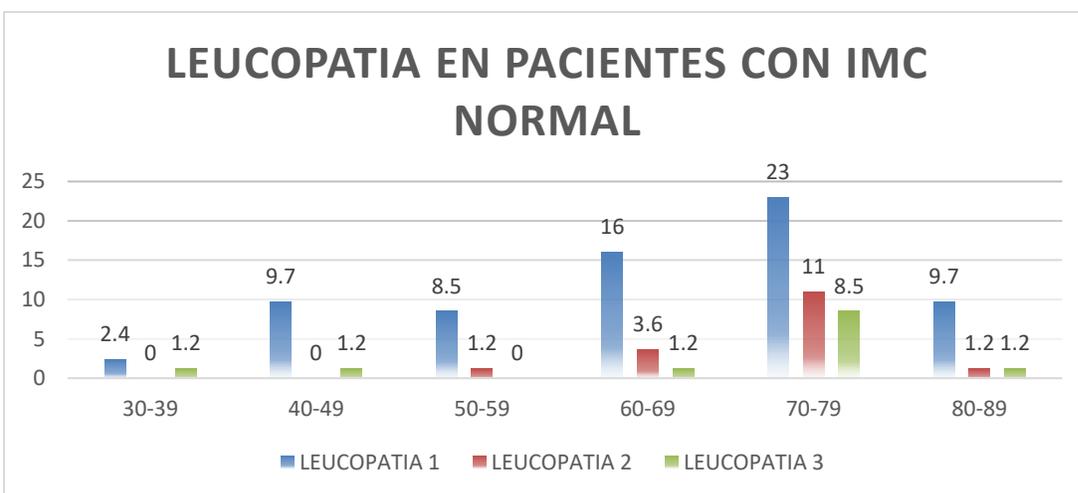
Del total de pacientes evaluados se detectan cambios por leucopatía en 63%.

En pacientes con I.M.C. normal se identifican alteraciones por leucopatía en las siguientes proporciones por grupo de edad.

Pacientes con I.M.C. normal.

EDAD	LEUCOPATIA 1	LEUCOPATIA 2	LEUCOPATIA 3
30-39 años	2.40%	0%	1.20%
40-49 años	9.70%	0%	1.20%
50-59 años	8.50%	1.20%	0%
60-69 años	16%	3.60%	1.20%
70-79 años	23%	11%	8.50%
80-89 años	9.70%	1.20%	1.20%

Porcentaje de leucopatía por grupo de edad en pacientes con valores normales de I.M.C.

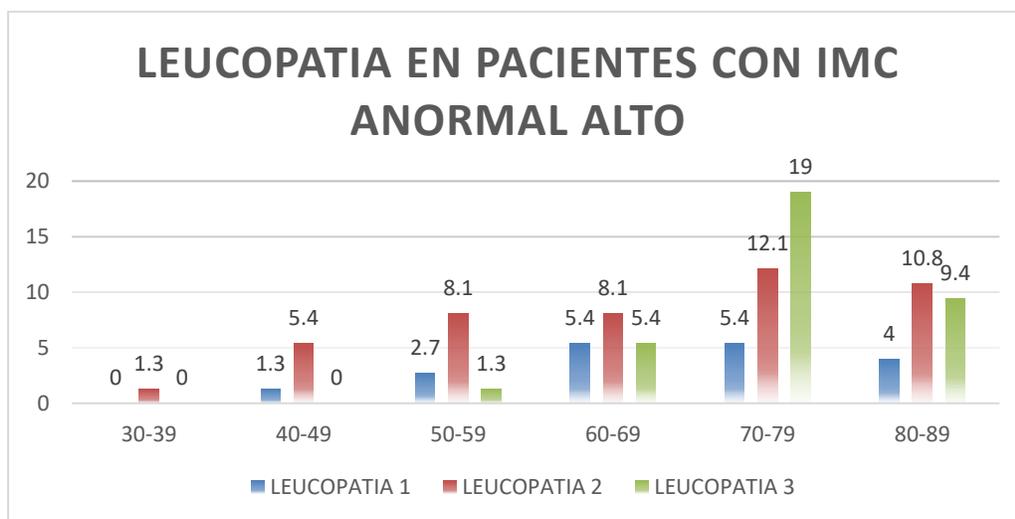


En pacientes con I.M.C. normal la leucopatía grado I tiene la mayor frecuencia, con porcentajes que van del 2.4 % en pacientes de 30 a 39 años al 23% en pacientes de 70 a 79 años, con un aumento de frecuencia proporcional al incremento de edad.

Pacientes con IMC anormal alto.

EDAD	LEUCOPATIA 1	LEUCOPATIA 2	LEUCOPATIA 3
30-39 años	0%	1.30%	0%
40-49 años	1.30%	5.40%	0%
50-59 años	2.70%	8.10%	1.30%
60-69 años	5.40%	8.10%	5.40%
70-79 años	5.40%	12.10%	19%
80-89 años	4%	10.80%	9.40%

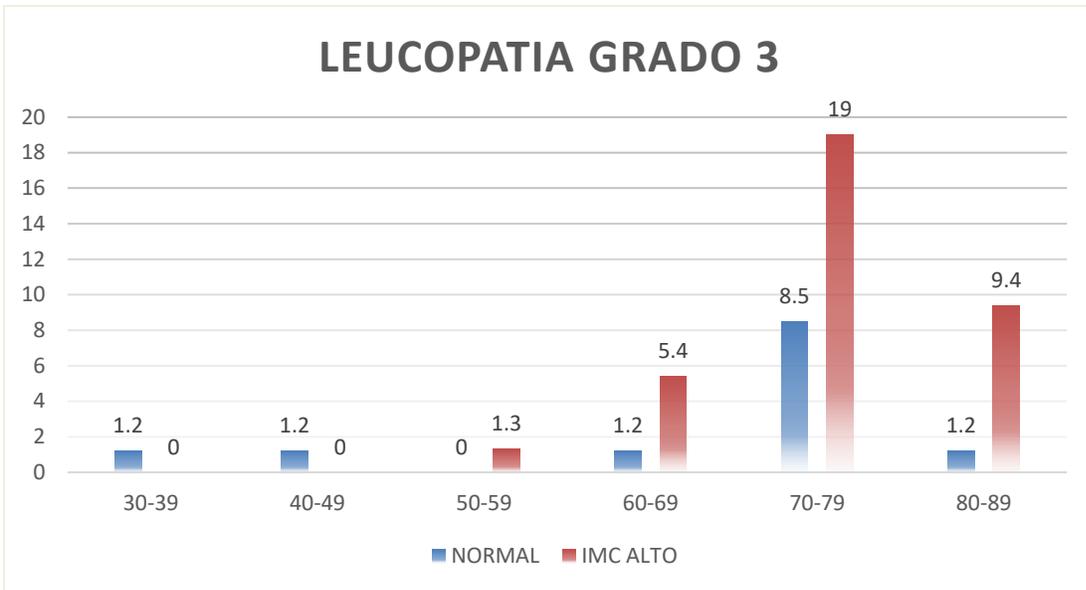
Frecuencia de leucopatía por grupo de edad en pacientes con valores de peso corporal anormal alto.



En el grupo de pacientes con IMC anormal alto el grado de leucopatía II tiene la frecuencia mayor.

Se observan cambios grado II en el 1.3 % de pacientes de 30 a 39 años y 12.10% en el grupo de 70 a 79 años

La leucopatía grado III se identifica en el 1.3% de pacientes en el grupo de 50-59 años y en el 19 % de pacientes de 70 a 79 años.



Leucopenia grado III por grupo de edad.

Se identifican porcentajes de pacientes afectados por grado III de leucopenia en los grupos de 60-69 con porcentajes de 1.2 y en 5.4% de pacientes con peso normal y anormal alto respectivamente. En el grupo de edad de 70-79 de 8.5 y 19% en el grupo de 80-89 años de 1.2 y 9.4%.

## Atrofia cerebral.

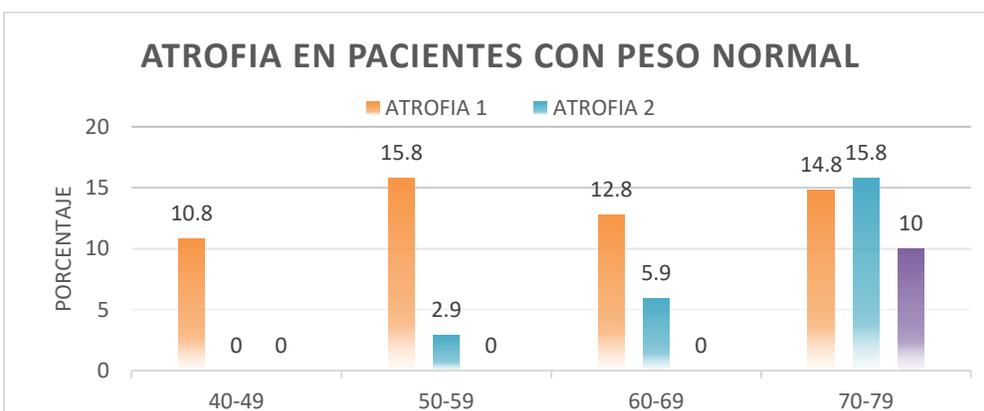
Del total de población evaluada se observan cambios por atrofia de cualquier grado en el 72.7 %.

En el grupo de pacientes con valores de IMC normal se observan cambios por atrofia en el 63 %.

EDAD	ATROFIA I	ATROFIA II	ATROFIA III
30-39	0%	0%	0%
40-49	10.80%	0%	0%
50-59	15.80%	2.90%	0%
60-69	12.80%	5.90%	0%
70-79	14.80%	15.80%	10%
80-89	3.90%	4.90%	0.90%

Tabla de pacientes con IMC normal.  
Grupos de edad y grado de atrofia en porcentaje.

Por grupo de edad en pacientes con IMC normal se observan porcentajes de atrofia grado I del 0 a 15.8 %, atrofia grado II en el 0 a 15.8 % y atrofia grado III en el 0 a 10%

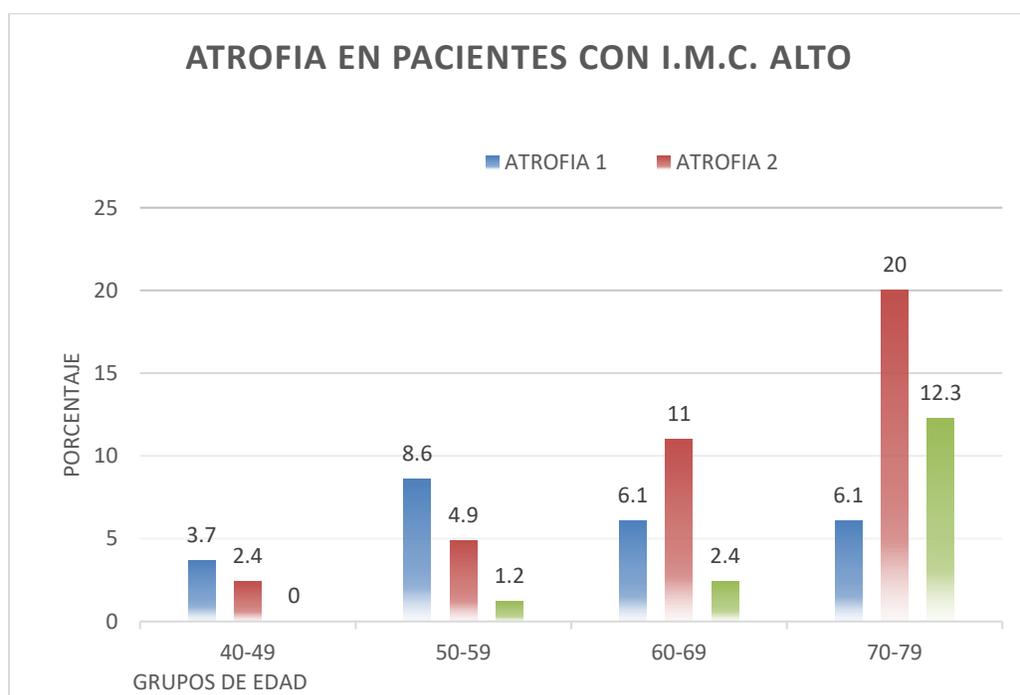


En pacientes con I.M.C normal se observan cambios por atrofia grado 1 desde el 10.8 a 15.8 asi como cambios grado 2 desde 2.9 hasta 15.8 %.

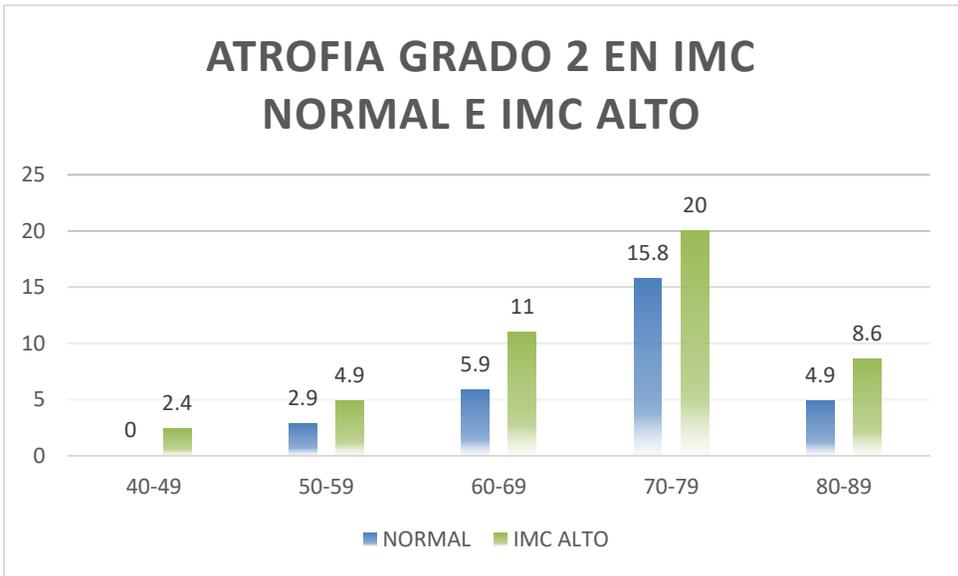
Pacientes con I.M.C. anormal alto.

EDAD	ATROFIA1	ATROFIA2	ATROFIA3
30-39	2.4	0	0
40-49	3.7	2.4	0
50-59	8.6	4.9	1.2
60-69	6.1	11	2.4
70-79	6.1	20	12.3

En pacientes con I.M.C anormal alto, el grado 2 de atrofia tiene la mayor frecuencia alcanzando 20% en el grupo de 70 a 79 años.



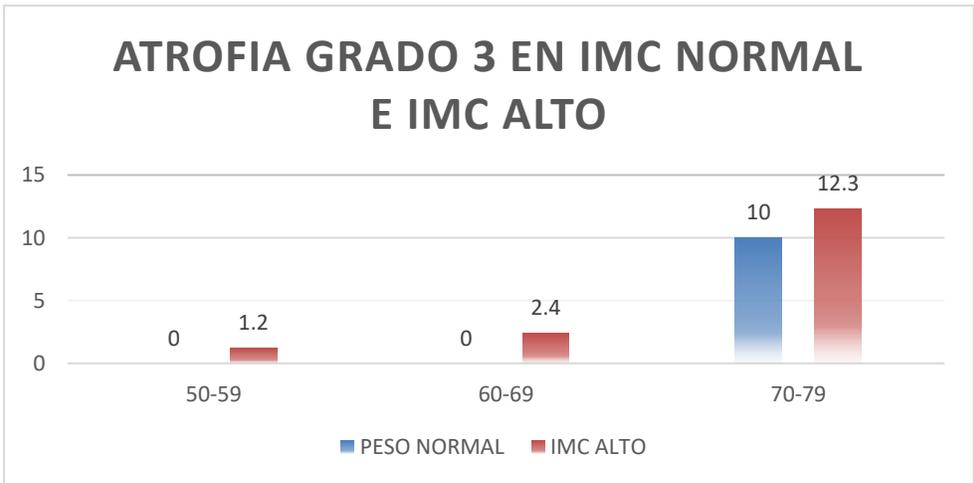
Grafica que muestra el incremento en la frecuencia de la atrofia grado 2 conforme aumenta la edad en pacientes con I.M.C anormal alto.



Comparación de atrofia grado 2 entre pacientes con IMC normal e IMC alto.

Frecuencia en pacientes con IMC normal de 0 a 16%.

Frecuencia en pacientes con IMC anormal de 2.4 a 20 %.



Comparación de atrofia grado 3 en pacientes con IMC normal e IMC alto.

Frecuencia en pacientes con IMC normal de 0 a 10 %.

Frecuencia en pacientes con IMC anormal alto de 10 a 12.3%.

## **IX. DISCUSIÓN.**

Se identifican cambios en los patrones de aparición de atrofia cerebral y lesiones de sustancia blanca en ambos grupos. En pacientes con IMC normal, los cambios por leucopatía grado 2 son evidentes en aproximadamente 5% de pacientes entre los 50 y 59 años. En cambio, en pacientes con IMC anormal alto se observan cambios por el mismo grado de leucopatía grado 2 desde los 40 a 49 años. Esto sugiere una aparición más temprana de los cambios estudiados en pacientes con I.M.C alto en comparación con pacientes normales.

Igualmente, la leucopatía grado 3 muestra diferencia en su frecuencia en todos los grupos de edad, la más significativa en el grupo de 70 a 79 años con 8.5 y 19 % respectivamente, esto equivale a más del doble de frecuencia en el grupo de IMC alto en comparación con el grupo de pacientes de I.M.C. normal.

En cuanto a la atrofia cerebral, se identifican cambios por atrofia grado 1 en la población de IMC normal desde los 40 a 49 años y cambios por grado 2 desde los 50 a 59 años promedio, a diferencia del grupo de pacientes con IMC alto, donde se observan cambios de grado 1 desde los 30 a 39 años y cambios grado 2 desde los 40 a 49 años, igualmente esto sugiere una aparición más temprana de estos cambios en su forma leve y moderada.

En cuanto al grado 3 de atrofia cerebral, se observan diferencias en los grupos de 50 a 59 y 60 a 69 años donde no se observan pacientes normales afectados en comparación del 1.2 y 2.4 % de pacientes con IMC alto afectados.

## **X. CONCLUSIONES.**

Previo a la realización de nuestro estudio esperábamos y reconocíamos a los cambios por atrofia cerebral y la aparición de lesiones de sustancia blanca como presentes en diferente grado en todo paciente adulto mayor de 50 años, los consideramos entonces como cambios normales e inmutables asociados al envejecimiento normal, siempre y cuando estos se expresaran en grados leves los cuales, los cuales consideramos en nuestra experiencia no patológicos, al igual que la gran mayoría de la literatura mundial.

Sin embargo, aquellos cambios por atrofia y por leucopatía en grados avanzados se consideran patológicos o anormales, no por sí mismos, si no por su probable rol en el desarrollo de estados demenciales en etapas más avanzadas de la vida.

Nuestro estudio sugiere, al igual que otros cuerpos de investigadores, una asociación entre estos cambios avanzados por atrofia y leucopatía en pacientes afectados por estados de I.M.C anormales elevados en comparación con grupos control, así como, una tendencia a estos cambios a aparecer en un momento más temprano en sus vidas.

Reconocemos nuestra muestra de pacientes pequeña y haremos esfuerzos por ampliar nuestro grupo de pacientes y continuar con nuestra investigación para difundir nuestros hallazgos.

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 
- <sup>i</sup> <http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic>
- <sup>ii</sup> <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es>
- <sup>iii</sup> Gustafson, D., Lissner, L., Bengtsson, C., Bjorkelund, C., Skoog, I., 2004. A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology* 63, 1876e1881.
- <sup>iv</sup> Kalmijn, S., Foley, D., White, L., Burchfiel, C.M., Curb, J.D., Petrovitch, H., Ross, G.W., Havlik, R.J., Launer, L.J., 2000. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20, 2255e2260
- <sup>v</sup> Whitmer, R.A., Gunderson, E.P., Barrett-Connor, E., Quesenberry Jr., C.P., Yaffe, K., 2005. Obesity in middle age and future risk of dementia: A 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 330, 1360.
- <sup>vi</sup> Smith E, Hay P, Campbell L, Trollor JN. A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. *Obes Rev* 2011;12:740—55.
- <sup>vii</sup> Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1524—8.
- <sup>viii</sup> Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., Shimomura, I., 2004. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest* 114, 1752e1761.
- <sup>ix</sup> Chung, H.Y., Cesari, M., Anton, S., Marzetti, E., Giovannini, S., Seo, A.Y., Carter, C., Yu, B.P., Leeuwenburgh, C., 2009. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res. Rev.* 8, 18e30.
- <sup>x</sup> Jefferson, A.L., Massaro, J.M., Wolf, P.A., Seshadri, S., Au, R., Vasan, R.S., Larson, M.G., Meigs, J.B., Keaney Jr., J.F., Lipinska, I., Kathiresan, S., Benjamin, E.J., DeCarli, C., 2007. Inflammatory biomarkers are associated with total brain volume the Framingham Heart Study. *Neurology* 68, 1032e1038.
- <sup>xi</sup> Cournot, M., Marquié, J.C., Ansiau, D., Martinaud, C., Fonds, H., Ferrières, J.,

---

Ruidavets, J.B., 2006. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology* 67, 1208e1214.

<sup>xii</sup> Debette, S., Wolf, C., Lambert, J.-C., Crivello, F., Soumaré, A., Zhu, Y.-C., Schilling, S., Dufouil, C., Mazoyer, B., Amouyel, P., Tzourio, C., Elbaz, A., 2014. Abdominal obesity and lower gray matter volume: a Mendelian randomization study. *Neurobiol. Aging* 35, 378e386.

<sup>xiii</sup> Fielding, R.A., Gunstad, J., Gustafson, D.R., Heymsfield, S.B., Kral, J.G., Launer, L.J., Penninger, J., Phillips, D.I.W., Scarmeas, N., 2013. The paradox of overnutrition in aging and cognition. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1287, 31e43.

<sup>xiv</sup> Zhang, K., Sejnowski, T.J., 2000. A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 5621–5626.

<sup>xv</sup> Bennett, I.J., Madden, D.J., 2014. Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience* 276, 187–205.

<sup>xvi</sup> Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Shen, D., Kraut, M., Resnick, S.M., 2009. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology* 72, 1906–1913.

<sup>xvii</sup> Seidler, R.D., Bernard, J.A., Burutolu, T.B., Fling, B.W., Gordon, M.T., Gwin, J.T., Kwak, Y., Lipps, D.B., 2010. Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 721–733.

<sup>xviii</sup> Salat, D.H., Buckner, R.L.,. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb. Cortex (New York, N.Y. 1991)* 14, 721–730.

<sup>xix</sup> Scahill, R.I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J.L., Rossor, M.N., Fox, N.C., 2003. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging.

<sup>xx</sup> Pakkenberg, B., Gundersen, H.J., 1997. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *J. Comp. Neurol.* 384, 312–320.

---

<sup>xxi</sup> Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW (March 2003). "Mapping cortical change across the human life span". *Nat. Neurosci.*

<sup>xxii</sup> Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW (March 2003). "Mapping cortical change across the human life span". *Nat. Neurosci.* 6

<sup>xxiii</sup> Mapping ventricular expansion onto cortical gray matter in older adults Sarah K. Madsen a , Boris A. Gutman a , Shantanu H. Joshi b , Arthur W. Toga a , Clifford R. Jack Jr c , Michael W. Weiner d,e,f,g , Paul M. Thompson a,b,h,\* , for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)

<sup>xxiv</sup> Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Shen, D., Kraut, M., Resnick, S.M., 2009. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology* 72, 1906e1913

<sup>xxv</sup> Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst AC, Stout JC, Bonner J, Hesselink JR

*Neurobiol Aging.* 2001 Jul-Aug; 22(4):581-94.

<sup>xxvi</sup> Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins.

Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Fratiglioni L, Johansson B, Gatz M

*J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Jan; 63(1):62-6.

<sup>xxvii</sup> The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence.

Barnes DE, Yaffe K

*Lancet Neurol.* 2011 Sep; 10(9):819-28.

<sup>xxviii</sup> Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation.

Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA

*Trends Neurosci.* 2007 Sep; 30(9):464-72

<sup>xxix</sup> Cognitive and neural correlates of aerobic fitness in obese older adults.

Bugg JM, Shah K, Villareal DT, Head D

---

<sup>xxx</sup> Caserta, M.T., Bannon, Y., Fernandez, F., Giunta, B., Schoenberg, M.R., Tan, J., 2009.

<sup>xxx</sup><sub>i</sub> Caligiuri, . Automatic detection of white matter hyperintensities in healthy aging and pathology using magnetic resonance imaging: a review. *Neuroinformatics* 13, 261–276.

<sup>xxx</sup><sub>ii</sub> Bartres-Faz, D., Clemente, I.C., Junque, C., 2001. White matter changes and cognitive performance in aging. *Rev. Neurol.* 33, 347–353.

<sup>xxx</sup><sub>iii</sub> Bennett, I.J., Madden, D.J., 2014. Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience* 276, 187–205.

<sup>xxx</sup><sub>iv</sub> Moody, D.M., Santamore, W.P., Bell, M.A., 1991. Does tortuosity in cerebral arterioles impair down-autoregulation in hypertensives and elderly normotensives? A hypothesis and computer model. *Clin. Neurosurg.* 37, 372–387.

<sup>xxx</sup><sub>v</sub> Rennels, M.L., Blaumanis, O.R., Grady, P.A., 1990. Rapid solute transport throughout the brain via paravascular fluid pathways. *Adv. Neurol.* 52, 431–439.

<sup>xxx</sup><sub>vi</sub> Brooks, S.J., Benedict, C., Burgos, J., Kempton, M.J., Kullberg, J., Nordenskjold, R, Schioth, H.B., 2013. Late-life obesity is associated with smaller global and regional gray matter volumes: A voxel-based morphometric study. *Int. J. Obes. (Lond)* 37, 230e236.

<sup>xxx</sup><sub>vii</sub> Jagust, W., Harvey, D., Mungas, D., Haan, M., 2005. Central obesity and the aging brain. *Arch. Neurol.* 62, 1545e1548.

<sup>xxx</sup><sub>viii</sub> Pannacciulli, N., Del Parigi, A., Chen, K., Le, D.S., Reiman, E.M., Tataranni, P.A., 2006.

Brain abnormalities in human obesity: A voxel-based morphometric study.

*NeuroImage* 31, 1419e1425.

<sup>xxx</sup><sub>ix</sub> Anan, F., Masaki, T., Eto, T., Iwao, T., Shimomura, T., Umeno, Y., Eshima, N., Saikawa, T., Yoshimatsu, H., 2009. Visceral fat accumulation is a significant risk factor for white matter lesions in Japanese type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 39, 368e37